



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07K 14/435 (2021.01); C12N 15/863 (2021.01); C12N 2710/24043 (2021.01); C12N 2830/15 (2021.01)

(21)(22) Заявка: 2018106643, 28.07.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.07.2016

Дата регистрации:
24.08.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.07.2015 US 62/199,681

(43) Дата публикации заявки: 28.08.2019 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 24.08.2021 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.02.2018

(86) Заявка РСТ:
IB 2016/001183 (28.07.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/021776 (09.02.2017)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ДЕЛЬКЕР Ален (US),
ЛИ Цзэнцзи (US),
РАУНТРИ Райан (US)

(73) Патентообладатель(и):

БАВАРИАН НОРДИК А/С (ДК)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 5670367 A, 23.09.1997. WO 2008/
106551 A2, 04.09.2008. WO 2010121180 A1,
21.10.2010. US 7638134 B2, 29.12.2009. WO 2005/
038028 A1, 28.04.2005. CN 102321637 A, 18.01.
2012. CN 101775410 A, 14.07.2010. RU 2180352
C2, 10.03.2002.

(54) ПРОМОТОРЫ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ В ПОКСВИРУСАХ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к биотехнологии, в частности к промоторам экспрессии белка Brachyury в поксвирусах. Предложены экспрессионная кассета для экспрессии кодирующей последовательности Brachyury в векторе, поксвирусный вектор, содержащий ее, и способ экспрессии последовательности, кодирующей антиген Brachyury, в векторе. Экспрессионная кассета содержит (а) последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую промотор, активный в качестве промотора поксвируса и содержащий

последовательность SEQ ID NO: 9 или подпоследовательность SEQ ID NO: 9, которая содержит любую из SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8, и (b) гетерологичную последовательность, кодирующую антиген Brachyury, функционально связанную с промотором, причем экспрессия кодирующей последовательности контролируется промотором. Изобретения позволяют усилить экспрессию антигена Brachyury, используемого в иммунотерапии. 3 н. и 15 з.п. ф-лы, 6 ил., 1 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07K 14/435 (2021.01); C12N 15/863 (2021.01); C12N 2710/24043 (2021.01); C12N 2830/15 (2021.01)(21)(22) Application: **2018106643, 28.07.2016**(24) Effective date for property rights:
28.07.2016Registration date:
24.08.2021

Priority:

(30) Convention priority:
31.07.2015 US 62/199,681(43) Application published: **28.08.2019 Bull. № 25**(45) Date of publication: **24.08.2021 Bull. № 24**(85) Commencement of national phase: **28.02.2018**(86) PCT application:
IB 2016/001183 (28.07.2016)(87) PCT publication:
WO 2017/021776 (09.02.2017)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**DELCAIRE, Alain (US),
LI, Zengji (US),
ROUNTREE, Ryan (US)**

(73) Proprietor(s):

Bavarian Nordic A/S (DK)(54) **PROMOTERS FOR ENHANCING EXPRESSION IN POXVIRUSES**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: group of inventions relates to biotechnology, in particular to promoters of the expression of a Brachyury protein in poxviruses. An expression cassette for the expression of a Brachyury encoding sequence in a vector, a poxvirus vector containing it, and a method for expressing a sequence encoding a Brachyury antigen in a vector are proposed. The expression cassette contains (a) a nucleic acid sequence containing a promoter active as a poxvirus promoter and containing a sequence SEQ ID NO: 9 or

a subsequence SEQ ID NO: 9, which contains any of SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 and SEQ ID NO: 8, and (b) a heterologous sequence encoding the Brachyury antigen functionally associated with the promoter, wherein the expression of the encoding sequence is controlled by the promoter.

EFFECT: inventions make it possible to enhance the expression of the Brachyury antigen used in immunotherapy.

18 cl, 6 dwg, 1 tbl, 4 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к одному или более новым промоторам экспрессии белка в поксвирусах, особенно к авипоксвирусам, таким как вирус оспы кур и канарипокс. Изобретение также относится к полинуклеотидам, содержащим указанный промотор, в частности, полинуклеотидам, содержащим указанный промотор и нуклеиновую кислоту, которая должна быть экспрессирована; векторам, содержащим их; клеткам-хозяевам, содержащим вышеуказанные конструкции; и композициям, содержащим любое из вышеуказанного. Кроме того, изобретение относится к одному или более новым полипептидам, функционально связанным с одним или более промоторами. Более конкретно, один или более новых полипептидов относятся к белку Brachyury.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рекомбинантные поксвирусы использовали в качестве вакцин для возбудителей инфекции, а в последнее время - для опухолей. Mastrangelo *et al.* J Clin Invest. 2000; 105 (8):1031-1034. Было показано, что две из этих групп поксвирусов, авипоксвирус и ортопоксвирус, эффективны при борьбе с опухолями и связаны с потенциальными методами лечения рака. *Id.*

Было показано, что один иллюстративный вид авипоксвируса, вирус оспы кур является безопасным средством для введения человеку, поскольку вирус оспы кур проникает в клетки млекопитающих и экспрессирует белки, но реплицирует прерывисто. Skinner *et al.* Expert Rev Vaccines. 2005 Feb;4(1):63-76. Кроме того, применение вируса оспы кур в качестве носителя для экспрессии исследовали в многочисленных клинических испытаниях вакцин против рака, малярии, туберкулеза, СПИДа и Эбола.

Рекомбинантные поксвирусы, такие как вирус оспы кур, были использованы для экспрессии широкого круга вставленных генов, включая несколько генов, связанных с инфекционными заболеваниями и опухолью, таких как p97, HER-2/neu, p53 и ETA (Paoletti, *et al.*, 1993). Одним из примеров опухолевого антигена, который изучается в последнее время, является Brachyury (также известный как «Т»).

Brachyury был идентифицирован у мышей как доминантный короткохвостый мутант, который также является рецессивной леталью; гомозиготные эмбрионы Т/Т умирают в середине созревания из-за нарушения образования задней мезодермы (Chesley, J. Exp. Zool., 70: 429-459, 1935). Мышиный ген Brachyury был клонирован (Herrmann *et al.*, Nature (Lond.), 343: 617-622, 1990), также, как и гомологи у других видов, таких как люди. Экспрессия человеческого гомолога мышиногo Brachyury была обнаружена при помощи ОТ-ПЦР в остатке нотохорды, пульпозном ядре, выкидышах человека на 14-15 неделе беременности (Edwards *et al.*, Genome Res., 6: 226-233, 1996).

В целом, Brachyury оказался ценным маркером для распознавания мезодермальной дифференциации (Herrmann *et al.*, Trends Genet., 10: 280-286, 1994). Например, помимо экспрессии у самих эмбрионов, сообщалось, что Brachyury активируется во время дифференцировки определенных ЕС (эмбриональной карциномы) и ES (эмбриональных стволовых клеток) клеточных линиях мыши, дифференцируя их по мезодермальным линиям *in vitro* (см., например, Bain *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 223: 691-694, 1996). Было показано, что у людей Brachyury экспрессируется в тератокарциномах (Gokhele *et al.*, Cell Growth and Differentiation 11:157-62, 2000), хордомах (Vujovic *et al.*, J. Pathol. 2: 157-65, 2006) и гемангиобластомах (Glasker *et al.*, Cancer Res. 66: 4167-4172, 2006).

Совсем недавно было описано, что поксвирусы, экспрессирующие Brachyury, могут быть эффективными в виде активного иммунотерапевтического средства против

опухолей (см. WO 2014/043535).

Очевидно, что существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в усовершенствовании методов лечения инфекционных заболеваний и рака, включая активные иммунотерапии и вакцины. Исходя из вышесказанного, существует

5 потребность в улучшении экспрессии антигенов, таких как Brachyury, используемых в активных иммунотерапиях. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к одному или более промоторам, нуклеиновым кислотам, экспрессионным кассетам, рекомбинантным пептидам и рекомбинантным

10 поксвирусам, связанным с улучшениями экспрессии кодирующих последовательностей и антигенов, включенных в виде части поксвирусов.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к экспрессионной кассете, содержащей:

а. промотор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, имеющую по

15 меньшей мере 70% идентичность с любой из SEQ ID NO: 1-10, и 77; и

б. кодирующую последовательность, функционально связанную с промотором; причем экспрессия кодирующей последовательности контролируется промотором.

В других аспектах настоящего изобретения экспрессионная кассета может быть включена как часть вектора, такого как вирус или плаزمид, для усиления экспрессии

20 кодирующей последовательности в ней. Предпочтительно экспрессионная кассета является частью поксвируса, такого как, но не ограничиваясь этим, ортопоксвируса и авипоксвируса. Более предпочтительно экспрессионная кассета представляет собой авипоксвирус, такой как вирус оспы кур. В еще одном аспекте экспрессионная кассета не является экспрессионной кассетой, естественно встречающейся в геноме поксвируса.

В дополнительных аспектах изобретение относится к одному или более промоторов, содержащих или состоящих из: а) последовательности нуклеиновой кислоты, выбранной

25 из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-10, б) подпоследовательности любой из SEQ ID NO: 1-10 и 77 или с) производной последовательности любой из SEQ ID NO: 1-10 и 77, причем производная последовательность имеет одну или более замен, делеций и/или

30 вставок и при этом производная последовательность активна в качестве промотора поксвируса и/или активна в инфицированной поксвирусом клетке.

В еще дополнительных аспектах настоящее изобретение включает одну или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих один или более новых белков Brachyury, выбранных из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 18-19, 22-23, 26-27, 30-31,

35 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70, и 71. В еще одном дополнительном аспекте настоящее изобретение включает еще одну новую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из: 16-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69.

В еще одном аспекте настоящее изобретение включает экспрессионную кассету

40 экспрессии, содержащую:

а. промотор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, имеющую по меньшей мере 70% идентичность с любой из SEQ ID NO: 1-10, и 77; и

б. кодирующую последовательность, функционально связанную с промотором, причем кодирующие последовательности содержат или i) нуклеиновую кислоту,

45 кодирующую белок Brachyury, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 11, 13, 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70 и 71 или ii) содержат или состоят из нуклеиновой кислоты, имеющей по меньшей мере 70% идентичность с любой из нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей

из: SEQ ID NO: 12, 14-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69;

причем экспрессия кодирующей последовательности контролируется промотором.

Дополнительные цели и преимущества настоящего изобретения будут изложены частично в описании, которое следует ниже, и частично будут очевидны из описания, или могут быть изучены посредством осуществления настоящего изобретения на практике. Цели и преимущества настоящего изобретения будут реализованы и достигнуты посредством элементов и комбинаций, в особенности, указанных в прилагаемой формуле изобретения.

Следует понимать, что как вышеизложенное общее описание, так и последующее подробное описание настоящего изобретения являются только иллюстративными и пояснительными, и не предназначены для ограничения настоящего изобретения, которое заявлено в формуле изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показана экспрессия белка Brachyury в дендритных клетках (DC) человека, инфицированных нерекомбинантным вирусом FPV-ДТ (FPV-WT -вирус оспы кур дикого типа), или рекомбинантных вирусов FPV-mBN343A, FPV-mBN344A или FPV-mBN345A. Вестерн-блоттинг проводили с использованием кроличьего моноклонального антитела против Brachyury, как описано в примере 1.

На фиг. 2 показана экспрессия белка Brachyury в дендритных клетках (DC) человека, инфицированных нерекомбинантными вирусами MVA-ДТ (MVA-модифицированный вирус осповакцины Анкара) или FPV-ДТ, или рекомбинантными вирусами MVA-Brachyury-TRICOM (TRiCOM - три костимулирующие молекулы), FPV-mBN249B, клон 32 FPV-mBN281A, клон 35 FPV-mBN281A, FPV-mBN343A, FPV-mBN344A, FPV-mBN345A, FPV-mBN354A или FPV-mBN355A. Вестерн-блоттинг проводили с использованием кроличьего моноклонального антитела против Brachyury, как описано в примере 2.

На фиг. 3 показана относительная экспрессия белка Brachyury по сравнению с GAPDH (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа) из вестерн-блоттинга дендритных клеток (DC) человека, инфицированных нерекомбинантными вирусами MVA-ДТ или FPV-ДТ, или рекомбинантными вирусами MVA-Brachyury-TRICOM, FPV-mBN249B, клон 32 FPV-mBN281A, клон 35 FPV-mBN281A, FPV-mBN343A, FPV-mBN344A, FPV-mBN345A, FPV-mBN354A или FPV-mBN355A, как описано в примере 2.

На фиг. 4 показана экспрессия белков Brachyury и TRICOM в клетках СММТ (клеточная линия опухолей молочной железы макаки резуса), инфицированных рекомбинантными вирусами MVA-Brachyury-TRICOM, FPV-mBN249B, FPV-mBN343A или FPV-mBN345A, которые оценивали при помощи проточной цитометрии с использованием флуоресцентно-меченных антител, специфичных для каждого белка, как описано в примере 3.

На фиг. 5 показаны средние уровни экспрессии белка Brachyury в клетках СММТ (клеточная линия опухолей молочной железы макаки резуса), инфицированных рекомбинантными вирусами MVA-Brachyury-TRICOM, FPV-mBN249B, FPV-mBN343A или FPV-mBN345A, которые оценивали при помощи проточной цитометрии, как описано в примере 3.

На фиг. 6 показана экспрессия белков Brachyury и TRICOM в клетках СММТ (линия клеток опухолей молочной железы макаки резуса), инфицированных рекомбинантным вирусом FPV-mBN345B, которую оценивали при помощи проточной цитометрии, как описано в примере 4.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основано на неожиданном определении того, что промоторные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 1-10 и 77, усиливают экспрессию опухолевого антигена Brachyury. Показанная на фиг. 1-6 и описанная более подробно в данном документе экспрессия антигена Brachyury усиливается при использовании промоторов согласно данному изобретению. Экспрессия дополнительно усиливается, если промоторы и антиген Brachyury используются как часть рекомбинантного поксвируса.

По меньшей мере в одном аспекте различные варианты осуществления настоящего изобретения были созданы в результате недостаточного уровня экспрессии белка Brachyury с использованием известных промоторов вируса осповакцины, таких как PrS и 40k вируса осповакцины (VV-40K). При попытке повысить уровни экспрессии Brachyury авторы настоящего изобретения проанализировали различные промоторы вируса осповакцины и связанные с ними белки (например, VV-40k, I3 и т. д.) и любые возможные гомологи в FPV. Изобретатели поняли, что некоторые гомологичные последовательности FPV были обнаружены ранее. См., например, Zantinge, J Gen Virol. 1996 Apr;77 (Pt 4):603-14 и ген FPV 088 в эталонной последовательности базы данных NCBI: NP_039051.1, Afonso, C.L *et al.*, J. Virol. 74 (8), 3815-3831 (2000).

В первоначальной попытке усилить экспрессию Brachyury возможную промоторную область гена FPV 088 в эталонной последовательности базы данных NCBI: NP_039051.1 сконструировали с использованием Brachyury изобретателями и протестировали с получением нежелательных результатов для промотора (см., например, фиг. 1 и 2 для mBN344A). Авторы изобретения создали следующий промотор с добавлением нуклеотидов из OPC (открытой рамки считывания) гена FPV 088, что также привело к нежелательным результатам (см., например, фиг. 1 и 2 для mBN354A). Другие конструкции были созданы авторами настоящего изобретения с использованием еще дополнительных нуклеотидов из OPC гена FPV 088, которые, как описано и проиллюстрировано в данном документе, усиливают экспрессию опухолевого антигена Brachyury.

Таким образом, в различных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к одной или более последовательностям нуклеиновых кислот, одному или более промоторам, содержащим последовательности нуклеиновых кислот, одной или более экспрессионных кассет, содержащих нуклеиновые кислоты, одному или более пептидам и/или пептидным последовательностям для усиления/экспрессии кодирующих последовательностей и/или нуклеиновых кислот в экспрессионных векторах, таких как, но не ограничиваясь ими, плазмиды, рекомбинантный вирус и так далее. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к одному или более рекомбинантным поксвирусам, содержащим одну или более последовательностей нуклеиновых кислот, промоторов, экспрессионных кассет и/или пептидов и/или пептидных последовательностей, описанных в данном документе.

Кроме того, в различных вариантах осуществления изобретения имеется одна или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих полипептиды Brachyury. В одном варианте осуществления изобретения одна или более нуклеиновых кислот, кодирующих полипептид Brachyury, выбирают из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 11, 13, 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70, и 71. Нуклеотидные последовательности, кодирующие полипептиды Brachyury в соответствии с настоящим изобретением, выбирают из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 12, 14-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69.

Определения

В рамках изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Так, например, ссылка на «эпитоп» включает один или более эпитопов, а ссылка на «способ» включает обозначение на эквивалентные этапы и способы, известные специалистам в данной области техники, которые могут быть модифицированы или заменены описанными способами в данном документе.

Если не указано иное, термин «по меньшей мере», предшествующий ряду элементов, следует рассматривать как относящийся к каждому элементу в ряду. Специалисты в данной области техники поймут или смогут определить множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, с применением не более чем стандартных экспериментов. Такие эквиваленты охватываются настоящим изобретением.

В настоящем описании и формуле изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержит» и его вариации, такие как «содержат» и «содержащий», следует понимать, как включающее указанное целое значение или стадию, или группу целых значений или стадий, но не исключающее любое другое целое значение или стадию, или группу целых значений или стадий. В настоящем описании термин «содержащий» может быть заменен термином «который содержит» или «включающий» или иногда используемым в настоящем описании термином «имеющий». Любой из указанных выше терминов (содержащий, который содержит, включающий, имеющий) во всех случаях при использовании в контексте аспекта или варианта осуществления настоящего изобретения может быть заменен термином «состоящий из». В рамках изобретения термин «состоящий из» исключает любой элемент, этап или ингредиент не указанный в элементе формулы изобретения. В рамках изобретения термин «состоящий по существу из» не исключает материалы или этапы, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики заявленного изобретения.

В рамках изобретения связывающий термин «и/или» между несколькими перечисленными элементами расценивается как охватывающий индивидуальные и комбинированные варианты. Например, когда два элемента соединяются с помощью «и/или», первый вариант относится к применимости первого элемента без второго. Второй вариант относится к применимости второго элемента без первого. Третий вариант относится к применимости первого и второго элементов вместе. Подразумевается, что любой из этих вариантов подходит по смыслу, и, следовательно, соответствует требованию термина «и/или», используемого в настоящем описании. Также подразумевается, что параллельная применимость более чем одного из вариантов подходит по смыслу, и, следовательно, соответствует требованию термина «и/или».

Используемый в рамках изобретения термин «промотор» обозначает регуляторную область нуклеиновой кислоты, обычно ДНК, расположенную против хода транскрипции последовательности экспрессируемой нуклеиновой кислоты, которая содержит определенные элементы последовательности ДНК, которые распознаются и связаны, например, белковыми транскрипционными факторами и полимеразам, ответственными за синтез РНК из кодирующей области гена. Поскольку промоторы обычно непосредственно примыкают к рассматриваемому гену, положения в промоторе обозначают относительно места начала транскрипции, причем транскрипция ДНК начинается для определенного гена (т.е. положения против хода транскрипции являются отрицательными числами, отсчитываемыми от -1, например -100 - позиция 100 пар оснований против хода транскрипции). Таким образом, промоторная

последовательность может содержать нуклеотиды до положения -1. Однако нуклеотиды из положения +1 не являются частью промотора, то есть в этом отношении следует отметить, что кодон инициации трансляции (ATG или AUG) не является частью промотора. Таким образом, SEQ ID NO: 1-10 и 77 представляют собой полинуклеотиды, содержащие промоторы согласно данному изобретению.

Используемый в рамках изобретения термин «усиление» или «усиленный» при использовании в отношении уровней экспрессии кодирующей последовательности, нуклеиновой кислоты, белка и/или антигена относится к увеличению экспрессии кодирующей последовательности, нуклеиновой кислоты, белка, и/или антигена, если они связаны с и/или как часть одного или более промоторов, экспрессионных каскадов, нуклеиновых кислот, белков и/или векторов согласно данному изобретению относительно уровней экспрессии кодирующей последовательности, нуклеиновых кислот, белка, и/или антигена, если они связаны с и/или являются частью одного или более промоторов, известных в данной области техники, таких как PrS или VV-40k.

В рамках изобретения, нуклеотидная последовательность, имеющая «по существу те же характеристики экспрессии», что и нуклеотидная последовательность, представленная в SEQ ID NO: 1-10 и 77, будет проявлять по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 90% активность промотора SEQ ID NO: 1-10 и 77, как измерено количеством продуцируемого рекомбинантного белка. Специалисту в данной области техники с использованием способов, изложенных в примерах 1-4 данной заявки, можно будет легко определить имеет ли указанная промоторная последовательность «по существу те же характеристики экспрессии», что и любая из SEQ ID NO: 1-10 и 77. Промоторы в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно активны в качестве промоторов поксвируса, предпочтительно авипоксвируса или активны в качестве промоторов в инфицированных поксвирусом клетках, предпочтительно в клетках, инфицированных авипоксвирусом. Авипоксвирус предпочтительно является вирусом оспы кур. «Активен как промотор поксвируса» означает, что промотор способен направлять экспрессию гена, с которым он функционально связан в вирусе оспы, после инфицирования клеток указанным вирусом. Клетки предпочтительно представляют собой клетки, которые допускают позднюю и/или раннюю, и/или раннюю/позднюю экспрессию поксвируса. «Промотор, активный в клетках, инфицированных поксвирусом», включает также случай, в котором промотор не является частью генома поксвируса, например, частью плазмиды или линейного полинуклеотида или вирусного генома не поксвируса; в таком случае промотор в соответствии с настоящим изобретением активен, если клетка, содержащая промотор, также содержит геном поксвируса, например, если клетка инфицирована поксвирусом. В этих условиях вирусная РНК-полимераза распознает промотор в соответствии с настоящим изобретением и активирует экспрессию гена/кодирующей последовательности, которая связана с промотором.

Используемый в рамках изобретения термин «производный от нуклеиновой кислоты, представленной в SEQ ID NO: 1-10 и 77», означает, что нуклеотидная последовательность SEQ ID NO: 1-10 и 77 взята за основу для осуществления указанных нуклеотидных модификаций, например, по меньшей мере добавления, делеции, замены и/или инверсии одного нуклеотида. Термин «производный» включает возможность, например, фактического изменения физической последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 1-10 и 77, при помощи известных методов, например, ПЦР пониженной точности. Термин «производный» дополнительно включает возможность выполнения

модификаций последовательности SEQ ID NO: 1-10 и 77 *in silico*, с последующим синтезом установленной таким образом последовательности как физической нуклеиновой кислоты. Например, термин «производный» включает возможность использования любой известной компьютерной программы для анализа последовательностей нуклеиновых кислот в отношении, например, стабильности гибридизации и возможности любой вторичной структуры нуклеиновой кислоты в модификации исходной последовательности SEQ ID NOs: 1-10, и 77. Предпочтительно, не более 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 нуклеотидов были добавлены, удалены, заменены и/или инвертированы из нуклеиновых кислот SEQ ID NO: 1-10, и 77. Кроме того, добавление, инсерция или делеция по меньшей мере одного нуклеотида не должна приводить к тому, что иницирующий кодон нуклеиновой кислоты должен быть экспрессирован.

Используемый в рамках изобретения термин «экспрессированный», «экспрессировать», «экспрессия» и тому подобное обозначает только транскрипцию, а также как транскрипцию, так и трансляцию последовательности, представляющей интерес. Таким образом, в отношении экспрессии нуклеиновой кислоты, присутствующей в форме ДНК, продукт, полученный в результате этой экспрессии, может представлять собой или РНК (в результате только транскрипции экспрессируемой последовательности), или полипептидную последовательность (в результате как транскрипции, так и трансляции экспрессируемой последовательности). Таким образом, термин «экспрессия» также включает возможность того, что как РНК, так и полипептидный продукт являются результатом указанной экспрессии и остаются вместе в одной и той же общей среде. Например, в том случае, когда мРНК сохраняется после ее трансляции в полипептидный продукт.

Используемый в рамках изобретения термин «экспрессионная кассета» определяется как часть вектора или рекомбинантного вируса, обычно используемого для клонирования и/или трансформации. Экспрессионная кассета обычно состоит из: а) одной или более кодирующих последовательностей (например, открытой рамки считывания (ОРС), генов, нуклеиновых кислот, кодирующих белок и/или антиген) и б) последовательностей, контролирующих экспрессию одной или более кодирующих последовательностей. Кроме того, экспрессионная кассета может содержать 3'-нетранслируемую область, которая у эукариот обычно содержит сайт полиаденилирования.

Термин «рекомбинантный» означает полинуклеотид или полипептид полусинтетического или синтетического происхождения, который или не встречается в природе, или связан с другим полинуклеотидом в композиции, не обнаруженной в природе.

Один аспект настоящего изобретения включает промоторы с нуклеиновыми кислотами, имеющими по меньшей мере 70%, предпочтительно 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичность с SEQ ID NO: 1-10 и 77, и имеющие по существу те же характеристики экспрессии, что и SEQ ID NO: 1-10, и 77.

«Процент (%) гомологии или идентичности последовательностей» в отношении последовательностей нуклеиновых кислот, описанных в рамках изобретения, определяется как процентное содержание нуклеотидов в последовательности-кандидате, которые идентичны нуклеотидам в эталонной последовательности (то есть последовательность нуклеиновой кислоты, из которой она получена), после выравнивания последовательностей и введения разрывов, если необходимо, для достижения максимальной процентной идентичности последовательности и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности.

Выравнивание для целей определения процента идентичности или гомологии нуклеотидных последовательностей можно осуществить различными способами, известными специалистам в данной области техники, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области могут определить соответствующие параметры для измерения степени выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей.

Программа BESTFIT использует алгоритм локальной гомологии Смита и Ватермана (Smith и Waterman) (1981) для поиска сегмента с самой высокой степенью сходства между двумя последовательностями, *Advances in Applied Mathematics* 2:482- 489. Этот алгоритм может быть применен к аминокислотным последовательностям с применением матрицы подсчета баллов, разработанной Dayhoff, *Atlas of Protein Sequences and Structure*, M. O. Dayhoff ed., 5 suppl. 3:353-358, National Biomedical Research Foundation, Washington, D.C., USA, и нормированной Gribskov (1986), *Nucl. Acids Res.* 14(6):6745-6763. Типичная реализация этого алгоритма для определения процента идентичности последовательностей представлена Genetics Computer Group (Мэдисон, штат Висконсин) в приложении «BestFit». Параметры по умолчанию для этого метода описаны в Висконсинском руководстве к пакету программ для анализа последовательностей, версия 8 (1995) (доступно в Genetics Computer Group, Мэдисон, штат Висконсин). Предпочтительным способом определения процента идентичности в контексте настоящего изобретения является применение пакета программ MPSRCH, защищенного авторским правом Университета Эдинбурга, который разработан John F. Collins and Shane S. Sturrok, и распространяемые IntelliGenetics, Inc. (Маунтин-Вью, Калифорния). Из этого набора пакетов можно применять алгоритм Smith-Waterman, в котором параметры по умолчанию используются для таблицы подсчета баллов (например, штраф на внесение делеции в размере 12, штраф на продолжение делеции в размере один и делеция в размере шесть). Среди полученных данных значение «Match» отображает «идентичность последовательностей». Другие подходящие программы для вычисления процента идентичности или сходства между последовательностями в общем известны из уровня техники, например, другой программой выравнивания является BLAST, применяемая с параметрами по умолчанию. Например, BLASTN и BLASTP могут использоваться с использованием следующих параметров по умолчанию: genetic code=standard; filter=none; strand=both; cutoff=60; expect=10; Matrix=BLOSUM62; Descriptions=50 sequences; sort by=HIGH SCORE; Databases=non- redundant, GenBank+EMBL+ DDBJ+PDB+ GenBank CDS translations+Swiss protein+Spupdate+PIR. Более подробную информацию по этим программам можно найти по следующему интернет-адресу: [http:// blast.ncbi.nlm.nih.gov/](http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/).

Промоторы и последовательности нуклеиновой кислоты

В одном варианте осуществления настоящее раскрытие включает последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-10, и 77.

В другом варианте осуществления настоящее раскрытие включает последовательность нуклеиновой кислоты, имеющую по меньшей мере 70% идентичность с нуклеиновой кислотой, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-10 и 77, и имеющую по существу те же характеристики экспрессии, что и последовательность нуклеиновой кислоты, выбранная из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-10, и 77. В дополнительных вариантах осуществления изобретения предложена последовательность нуклеиновой кислоты, имеющая по меньшей мере 75%, 80%, 85%,

90% или 95% идентичность с нуклеиновой кислотой, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-10 и 77, и имеющая по существу те же характеристики экспрессии, что и последовательность нуклеиновой кислоты, выбранная из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-10, и 77.

5 Еще в дополнительном варианте осуществления изобретение относится к нуклеиновой кислоте, имеющей нуклеотидную последовательность, полученную из нуклеиновой кислоты, представленной в SEQ ID NO: 1-10 и 77, содержащую по меньшей мере добавление, делецию, замену и/или инверсию одного нуклеотида по сравнению с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 1-10 и 77 и имеющую по существу те же характеристики экспрессии, что и нуклеиновая кислота SEQ ID NO: 1-10, и 77.

10 Еще в дополнительном варианте осуществления изобретение относится к нуклеиновой кислоте, имеющей нуклеотидную последовательность, способную к гибридизации с последовательностью нуклеиновой кислоты, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-10 и 77, и имеющую по существу те же характеристики экспрессии, что и последовательность нуклеиновой кислоты, выбранная из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-10, и 77.

В одном аспекте изобретение относится к промотору для усиления экспрессии кодирующей последовательности и/или нуклеотидной последовательности гена, выбранному из группы, состоящей из:

20 а) последовательности нуклеиновой кислоты, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-10 и 77 или их подпоследовательности;

б) нуклеиновой кислоты, имеющей нуклеотидную последовательность, полученную из нуклеиновой кислоты, указанной в (а), содержащей по меньшей мере добавление, делецию, замену и/или инверсию одного нуклеотида по сравнению с нуклеотидной последовательностью (а), и имеющей по существу те же характеристики экспрессии, что и нуклеиновая кислота (а);

с) последовательности нуклеиновой кислоты, имеющей по меньшей мере 70% идентичность с нуклеиновой кислотой (а) и имеющей по существу те же характеристики экспрессии, что и нуклеиновая кислота (а); и

30 д) нуклеиновой кислоты, способной к гибридизации с последовательностью нуклеиновой кислоты (а), (b) или (с), и имеющей по существу те же характеристики экспрессии, что и нуклеиновая кислота (а).

е) последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9, причем последовательность нуклеиновой кислоты содержит до 245 нуклеотидов.

35 Еще один аспект изобретения относится к нуклеиновой кислоте, способной к гибридизации с последовательностью нуклеиновой кислоты (а), (b) или (с) и имеющей по существу те же характеристики экспрессии, что и нуклеиновая кислота (а). Термин «способный к гибридизации» означает гибридизацию в условиях, когда любая часть нуклеиновой кислоты (а), (b) или (с) может подвергаться гибридизации с другой последовательностью ДНК, чтобы обеспечить обнаружение и выделение любой последовательности ДНК, имеющей по существу те же характеристики экспрессии, что и нуклеиновая кислота (а). Гибридизация проводится в жестких условиях; чем более жесткие условия, тем более вероятно, что частично комплементарные последовательности должны быть разделены друг от друга, то есть более высокая жесткость снижает вероятность гибридизации. На практике термин «жесткие условия» означает условия гибридизации с высокой температурой (например, 65°C) и/или низкой концентрацией соли (например, 0,1×SSC). Повышение температуры и/или уменьшение концентрации соли увеличивает жесткость. В жестких условиях гибридизация будет

происходить только в том случае, если существует по меньшей мере 70% или предпочтительно по меньшей мере 75, 80, 85, 90 или 95% идентичность между последовательностями. Гибридизацию можно проводить, как указано в Ausubel *et al.* (2002) Short Protocols in Molecular Biology Vol. 1 5th ed. Canada.

5 Предпочтительно промотор и/или нуклеиновая кислота согласно настоящему изобретению имеют длину до 245 или 242 нуклеотидов включительно. Также, промотор и/или нуклеиновая кислота согласно настоящему изобретению имеют длину до 232 или 215 нуклеотидов включительно. Более предпочтительно промотор согласно настоящему изобретению имеет длину до 212, 200 включительно или длину до 195 нуклеотидов
10 включительно или длину до 183 включительно или длину до 170 или 167 нуклеотидов включительно. В одном варианте осуществления изобретения нуклеиновая кислота (b), (c) или (d), как указано выше, содержит около 50-250 нуклеотидов, около 60-220 нуклеотидов, около 70-200 нуклеотидов, около 80-190 нуклеотидов, или около 90-180 нуклеотидов.

15 Альтернативно, объем настоящего изобретения охватывает применение производного этих промоторов, который может быть подпоследовательностью последовательностей, определенных в любом из SEQ ID NO: 1-10, и 77. Термин «подпоследовательность последовательностей любой из SEQ ID NO: 1-10 и 77» относится к более коротким фрагментам любой из SEQ ID NO: 1-10 и 77, которые все еще активны в качестве
20 промотора, в частности в качестве промотора в ортопоксивирусе, таком как FPV, или в ортопоксивирусе, таких как инфицированных FPV клетках.

В различных вариантах осуществления изобретения примерные подпоследовательности SEQ ID NO: 9 выбраны из SEQ ID NO: 2-8. В одном аспекте SEQ ID NO: 4 или 5 являются предпочтительной подпоследовательностью SEQ ID NO:
25 9. В других аспектах подпоследовательности SEQ ID NO: 8 включают SEQ ID NO: 2-7, последовательности SEQ ID NO: 7 включают SEQ ID NO: 2-6, подпоследовательности SEQ ID NO: 6 включают SEQ ID NO: 2-5, подпоследовательности SEQ ID NO: 5 включают SEQ ID NO: 2-4 подпоследовательности SEQ ID NO: 6 включают SEQ ID NO: 2-5, подпоследовательности SEQ ID NO: 5 включают SEQ ID NO: 2-4, подпоследовательности
30 SEQ ID NO: 4 включают SEQ ID NO: 2-3 и подпоследовательности SEQ ID NO: 3 включают SEQ ID NO: 2.

Производные промотора, содержащие или состоящие из нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 1-10 и 77 или их подпоследовательностей, также может быть последовательностью, которая имеет одну или более нуклеотидных
35 замен, делеций и/или вставок по отношению к любой из последовательностей SEQ ID NO: 1-10, и 77. Производные согласно настоящему изобретению по-прежнему активны в качестве промотора, в частности в качестве ортопоксивируса и/или промотора авипоксивируса в клетках, инфицированных ортопоксивирусом и/или вирусом авипоксивируса, более предпочтительно в качестве промотора авипоксивируса в
40 инфицированных авипоксивирусом клетках. В производных согласно настоящему изобретению делеции, замены и вставки могут быть объединены в одну последовательность.

Предпочтительно производное имеет гомологию по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 60%, еще более предпочтительно по меньшей мере
45 80%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% по сравнению с любой из последовательностей SEQ ID NO: 1-10 и 77 или их подпоследовательностей, как описано в рамках изобретения.

Белки Brachyury

В нескольких аспектах настоящего изобретения авторы изобретения определили, что в результате синтеза различных промоторов, описанных в рамках изобретения, изобретатели создали один или более рекомбинантных белков Brachyury. В частности, один или более рекомбинантных белков Brachyury представляют собой слитые белки, полученные в результате комбинации одного или более промоторов согласно настоящему изобретению и белка Brachyury. Предполагается, что один или более рекомбинантных белков Brachyury могут быть полезны в составе вакцины, фармацевтической или другой терапевтической композиции.

Таким образом, в различных аспектах изобретение включает один или более синтетических и новых рекомбинантных белков Brachyury и/или синтетических и новых нуклеиновых кислот, кодирующих рекомбинантные белки Brachyury.

В одном варианте осуществления изобретение относится к одной или более последовательностей нуклеиновых кислот, имеющих по меньшей мере 70% идентичность с нуклеиновой кислотой, кодирующей белок Brachyury, причем белок Brachyury выбран из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70, и 71. В дополнительных вариантах осуществления изобретение относится к одной или более нуклеиновых кислот, имеющих по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичность с нуклеиновой кислотой, кодирующей белок Brachyury, причем белок Brachyury выбран из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70, и 71.

В различных других вариантах осуществления изобретение относится к одному или более белков Brachyury, выбранных из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70, и 71. В дополнительных вариантах осуществления изобретение относится к одному или более белков Brachyury, имеющих по меньшей мере 70% идентичность с пептидом, выбранным из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70, и 71. В еще дополнительных вариантах осуществления изобретение относится к пептиду, имеющему по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичность с пептидом, выбранным из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70, и 71.

В другом варианте осуществления изобретение относится к одной или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих белок Brachyury, при этом последовательность нуклеиновой кислоты выбрана из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 16-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69.

В других вариантах осуществления изобретение относится к одной или более последовательностей нуклеиновых кислот, имеющих по меньшей мере 70% идентичность с нуклеиновой кислотой, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 16-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68 и 69 и имеющих по существу те же характеристики экспрессии, что и последовательность нуклеиновой кислоты, выбранная из группы, состоящей из SEQ ID NO: 16-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69. В дополнительных вариантах осуществления изобретение относится к последовательности нуклеиновой кислоты, имеющей по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичность с нуклеиновой кислотой, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 16-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68 и 69 и имеющих

по существу те же характеристики экспрессии, что и последовательность нуклеиновой кислоты, выбранная из группы, состоящей из SEQ ID NO: 16-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к одной или более последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 16-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69.

Экспрессионные кассеты

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится к экспрессионной кассете, содержащей один или более промоторов и/или рекомбинантных белков Brachyury, и/или нуклеиновых кислот в соответствии с настоящим изобретением.

В одном варианте осуществления изобретение относится к экспрессионной кассете, содержащей промотор, имеющий по меньшей мере 70% идентичность с нуклеиновой кислотой, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-10 и нуклеиновой кислоты, кодирующей пептид Brachyury, выбранный из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 11, 13, 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70, и 71. В другом варианте осуществления изобретение относится к экспрессионной кассете, содержащей промотор, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-10 и 77, и/или нуклеиновой кислоты, кодирующей пептид Brachyury, причем нуклеиновая кислота выбрана из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 12, 14-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к экспрессионной кассете, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты по меньшей мере на 70% гомологичную последовательности нуклеиновой кислоты, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 72-76. В дополнительных вариантах осуществления изобретение относится к экспрессионной кассете, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, имеющую по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичность с нуклеиновой кислотой, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 72-76.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к экспрессионной кассете, содержащей SEQ ID NO: 72.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к экспрессионной кассете, содержащей SEQ ID NO: 73.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к экспрессионной кассете, содержащей SEQ ID NO: 74.

Рекомбинантные поксвирусы

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения нуклеиновые кислоты, промоторы, рекомбинантные белки и/или экспрессионные кассеты согласно настоящему изобретению могут быть частью вектора. Термин «вектор» относится к любым векторам, известным специалисту в данной области техники. Вектор может представлять собой плазмидный вектор, такой как pBR322 или вектор серии pUC. Более предпочтительно вектор представляет собой рекомбинантный вирус. В контексте настоящего изобретения термин «вирус» или «рекомбинантный вирус» относится к инфекционному вирусу, содержащему вирусный геном. В этом случае нуклеиновые кислоты, промоторы, рекомбинантные белки и/или экспрессионные кассеты согласно настоящему изобретению являются частью вирусного генома соответствующего рекомбинантного вируса. Рекомбинантный вирусный геном

упаковывают, и полученные рекомбинантные вирусы могут быть использованы для инфицирования клеток и клеточных линий, в частности для инфицирования живых животных, включая людей. Типичными рекомбинантными вирусами, которые могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением, являются аденовирусные векторы, ретровирусные векторы или векторы на основе аденоассоциированного вируса 2 (AAV2). Наиболее предпочтительными являются поксвирусные векторы.

В различных вариантах осуществления изобретения нуклеиновые кислоты, промоторы, полипептиды и экспрессионные кассеты в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно активны в качестве поксвирусных промоторов или активны в качестве промоторов в инфицированных поксвирусом клетках. Поксвирус предпочтительно представляет собой авипоксвирус или ортопоксвирус. Более предпочтительно, поксвирус представляет собой авипоксвирус.

Термин «авипоксвирус» относится к любому авипоксвирусу, такому как вирус оспы кур, вирус оспы канареек, вирус оспы юнко, вирус оспы скворцов, вирус оспы голубей, вирус оспы попугаев, вирус оспы перепелов, вирус оспы фазанов, вирус оспы пингвинов, вирус оспы воробьев, вирус оспы скворцов и вирус оспы индеек. Предпочтительными авипоксвирусами являются вирус оспы канареек и вирус оспы кур.

Примером вируса оспы канареек является штамм Rentschler. Выделенный из бляшки и очищенный штамм вируса оспы канареек, обозначенный как ALVAC (патент США № 5766598) был депонирован в соответствии с условиями Будапештского договора в Американской коллекции типовых культур (ATCC) под номером доступа VR-2547. Другой штамм вируса оспы канареек, представляющий собой штамм коммерчески доступной вакцины канарипокса, обозначенный как LF2 CER 524 24 10 75, доступен от Institute Merieux, Inc.

Примерами вируса оспы кур (Fowlpox) являются штаммы FP-1, FP-5, TROVAC (патент США № 5766598), и POXVAC-TC (патент США 7410644). FP-1 представляет собой штамм Duvette, модифицированный для использования в качестве вакцины у однодневных цыплят. Этот штамм, представляющий собой штамм коммерчески доступной вакцины вируса оспы кур, был обозначен как O DCEP 25/CER67/2309, октябрь 1980 г., и доступен от Institute Merieux, Inc. FP-5 представляет собой штамм коммерчески доступной вакцины вируса оспы кур, полученной из эмбриона цыпленка, доступный от Американских научных лабораторий (отдел компании Schering Corp.) Мэдисон, Висконсин, Ветеринарная лицензия США № 165, серийный № 30321.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рекомбинантный FPV содержит последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 1-10, и 77. В различных дополнительных вариантах осуществления изобретения рекомбинантный FPV содержит экспрессионную кассету, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 72-76. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения рекомбинантный FPV содержит экспрессионную кассету, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 72, 73 и 74

В других вариантах осуществления изобретения рекомбинантный FPV содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую антиген Brachyury, выбранный из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 11, 13, 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70, и 71. В других вариантах осуществления изобретения рекомбинантный FPV содержит пептид Brachyury, выбранный из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 11, 13, 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70, и 71. В других вариантах осуществления изобретения

рекомбинантный FPV содержит нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 12, 14-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69. В более предпочтительных вариантах осуществления изобретения рекомбинантный FPV содержит пептид Brachyury, выбранный из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70 и 71, и/или нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 16-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69.

В различных других вариантах осуществления изобретения рекомбинантный поксвирус представляет собой ортопоксвирус, такой как, но не ограничиваясь ими, вирус осповакцины, модифицированный вирус осповакцины Анкара (Анкара) (MVA) или MVA-BN.

Примеры штаммов вируса осповакцины представляют собой штаммы Temple of Heaven, Copenhagen, Paris, Budapest, Dairen, Gam, MRIVP, Per, Tashkent, TBK, Tom, Bern, Patwadangar, BIEM, B-15, Lister, EM-63, New York City Board of Health, Elstree, Ikeda и WR. Предпочтительным штаммом вируса осповакцины (VV) является штамм Wyeth (DRYVAX) (патент США 7410644) Другим предпочтительным штаммом VV является MVA (Sutter, G. *et al.* [1994], Vaccine 12: 1032-40). Другим предпочтительным штаммом VV является MVA-BN.

Примерами штаммов вируса MVA, применяемых при осуществлении на практике настоящего изобретения и депонированных в соответствии с требованиями Будапештского договора, являются штаммы MVA 572, депонированные в Европейской коллекции культур клеток животных (ECACC), Лаборатории исследования и производства вакцин, Лабораторной службе общественного здравоохранения, Центре прикладной микробиологии и исследований в Porton Down, Salisbury, Wiltshire SP4 0JG, United Kingdom (Великобритания) под номером депозита ECACC 94012707 от 27 января 1994 г. и MVA 575, депонированный под номером ECACC 00120707 7 декабря 2000 г. Дополнительными иллюстративными штаммами являются MVA-BN, депонированный 30 августа 2000 г в Европейской коллекции культур клеток (ECACC) под номером V00083008, и его производные.

Хотя MVA-BN является предпочтительным благодаря более высокой безопасности (менее способен к репликации), для настоящего изобретения пригодны все штаммы MVA. В соответствии с вариантом осуществления изобретения штамм MVA представляет собой MVA-BN и его производные. Определение MVA-BN и его производных приведено в публикации PCT/EP01/13628, которая включена в настоящий документ путем ссылки.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение рекомбинантных ортопоксвирусов, предпочтительно вируса осповакцины (VV), штамма Wyeth, ACAM 1000, ACAM 2000, MVA или MVA-BN для терапии рака. Рекомбинантные ортопоксвирусы генерируются путем вставки в ортопоксвирус гетерологичных последовательностей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения MVA представляет собой MVA-BN, депонированный 30 августа 2000 г в Европейской коллекции культур клеток (ECACC) под номером V00083008, и описанный в международной публикации PCT WO2002042480 (см. также, например, патент США № 6761893 и 6913752), которые включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рекомбинантный MVA является производным MVA-BN. Такие «производные» включают вирусы, проявляющие по существу те же самые репликационные характеристики, что и депонированный штамм

(ECACC № V00083008), но имеющие отличия в одной или более частей своего генома. Вирусы, имеющие те же «репликационные характеристики», что и депонированный вирус, представляют собой вирусы, которые реплицируются со сходными амплификационными отношениями, что и депонированный штамм, в клетках CEF и клеточных линиях HeLa, HaCat и 143B, и которые проявляют подобные репликационные характеристики *in vivo* при определении, например, на модели трансгенной мыши AGR129.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рекомбинантный ортопоксвирус содержит нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 1-10, и 77. В различных дополнительных вариантах осуществления изобретения рекомбинантный ортопоксвирус содержит экспрессионную кассету, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 72-76. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения рекомбинантный ортопоксвирус содержит экспрессионную кассету, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 72, 73 и 74

В других вариантах осуществления изобретения рекомбинантный ортопоксвирус содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую антиген Brachyury, выбранный из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 11, 13, 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70, и 71. В дополнительных вариантах осуществления изобретения рекомбинантный ортопоксвирус содержит нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 12, 14-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69. В более предпочтительных вариантах осуществления изобретения рекомбинантный ортопоксвирус содержит пептид Brachyury, выбранный из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70 и 71, и/или нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 16-17, 20-21, 24-25, 28-29, 32-33, 36-37, 40-41, 44-45, 48-49, 52-53, 56-57, 60-61, 64-65, 68, и 69.

Специалистам в данной области техники известны способы вставки экспрессионной кассеты или промотора в соответствии с настоящим изобретением в вирусный геном, в частности, в геном поксвируса, наиболее предпочтительно в геном ортопоксвируса и/или FPV. Например, экспрессионная кассета или ее промотор, или производное в соответствии с настоящим изобретением могут быть вставлены в геном поксвируса при помощи гомологичной рекомбинации. С этой целью нуклеиновая кислота трансфицируется в линию пермиссивных клеток, такую как клетки CEF или ВНК, причем нуклеиновая кислота содержит экспрессионную кассету или промотор, или их производное в соответствии с настоящим изобретением, фланкированные нуклеотидными участками, которые гомологичны области поксвирусного генома, в который должна быть вставлена экспрессионная кассета или промотор, или их производное в соответствии с настоящим изобретением. Клетки инфицированы поксвирусом, а в инфицированных клетках происходит гомологичная рекомбинация между нуклеиновой кислотой и вирусным геномом. Альтернативно, также возможно сначала инфицировать клетки поксвирусом, а затем трансфицировать нуклеиновую кислоту в инфицированные клетки. И в этом случае рекомбинация происходит в клетках. Затем рекомбинантный поксвирус выбирают способами, известными в существующем уровне техники. Конструкция рекомбинантного поксвируса не ограничивается этим конкретным способом. В качестве альтернативы для этого может быть использован любой подходящий способ, известный специалисту в данной области техники.

Экспрессионная кассета или промотор в соответствии с настоящим изобретением

могут быть введены в любую подходящую часть вируса или вирусного вектора, в частности, в вирусный геном. В случае ортопоксвируса и авипоксвируса вставка может быть выполнена в не относящимся к незаменимым частям вирусного генома или в межгенную область вирусного генома. Термин «межгенная область» предпочтительно
 5 относится к тем частям вирусного генома, которые расположены между двумя соседними генами, которые не содержат кодирующих последовательностей. Если вирус является ортопоксвирусом и авипоксвирусом, вставка также может быть выполнена в сайт делеции вирусного генома. Термин «сайт делеции» относится к тем частям вирусного генома, которые удаляются по отношению к геному встречающегося в природе
 10 ортопоксвируса или авипоксвируса. Однако сайты вставки не ограничены этими предпочтительными сайтами для вставки в геном ортопоксвируса и авипоксвируса, поскольку в объем настоящего изобретения входит экспрессионная кассета, которая может быть вставлена в любом месте вирусного генома до тех пор, пока можно получить рекомбинанты, которые могут быть амплифицированы и размножены по меньшей
 15 мере в одной системе клеточной культуры, такой как фибробласты куриных эмбрионов (клетки CEF).

Промотор в соответствии с настоящим изобретением может быть использован для экспрессии гена, который уже является частью вектора, например, геном ортопоксвируса и/или авипоксвируса. Такой ген может представлять собой ген, который, естественно,
 20 является частью вирусного генома или чужеродного гена, который уже был вставлен в вектор. В этих случаях промотор согласно настоящему изобретению вводится в 3'-5' направлении от гена в векторе, экспрессия которого должна контролироваться промотором.

Вакцины и/или композиции

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящее изобретение
 25 относится к вектору в соответствии с настоящим изобретением в качестве вакцины или лекарственного средства. В более общем плане настоящее изобретение относится к вакцине или фармацевтической композиции, содержащей экспрессионную кассету, ДНК или вектор в соответствии с настоящим изобретением. Специалистам в данной области техники известны способы введения вакцины или фармацевтической композиции
 30 животному или человеческому организму. В случае ДНК и рекомбинантных плазмидных векторов ДНК и вектор можно просто вводить путем инъекции. Если вакцина или композиция представляют собой рекомбинантный вирус, такой как ортопоксвирус или авипоксвирус, в частности рекомбинантный MVA или рекомбинантный FPV, то ее
 35 также можно вводить животному или человеческому организму в соответствии со знаниями специалиста в данной области техники, например, при помощи внутривенного, внутримышечного, интраназального, внутрикожного или подкожного введения. Более подробная информация о количестве вводимого вируса приведена ниже.

В дополнение к промотору, экспрессионной кассете или вектору в соответствии с
 40 настоящим изобретением фармацевтическая композиция или вакцина обычно могут содержать один или более фармацевтически приемлемых и/или одобренных носителей, добавок, антибиотиков, консервантов, адъювантов, разбавителей и/или стабилизаторов. Кроме того, в таких основах могут присутствовать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие или эмульгирующие агенты, буферные вещества для коррекции pH
 45 и т.п. Подходящие носители обычно представляют собой большие, медленно метаболизируемые молекулы, такие как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, сополимеры аминокислот, липидные агрегаты или тому подобное.

Для получения фармацевтических композиций или вакцин ДНК, экспрессионная кассета или вектор в соответствии с настоящим изобретением, в частности рекомбинантный ортопоксвирус или авиопоксвирус, такой как рекомбинантный MVA или рекомбинантный FPV, превращают в физиологически приемлемую форму. Для MVA и FPV это можно сделать на основе опыта изготовления поксвирусных вакцин, применяемых для вакцинации против оспы, как описано Н. *et al.* [1974] Dtsch. med. Wschr. 99, 2386-2392). Например, очищенный вирус с титром 5×10^8 TCID₅₀/мл в составе композиции 10 ммоль/л Трис, 140 ммоль/л NaCl, pH 7,4 хранят при -80°C. Для получения вакцин для инъекций, например, 10^1 - 10^9 частиц рекомбинантного вируса в соответствии с настоящим изобретением подвергают лиофилизации в фосфатно-буферном растворе (PBS) в присутствии 2% пептона и 1% альбумина человека в ампуле, предпочтительно в стеклянной ампуле. В качестве альтернативы, дозы вакцины могут быть получены путем ступенчатой сублимационной сушки вируса в препарате. Такая композиция может содержать дополнительные добавки, такие как маннит, декстран, сахар, глицин, лактоза или поливинилпирролидон, или другие вспомогательные вещества, такие как антиоксиданты или инертный газ, стабилизаторы или рекомбинантные белки (например, сывороточный альбумин человека), подходящие для введения *in vivo*. Типичный препарат, содержащий вирус, подходящий для сублимационной сушки, содержит 10 ммоль/л Трис-буфер, 140 ммоль/л NaCl, 18,9 г/л декстрана (MW 36000-40000), 45 г/л сахарозы, 0,108 г/л монокалийевой соли L-глутаминовой кислоты моногидрат pH 7,4. Затем стеклянную ампулу герметизируют и ее можно хранить в диапазоне от 4°C до комнатной температуры в течение нескольких месяцев. Однако до тех пор, пока нет необходимости в обратном, ампулу предпочтительно хранить при температуре ниже -20°C.

Для вакцинации или терапии лиофилизат или лиофилизированный продукт может быть растворен в 0,1-0,5 мл водного раствора, предпочтительно воды, физиологического раствора или Трис-буфера, и вводиться системно или местно, т.е., парентерально, подкожно, внутримышечно, или любым другим способом введения, известным квалифицированному специалисту. Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза будут, конечно, зависеть от факторов, известных специалистам в данной области техники, таких как возраст и вес пациента, способа введения и степени тяжести заболевания.

В одном или более вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способу введения кодирующей последовательности в целевую клетку, такую как клетка человека для терапевтических целей, включающему введение нуклеиновых кислот, промоторов, рекомбинантных белков и/или экспрессионных кассет в соответствии с настоящим изобретением в целевую клетку. Иллюстративные человеческие целевые клетки могут включать антигенпрезентирующие клетки (APC), такие как дендритные клетки, макрофаги и другие не-APC, такие как фибробласты, опухолевые клетки и так далее.

Настоящее изобретение также относится к способу получения пептида, белка и/или вируса, включающему инфицирование клетки-хозяина рекомбинантным вирусом в соответствии с настоящим изобретением, с последующим культивированием инфицированной клетки-хозяина в подходящих условиях и далее с последующим выделением и/или обогащением пептида и/или белка и/или вирусов, продуцируемых указанной клеткой-хозяином. Клетка должна быть клеткой, в которой вирус способен реплицироваться, если она предназначена для продуцирования, то есть амплификации вируса в соответствии с настоящим изобретением. Для поксвирусов, в частности MVA,

подходящими клетками являются клетки CEF (фибробласты куриных эмбрионов) или ВНК (почки новорожденного хомяка). Для авипоксвирусов, таких как вирус оспы кур, подходящие клетки включают клетки CEF или CED (дермальные фибробласты куриных эмбрионов). Если предполагается получение пептида/белка, кодируемого

5 рекомбинантным вирусом в соответствии с настоящим изобретением, клеткой может быть любая клетка, которая может быть инфицирована рекомбинантным вирусным вектором и которая позволяет экспрессировать кодируемые вирусом белки/пептиды.

Настоящее изобретение также относится к способу получения пептида, белка и/или вируса, включающему трансфекцию клетки с помощью экспрессионной кассеты,

10 нуклеиновой кислоты, промотора, рекомбинантного белка и/или ДНК экспрессионной кассеты ДНК в соответствии с настоящим изобретением с последующим инфицированием клетки поксвирусом. Инфицированную клетку-хозяина культивируют в подходящих условиях. Следующая стадия включает выделение и/или обогащение пептида и/или белка и/или вирусов, продуцируемых указанной клеткой-хозяином.

15 Стадию инфицирования клеток поксвирусом можно выполнить до или после стадии трансфекции клеток.

Настоящее изобретение также относится к клеткам, содержащим нуклеиновую кислоту, промотор, рекомбинантный белок и/или экспрессионную кассету в соответствии с настоящим изобретением. В частности, настоящее изобретение относится к клеткам,

20 инфицированным рекомбинантным вирусом в соответствии с настоящим изобретением.

Примеры

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение. Специалисту в данной области техники будет понятно, что приведенные примеры никоим образом не могут быть истолкованы как ограничивающие применимость

25 технологии.

Пример 1: Экспрессия Brachyury в человеческих DC, инфицированных рекомбинантными вирусами оспы кур

Для идентификации экспрессии белка Brachyury человеческие дендритные клетки (DC) инфицировали положительным контрольным вирусом, рекомбинантным MVA,

30 содержащим Brachyury и TRICOM, при множественности заражения (MOI) 2,5. DC человека также были инфицированы отрицательным контрольным нерекомбинантным вирусом оспы кур (FPV-ДТ) или рекомбинантными штаммами вируса оспы кур, содержащими экспрессионную кассету Brachyury и TRICOM в соответствии с настоящим изобретением. Каждый штамм FPV (приведенные более подробно в таблице 1), включая

35 FPV-ДТ, FPV-mBN343A, FPV-mBN344A и FPV-mBN345A, использовали для инфицирования DC с MOI 20. Экспрессию Brachyury FPV выявляли с помощью вестерн-блоттинга, выполненного с использованием кроличьего моноклонального антитела против Brachyury. Белок "домашнего хозяйства" глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу (GAPDH) также выявляли с помощью вестерн-блоттинга в качестве контроля для

40 нанесения.

Таблица 1. Рекомбинантные штаммы вируса оспы кур, содержащие экспрессионную кассету Brachyury и TRICOM

Рекомбинантный штамм FPV	Экспрессионная кассета
FPV-mBN343A	SEQ ID NO: 74
FPV-mBN344A	SEQ ID NO: 75
FPV-mBN345A	SEQ ID NO: 72
FPV-mBN354A	SEQ ID NO: 76
FPV-mBN355A	SEQ ID NO: 73

Результаты показаны на фиг. 1. Экспрессию Brachyury выявляли с использованием рекомбинантных FPV FPV-mBN343A и FPV-mBN345, но не выявляли с использованием рекомбинантного FPV FPV-mBN344A. Экспрессию Brachyury также выявляли с помощью MVA-Brachyury-TRICOM. Аналогичный контроль (образец) был продемонстрирован при помощи экспрессии GAPDH.

Пример 2: Экспрессия Brachyury в человеческих DC, инфицированных рекомбинантными вирусами оспы кур

Уровни экспрессии белка Brachyury также сравнивали между дополнительными рекомбинантными штаммами FPV, экспрессирующими Brachyury с различными промоторами. Дендритные клетки человека (DC) инфицировали с MOI равной 5 положительным контрольным рекомбинантным MVA, содержащим Brachyury и TRICOM, и отрицательным контрольным нерекомбинантным штаммом MVA-ДТ. DC человека также инфицировали рекомбинантными FPV, содержащими экспрессионную кассету Brachyury и TRICOM в соответствии с настоящим описанием (например, FPV-mBN343A, FPV-mBN344A, FPV-mBN345A, FPV-mBN354A, FPV-mBN355A, см. таблицу 1). DC человека дополнительно инфицировали рекомбинантным вирусом оспы кур (FPV), содержащим экспрессионную кассету Brachyury, имеющую или промотор вируса осповакцины (VV) -40k, или промотор PrS. Нерекомбинантный штамм FPV-ДТ служил в качестве отрицательного контроля. Все FPV использовали при MOI равной 40. Экспрессию Brachyury выявляли с помощью вестерн-блоттинга, выполненного с использованием кроличьего моноклонального антитела против Brachyury. GAPDH также определяли, как контроль для нанесения.

Результаты показаны на фиг. 2. Экспрессию Brachyury выявляли с использованием рекомбинантных FPV FPV-mBN343A и FPV-mBN345A, но не выявляли с использованием рекомбинантного FPV FPV-mBN344A и FPV-mBN354A. Более конкретно, экспрессия Brachyury была обнаружена при более низких уровнях для рекомбинантных FPV, имеющих промоторы VV-40k или PrS, которые управляют Brachyury (то есть FVP-mBN281A, FVP-mBN249B). В отрицательных контролях (неинфицированных DC, MVA-ДТ или FPV-ДТ) не была выявлена экспрессия Brachyury. Аналогичный контроль (образец) был продемонстрирован при помощи экспрессии GAPDH.

Уровни экспрессии Brachyury из вестерн-блоттинга, показанного в примере 2, были нормированы относительно экспрессии гена «домашнего хозяйства» GAPDH, который, как ожидается, будет экспрессирован на эквивалентных уровнях между клетками. Была измерена интенсивность каждой полосы Brachyury и GAPDH, и было рассчитано соотношение между интенсивностью полос Brachyury и GAPDH в пределах одного и того же образца.

Результаты показаны на фиг. 3. Среди конструкторов FPV наивысшая экспрессия Brachyury относительно GAPDH была обнаружена у DC, инфицированных FPV-mBN355A. Умеренная относительная экспрессия Brachyury была обнаружена у DC, инфицированных FPV-mBN343A или FPV-mBN345A. Наименьшая относительная экспрессия Brachyury была обнаружена для рекомбинантных FPV, имеющих промоторы VV-40k или PrS, управляющие Brachyury (то есть FVP-mBN281A, FVP-mBN249B). Наибольшую относительную экспрессию Brachyury наблюдали для инфицированных положительным контрольным вирусом MVA-Brachyury-TRICOM; в образцах отрицательного контроля не была выявлена экспрессия Brachyury. Поэтому среди рекомбинантных штаммов FPV превосходную экспрессию Brachyury индуцировали векторы, управляющие экспрессией Brachyury, с промоторами FPV-mBN355, FPV-mBN345 или FPV-mBN344.

Пример 3: Экспрессия Brachyury и TRICOM в клетках СММТ, инфицированных

рекомбинантными вирусами оспы кур

Экспрессию белков Brachyury и TRICOM также оценивали при помощи проточной цитометрии с использованием флуоресцентно-меченных антител, специфичных для каждого белка. Клетки CMMT (линия клеток опухолей молочной железы макаки резуса) были инфицированы положительным контрольным рекомбинантным MVA, содержащим Brachyury и TRICOM, или рекомбинантными FPV, содержащими экспрессионную кассету Brachyury и TRICOM в соответствии с настоящим изобретением (например, FPV-mBN343A, FPV-mBN345A), или рекомбинантным FPV, имеющим промотор PrS, управляющий Brachyury (FVP-mBN249B). Клетки инфицировали с MOI ниже 1, так что анализировали смесь неинфицированных и инфицированных клеток. Неинфицированные клетки CMMT служили в качестве отрицательного контроля.

Образцы FACS приобретали в компании BDLSRII или Fortessa и анализированы с использованием программного обеспечения BDFACSDIVA (BDBioscience, Сан-Хосе, Калифорния) или FlowJo (TreeStarInc., Ашленд, Орегон).

Результаты показаны на фиг. 4. Гистограммы сигналов, обнаруженных для белков Brachyury и трех TRICOM (CD80, CD54 и CD58), были нанесены на график, и были выведены ворота, где был обнаружен положительный сигнал (черные линии). Среди конструкций FPV самая высокая экспрессия Brachyury (показанное самым большим сдвигом сигнала вдоль оси x) была обнаружена в клетках CMMT, инфицированных FPV-mBN343A или FPV-mBN345A. Самая низкая экспрессия Brachyury была обнаружена для рекомбинантного FPV с промотором PrS, управляющим Brachyury (то есть FVP-mBN281A, FVP-mBN249B). Аналогичные уровни экспрессии белков TRICOM были обнаружены среди конструкций FPV. Экспрессию Brachyury и белков TRICOM наблюдали также при инфицировании положительным контрольным вирусом MVA-Brachyury-TRICOM.

Для количественного определения уровня экспрессии Brachyury в инфицированных клетках была рассчитана средняя интенсивность флуоресценции (СИФ) для клеток, содержащих Brachyury, которые показаны на фиг. 4.

Результаты показаны на фиг. 5. Среди конструкций FPV была обнаружена самая высокая СИФ Brachyury в клетках CMMT, инфицированных FPV-mBN343A или FPV-mBN345A. Самая низкая СИФ Brachyury была обнаружена для рекомбинантного FPV с промотором PrS, управляющим Brachyury (FVP-mBN249B). Самая высокая СИФ Brachyury всех тестируемых конструкций была в клетках, инфицированных положительным контрольным вирусом MVA-Brachyury-TRICOM. Таким образом, средний уровень экспрессии Brachyury в инфицированных клетках CMMT был выше по сравнению с векторами, управляющими экспрессией Brachyury, с промоторами FPV-mBN345 или FPV-mBN344, чем с промотором PrS.

Пример 4: Экспрессия Brachyury из FPV-mBN345B

Кассету для отбора клеток по чувствительности к лекарственному препарату, используемую для первоначального генерирования рекомбинантного штамма FPV-mBN345A, удаляли для получения рекомбинантного вектора, подходящего для клинического исследования. Это было достигнуто путем пассирования вируса на фибробластах куриных эмбрионов (CEF) без отбора по чувствительности к лекарственному препарату, очистки отдельных клонов с помощью метода бляшкообразования, и идентификации клонов, лишенных кассеты для отбора по чувствительности к лекарственному препарату с помощью ПЦР и секвенирования ДНК. Это привело к генерации FPV-mBN345B, который содержит экспрессионную кассету Brachyury, управляемую промотором I3+15aa и TRICOM, но не содержит кассету

для отбора по чувствительности к лекарственному препарату.

Экспрессия белков Brachyury и TRICOM из FPV-mBN345B была подтверждена в клетках СММТ, путем их инфицирования FPV-BN345B при MOI равном 0,625 для инфицирования подмножества клеток или равном 40 для инфицирования всех клеток.

5 Результаты показаны на фиг. 6. Гистограммы сигналов, обнаруженных для белков Brachyury и трех TRICOM (CD80, CD54 и CD58), были нанесены с использованием красных линий для образцов, инфицированных с MOI равном 0,625, и синих линий для образцов, инфицированных с MOI равном 40. Неинфицированные клетки служили в качестве отрицательного контроля (черные линии). При MOI равном 0,625 экспрессия
10 белков Brachyury и трех TRICOM была обнаружена в виде пика, сдвинутого справа от более высокого пика из неинфицированных клеток. При MOI равном 40 экспрессия Brachyury и TRICOM была обнаружена во всех клетках в виде пика, сдвинутого справа от неинфицированных клеток.

Другие варианты осуществления изобретения понятны специалистам в данной
15 области техники из рассмотрения данного описания и практического осуществления изобретения, описанного в рамках изобретения. Предполагается, что описание и примеры следует рассматривать только как иллюстративные, причем истинный объем и сущность настоящего изобретения указаны в следующей формуле изобретения.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

20 <110> BAVARIAN NORDIC A/S
<120> ПРОМОТОРЫ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ В ПОКСВИРУСАХ
<130> BNIT0010PCT
<140> 62/199681
<141> 2015-07-31
25 <160> 77
<170> PatentIn версии 3.5
<210> 1
<211> 167
<212> ДНК
30 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Промоторная последовательность с нуклеотидами 5' гена FPV 088
<400> 1
tatccgtaca ggtttgtttc tgaaattcac tttgtaagat acataattaa caaattcagg 60
35 gggaaaaatc tttaaaaaat tagtatagaa gctatagata tatcaaaagg tagacaacaa 120
ataatcagaa cctaattttt ttatcaaaaa attaaaaatat aaataaaa 167
<210> 2
<211> 170
<212> ДНК
40 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Промоторная последовательность с нуклеотидами 5' гена FPV 088 + последовател
<400> 2
tatccgtaca ggtttgtttc tgaaattcac tttgtaagat acataattaa caaattcagg 60
45 gggaaaaatc tttaaaaaat tagtatagaa gctatagata tatcaaaagg tagacaacaa 120
ataatcagaa cctaattttt ttatcaaaaa attaaaaatat aaataaaaatc 170
<210> 3
<211> 183

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Промоторная последовательность с нуклеотидами 5' гена FPV 088 с добавлением 1
 5 <400> 3
 tatccgtaca ggtttggttc tgaaattcac tttgtaagat acataattaa caaattcagg 60
 gggaaaaatc ttacaaaaat tagtatagaa gctatagata tatcaaaagg tagacaacaa 120
 ataatcagaa cctaattttt ttatcaaaaa attaaaaatat aaataaaatg aaaaataact 180
 tgt 183
 10 <210> 4
 <211> 194
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <223> Промоторная последовательность с областью из гена FPV 088 плюс добавление 27
 <400> 4
 tatccgtaca ggtttggttc tgaaattcac tttgtaagat acataattaa caaattcagg 60
 gggaaaaatc ttacaaaaat tagtatagaa gctatagata tatcaaaagg tagacaacaa 120
 ataatcagaa cctaattttt ttatcaaaaa attaaaaatat aaataaaatg aaaaataact 180
 20 tgtatgaaga aaaa 194
 <210> 5
 <211> 200
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Промоторная последовательность с областью из гена FPV 088 плюс добавление 33
 <400> 5
 tatccgtaca ggtttggttc tgaaattcac tttgtaagat acataattaa caaattcagg 60
 gggaaaaatc ttacaaaaat tagtatagaa gctatagata tatcaaaagg tagacaacaa 120
 30 ataatcagaa cctaattttt ttatcaaaaa attaaaaatat aaataaaatg aaaaataact 180
 tgtatgaaga aaaaatgaac 200
 <210> 6
 <211> 212
 <212> ДНК
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Промоторная последовательность с областью из гена FPV 088 плюс добавление 45
 <400> 6
 tatccgtaca ggtttggttc tgaaattcac tttgtaagat acataattaa caaattcagg 60
 40 gggaaaaatc ttacaaaaat tagtatagaa gctatagata tatcaaaagg tagacaacaa 120
 ataatcagaa cctaattttt ttatcaaaaa attaaaaatat aaataaaatg aaaaataact 180
 tgtatgaaga aaaaatgaac atgagtaaga aa 212
 <210> 7
 <211> 232
 45 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Промоторная последовательность с областью из гена FPV 088 плюс добавление 65

<400> 7
tattccgtaca ggtttgtttc tgaaattcac tttgtaagat acataattaa caaattcagg 60
gggaaaaatc ttacaaaaat tagtatagaa gctatagata tatcaaaagg tagacaacaa 120
ataatcagaa cctaattttt ttatcaaaaa attaaaatat aaataaaatg aaaaataact 180
5 tgtatgaaga aaaaatgaac atgagtaaga aacaagtaaa aactcaaagt aa 232
<210> 8
<211> 242
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
10 <220>
<223> Промоторная последовательность с областью из гена FPV 088 плюс добавление 75
<400> 8
tattccgtaca ggtttgtttc tgaaattcac tttgtaagat acataattaa caaattcagg 60
gggaaaaatc ttacaaaaat tagtatagaa gctatagata tatcaaaagg tagacaacaa 120
15 ataatcagaa cctaattttt ttatcaaaaa attaaaatat aaataaaatg aaaaataact 180
tgtatgaaga aaaaatgaac atgagtaaga aacaagtaaa aactcaaagt aaatgtaata 240
at 242
<210> 9
<211> 245
20 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Промоторная последовательность с областью из гена FPV 088 плюс добавление 78
<400> 9
25 tattccgtaca ggtttgtttc tgaaattcac tttgtaagat acataattaa caaattcagg 60
gggaaaaatc ttacaaaaat tagtatagaa gctatagata tatcaaaagg tagacaacaa 120
ataatcagaa cctaattttt ttatcaaaaa attaaaatat aaataaaatg aaaaataact 180
tgtatgaaga aaaaatgaac atgagtaaga aacaagtaaa aactcaaagt aaatgtaata 240
atatc 245
30 <210> 10
<211> 119
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
35 <223> Промоторная последовательность с нуклеотидами 5' гена FPV L2R
<400> 10
ttaatgtata gaactaatTTT ataataaaca tagtaaatat gggttaacttc ttaatagcca 60
taattaaaaat tgaaaaaaaaa atatcattat aaaacgtaaa cgaacaaaaa acattaatt 119
<210> 11
40 <211> 435
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Изоформа 1 белка Brachyury с № доступа GenBank O15178.1
45 <400> 11
Met Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys Ser Leu Gln Tyr Arg
1 5 10 15
Val Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu Leu Gln Ala Gly Ser

RU 2753 884 C2

		20		25		30											
		Glu	Lys	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	Arg	Glu	Leu	Arg	Val	Gly	Leu	Glu	Glu
		35						40					45				
		Ser	Glu	Leu	Trp	Leu	Arg	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr	Asn	Glu	Met	Ile	Val
5		50						55					60				
		Thr	Lys	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe	Pro	Val	Leu	Lys	Val	Asn	Val	Ser
		65						70				75				80	
		Gly	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Val	Ala
								85				90				95	
10		Ala	Asp	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Trp	Val	Pro	Gly
								100				105			110		
		Gly	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Asp
								115				120			125		
		Ser	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp	Met	Lys	Ala	Pro	Val	Ser	Phe	Ser
15		130						135				140					
		Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile	Met	Leu
		145						150				155				160	
		Asn	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val	Gly
								165				170				175	
20		Gly	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe
								180				185			190		
		Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile
								195				200			205		
		Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser
25		210						215				220					
		Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly
		225						230				235				240	
		Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Cys	Pro
								245				250				255	
30		Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser
								260				265			270		
		Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser
								275				280			285		
		Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser
35		290						295				300					
		Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp
		305						310				315				320	
		Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His
								325				330				335	
40		Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser
								340				345			350		
		Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser
								355				360			365		
		Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr
45		370						375				380					
		Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu
		385						390				395				400	
		Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp

405 410 415
Ala Ala Ala Gln Gly Arg Leu Ile Ala Ser Trp Thr Pro Val Ser Pro
420 425 430
Pro Ser Met
5 435
<210> 12
<211> 1308
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
10 <220>
<223> Кодированная последовательность для изоформы 1 белка Brachyury с № доступа в Ge
<400> 12
atgagctccc ctggcaccga gagcgcgagg aagagcctgc agtaccgagt ggaccacctg 60
ctgagcgccg tggagaatga gctgcaggcg ggcagcgaga agggcgaccc cacagagcgc 120
15 gaactgcgcg tgggcctgga ggagagcgag ctgtggctgc gcttcaagga gtcaccaat 180
gagatgatcg tgaccaagaa cggcaggagg atgtttccgg tgctgaaggt gaacgtgtct 240
ggcctggacc ccaacgccat gtactccttc ctgctggact tcgtggcggc ggacaaccac 300
cgctggaagt acgtgaacgg ggaatgggtg ccggggggca agccggagcc gcaggcgccc 360
agctgcgtct acatccaccc cgactcgccc aacttcgggg cccactggat gaaggctccc 420
20 gtctccttca gcaaagtcaa gctcaccaac aagctcaacg gagggggcca gatcatgctg 480
aactccttgc ataagtatga gcctcgaatc cacatagtga gagttggggg tccacagcgc 540
atgatcacca gccactgctt ccctgagacc cagttcatag cggtgactgc ttatcagaac 600
gaggagatca cagctcttaa aattaagtac aatccatttg caaaagcttt ccttgatgca 660
aaggaaagaa gtgatcacaag agagatgatg gaggaacccg gagacagcca gcaacctggg 720
25 tactcccaat ggggggtggct tcttcctgga accagcaccg tgtgtccacc tgcaaattct 780
catcctcagt ttggagggtg cctctccctc ccctccacgc acagctgtga caggtaccca 840
accctgagga gccaccggtc ctcaccctac ccagcccct atgctcatcg gaacaattct 900
ccaacctatt ctgacaactc acctgcatgt ttatccatgc tgcaatccca tgacaattgg 960
tccagccttg gaatgcctgc ccatcccagc atgctccccg tgagccacaa tgccagccca 1020
30 cctaccagct ccagtcagta cccagcctg tgggtctgtga gcaacggcgc cgtcaccccg 1080
ggctcccagg cagcagccgt gtccaacggg ctggggggcc agttcttccg gggctcccc 1140
gcgcactaca caccctcac ccatccggtc tcggcgccct cttctcggg atccccactg 1200
tacgaagggg cggccgcggc cacagacatc gtggacagcc agtacgacgc cgcagcccaa 1260
ggccgcctca tagcctcatg gacacctgtg tcgccacctt ccatgtga 1308
35 <210> 13
<211> 435
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
40 <223> Изоформа 1 белка Brachyury (L254V)
<400> 13
Met Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys Ser Leu Gln Tyr Arg
1 5 10 15
Val Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu Leu Gln Ala Gly Ser
45 20 25 30
Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg Val Gly Leu Glu Glu
35 40 45
Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr Asn Glu Met Ile Val

RU 2753 884 C2

	50		55		60											
	Thr	Lys	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe	Pro	Val	Leu	Lys	Val	Asn	Val	Ser
	65					70					75					80
	Gly	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Val	Ala
5					85					90					95	
	Ala	Asp	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Trp	Val	Pro	Gly
				100					105					110		
	Gly	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Asp
			115					120					125			
10	Ser	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp	Met	Lys	Ala	Pro	Val	Ser	Phe	Ser
	130					135					140					
	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile	Met	Leu
	145					150				155						160
	Asn	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val	Gly
15					165					170					175	
	Gly	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe
				180					185					190		
	Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile
		195				200						205				
20	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser
	210					215					220					
	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly
	225					230					235					240
	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Val	Cys	Pro
25					245					250					255	
	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser
				260					265					270		
	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser
		275					280						285			
30	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser
	290					295						300				
	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp
	305					310					315					320
	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His
35					325					330					335	
	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser
				340					345					350		
	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser
		355					360					365				
40	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr
	370					375						380				
	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu
	385					390					395					400
	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp
45					405					410					415	
	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro	Val	Ser	Pro
				420					425					430		
	Pro	Ser	Met													

435

<210> 14

<211> 1308

<212> ДНК

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодированная последовательность, кодирующая изоформу 1 белка Brachyury с L254V

<400> 14

10	atgagctccc ctggcaccga gagcgcggga aagagcctgc agtaccgagt ggaccacctg	60
	ctgagcgcgcg tggagaatga gctgcaggcg ggcagcgaga agggcgaccc cacagagcgc	120
	gaactgcgcg tgggcctgga ggagagcgag ctgtggctgc gcttcaagga gctcaccaat	180
	gagatgatcg tgaccaagaa cggcaggagg atgtttcccg tgctgaaggt gaacgtgtct	240
	ggcctggacc ccaacgccat gtactccttc ctgctggact tctgtggcgc ggacaaccac	300
	cgctggaagt acgtgaacgg ggaatgggtg ccggggggca agccggagcc gcaggcgccc	360
15	agctgcgtct acatccaccc cgaactcgccc aacttcgggg cccactggat gaaggctccc	420
	gtctccttca gcaaagtcaa gctcaccaac aagctcaacg gagggggcca gatcatgctg	480
	aactccttgc ataagtatga gcctcgaatc cacatagtga gagttggggg tccacagcgc	540
	atgatcacca gccactgctt ccctgagacc cagttcatag cggtgactgc ttatcagaac	600
	gaggagatca cagctcttaa aattaagtac aatccatttg caaaggcttt cttgatgca	660
20	aaggaaagaa gtgatcaca agagatgatg gaggaacccg gagacagcca gcaacctggg	720
	tactcccaat ggggggtggc tcttcctgga accagcaccg tttgtccacc tgcaaactct	780
	catcctcagt ttggaggtgc cctctccctc ccctccacgc acagctgtga caggtaccca	840
	accctgagga gccaccggtc ctacccctac cccagcccct atgctcatcg gaacaattct	900
	ccaacctatt ctgacaactc acctgcatgt ttatccatgc tgcaatccca tgacaattgg	960
25	tccagccttg gaatgcctgc ccatcccagc atgctccccg tgagccacaa tgccagccca	1020
	cctaccagct ccagtcagta cccagcctg tggctctgtg gcaacggcgc cgtcaccccg	1080
	ggctcccagg cagcagccgt gtccaacggg ctggggggcc agttcttccg gggtccccc	1140
	gcgcaactaca caccctcac ccatccggtc tcggcgccct cttcctcggg atccccactg	1200
	tacgaagggg cggccgcggc cacagacatc gtggacagcc agtacgacgc cgcagcccaa	1260
30	ggccgcctca tagcctcatg gacacctgtg tcgccacctt ccatgtga	1308

<210> 15

<211> 1305

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

35 <220>

<223> Кодированная последовательность, кодирующая изоформу 1 белка Brachyury с L254V

<400> 15

40	agctcccctg gcaccgagag cgcgggaaag agcctgcagt accgagtgga ccacctgctg	60
	agcgcctgtg agaatgagct gcaggcgggc agcgagaagg gcgacccac agagcgcgaa	120
	ctgcgcgttg gcctggagga gagcagctg tggctgcgct tcaaggagct caccaatgag	180
	atgatcgtga ccaagaacgg caggaggatg tttccgggtg tgaagggtga cgtgtctggc	240
	ctggacccca acgcatgta ctcttcctg ctggacttgc tggcggcgga caaccaccgc	300
	tggaagtacg tgaacgggga atgggtgccg gggggcaagc cggagccgca ggcgcccagc	360
	tgcgtctaca tccaccccgga ctgcgccaac ttcggggccc actggatgaa ggctcccgtc	420
45	tccttcagca aagtcaagct caccaacaag ctcaacggag ggggccagat catgctgaac	480
	tccttgcata agtatgagcc tcgaatccac atagttagag ttgggggtcc acagcgcagt	540
	atcaccagcc actgcttccc tgagaccag ttcatagcgg tgactgctta tcagaacgag	600
	gagatcacag ctcttaaaat taagtacaat ccatttgcaa aggctttcct tgatgcaaag	660

	gaaagaagtg atcacaaaga gatgatggag gaacccggag acagccagca acctgggtac	720
	tcccaatggg ggtggcttct tccctggaacc agcaccgttt gtccacctgc aaatcctcat	780
	cctcagtttg gaggtgccct ctccctcccc tccacgcaca gctgtgacag gtaccaaac	840
	ctgaggagcc accggctcctc accctacccc agcccctatg ctcatcgga caattctcca	900
5	acctattctg acaactcacc tgcattgttta tccatgctgc aatcccatga caattggtcc	960
	agccttgga tgcctgcccc tcccagcatg ctccccgtga gccacaatgc cagcccacct	1020
	accagctcca gtcagtaccc cagcctgtgg tctgtgagca acggcgccgt caccgccggc	1080
	tcccaggcag cagccgtgtc caacgggctg ggggcccagt tcttcgggg ctccccgcg	1140
	cactacacac ccctcaccca tccggtctcg gcgcctctt cctcgggatc cccactgtac	1200
10	gaagggggcg ccgcggccac agacatcgtg gacagccagt acgacgccgc agcccaaggc	1260
	cgcctcatag cctcatggac acctgtgtcg ccaccttcca tgtga	1305
	<210> 16	
	<211> 1323	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brac	
	<400> 16	
	atgaaaaata acttgatgag ctcccctggc accgagagcg cgggaaagag cctgcagtac	60
20	cgagtggacc acctgctgag cgccgtggag aatgagctgc aggcgggcag cgagaagggc	120
	gacccacag agcgcgaact gcgcgtgggc ctggaggaga gcgagctgtg gctgcgcttc	180
	aaggagctca ccaatgagat gatcgtgacc aagaacggca ggaggatgtt tccggtgctg	240
	aaggtgaacg tgtctggcct ggaccccaac gccatgtact ccttcctgct ggacttcgtg	300
	gcggcggaca accaccgctg gaagtacgtg aacggggaat gggtgccggg gggcaagccg	360
25	gagccgcagg cgcscagctg cgtctacatc caccscgact cgcccaactt cggggccac	420
	tggatgaagg ctcccgctc cttcagcaaa gtcaagctca ccaacaagct caacggaggg	480
	ggccagatca tgctgaactc cttgcataag tatgagcctc gaatccacat agtgagagtt	540
	gggggtccac agcgcgatgat caccagccac tgcttccctg agaccagtt catagcgggtg	600
	actgcttata agaacgagga gatcacagct cttaaaatta agtacaatcc atttgcaaag	660
30	gctttccttg atgcaaagga aagaagtgat cacaaagaga tgatggagga acccgagac	720
	agccagcaac ctgggtactc ccaatggggg tggcttcttc ctggaaccag caccgtttgt	780
	ccacctgcaa atcctcatcc tcagtttgga ggtgccctct cctccccctc cagcacagc	840
	tgtgacaggt acccaaccct gaggagccac cggctctcac cctaccccag cccctatgct	900
	catcggaaca attctccaac ctattctgac aactcacctg catgtttatc catgctgcaa	960
35	tcccatgaca attgggtccag ccttggaatg cctgcccac ccagcatgct ccccgtagc	1020
	cacaatgcca gcccacctac cagctccagt cagtaccca gcctgtggtc tgtgagcaac	1080
	ggcgccgtca ccccgggctc ccaggcagca gccgtgtcca acgggctggg ggcccagttc	1140
	ttccggggct ccccgcgca ctacacacc ctacccatc cggctctcggc gccctcttc	1200
	tcgggatccc cactgtacga aggggcggcc gcggccacag acatcgtgga cagccagtac	1260
40	gacgccgcag cccaaggccg cctcatagcc tcatggacac ctgtgtcgcc accttccatg	1320
	tga	1323
	<210> 17	
	<211> 1320	
	<212> ДНК	
45	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brac	
	<400> 17	

RU 2 753 884 C2

	atgaaaaata	acttgagctc	ccctgggcacc	gagagcgcg	gaaagagcct	gcagtaccca	60
	gtggaccacc	tgctgagcgc	cgtggagaat	gagctgcagg	cgggcagcga	gaagggcgac	120
	cccacagagc	gcgaactgcg	cgtgggcctg	gaggagagcg	agctgtggct	gcgcttcaag	180
	gagctcacca	atgagatgat	cgtgaccaag	aacggcagga	ggatgtttcc	ggtgctgaag	240
5	gtgaacgtgt	ctggcctgga	ccccaacgcc	atgtactcct	tcctgctgga	cttcgtggcg	300
	gcggacaacc	accgctggaa	gtacgtgaac	ggggaatggg	tgccgggggg	caagccggag	360
	ccgcaggcgc	ccagctgcgt	ctacatccac	cccgactcgc	ccaacttcgg	ggcccactgg	420
	atgaaggctc	ccgtctcctt	cagcaaagtc	aagctcacca	acaagctcaa	cggagggggc	480
	cagatcatgc	tgaactcctt	gcataagtat	gagcctcgaa	tcacatagtg	gagagttggg	540
10	ggtccacagc	gcatgatcac	cagccactgc	ttccctgaga	cccagttcat	agcggtgact	600
	gcttatcaga	acgaggagat	cacagctcct	aaaattaagt	acaatccatt	tgcaaaggct	660
	ttccttgatg	caaaggaaag	aagtgatcac	aaagagatga	tggaggaacc	cggagacagc	720
	cagcaacctg	ggtactccca	atgggggtgg	cttcttcctg	gaaccagcac	cgtttgtcca	780
	cctgcaaate	ctcatcctca	gtttggagggt	gccctctccc	tcccctccac	gcacagctgt	840
15	gacagggtacc	caaccctgag	gagccaccgg	tcctcaccct	accccagccc	ctatgctcat	900
	cggaacaatt	ctccaacctt	ttctgacaac	tcacctgcat	gtttatccat	gctgcaatcc	960
	catgacaatt	ggtccagcct	tggaatgcct	gcccatccca	gcatgctccc	cgtgagccac	1020
	aatgccagcc	cacctaccag	ctccagtcag	taccccagcc	tgtgggtctgt	gagcaacggc	1080
	gccgtcaccc	cgggctccca	ggcagcagcc	gtgtccaacg	ggctgggggg	ccagttcttc	1140
20	cggggctccc	ccgcgcacta	cacacccttc	acccatccgg	tctcggcgcc	ctcttcctcg	1200
	ggatccccac	tgtacgaagg	ggcggccgcg	gccacagaca	tcgtggacag	ccagtacgac	1260
	gccgcagccc	aaggccgcct	catagcctca	tggacacctg	tgtcgccacc	ttccatgtga	1320
	<210>	18					
	<211>	440					
25	<212>	Белок					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый					
		SEQ ID NO:16					
30	<400>	18					
	Met Lys Asn Asn Leu Met Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys						
	1 5 10 15						
	Ser Leu Gln Tyr Arg Val Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu						
	20 25 30						
35	Leu Gln Ala Gly Ser Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg						
	35 40 45						
	Val Gly Leu Glu Glu Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr						
	50 55 60						
	Asn Glu Met Ile Val Thr Lys Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val Leu						
40	65 70 75 80						
	Lys Val Asn Val Ser Gly Leu Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe Leu						
	85 90 95						
	Leu Asp Phe Val Ala Ala Asp Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn Gly						
	100 105 110						
45	Glu Trp Val Pro Gly Gly Lys Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys Val						
	115 120 125						
	Tyr Ile His Pro Asp Ser Pro Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys Ala						
	130 135 140						

RU 2753 884 C2

Pro Val Ser Phe Ser Lys Val Lys Leu Thr Asn Lys Leu Asn Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gln Ile Met Leu Asn Ser Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile His
165 170 175
5 Ile Val Arg Val Gly Gly Pro Gln Arg Met Ile Thr Ser His Cys Phe
180 185 190
Pro Glu Thr Gln Phe Ile Ala Val Thr Ala Tyr Gln Asn Glu Glu Ile
195 200 205
Thr Ala Leu Lys Ile Lys Tyr Asn Pro Phe Ala Lys Ala Phe Leu Asp
10 210 215 220
Ala Lys Glu Arg Ser Asp His Lys Glu Met Met Glu Glu Pro Gly Asp
225 230 235 240
Ser Gln Gln Pro Gly Tyr Ser Gln Trp Gly Trp Leu Leu Pro Gly Thr
245 250 255
15 Ser Thr Val Cys Pro Pro Ala Asn Pro His Pro Gln Phe Gly Gly Ala
260 265 270
Leu Ser Leu Pro Ser Thr His Ser Cys Asp Arg Tyr Pro Thr Leu Arg
275 280 285
Ser His Arg Ser Ser Pro Tyr Pro Ser Pro Tyr Ala His Arg Asn Asn
20 290 295 300
Ser Pro Thr Tyr Ser Asp Asn Ser Pro Ala Cys Leu Ser Met Leu Gln
305 310 315 320
Ser His Asp Asn Trp Ser Ser Leu Gly Met Pro Ala His Pro Ser Met
325 330 335
25 Leu Pro Val Ser His Asn Ala Ser Pro Pro Thr Ser Ser Ser Gln Tyr
340 345 350
Pro Ser Leu Trp Ser Val Ser Asn Gly Ala Val Thr Pro Gly Ser Gln
355 360 365
Ala Ala Ala Val Ser Asn Gly Leu Gly Ala Gln Phe Phe Arg Gly Ser
30 370 375 380
Pro Ala His Tyr Thr Pro Leu Thr His Pro Val Ser Ala Pro Ser Ser
385 390 395 400
Ser Gly Ser Pro Leu Tyr Glu Gly Ala Ala Ala Ala Thr Asp Ile Val
405 410 415
35 Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Ala Ala Gln Gly Arg Leu Ile Ala Ser Trp
420 425 430
Thr Pro Val Ser Pro Pro Ser Met
435 440
<210> 19
40 <211> 439
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый
45 SEQ ID NO: 17 плюс добавление 15 нуклеотидов из гена FPV 088
без иницирующего кодона atg белка Brachyury.
<400> 19
Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys Ser

RU 2753 884 C2

	1		5		10		15									
	Leu	Gln	Tyr	Arg	Val	Asp	His	Leu	Leu	Ser	Ala	Val	Glu	Asn	Glu	Leu
				20				25					30			
	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	Arg	Glu	Leu	Arg	Val
5			35				40					45				
	Gly	Leu	Glu	Glu	Ser	Glu	Leu	Trp	Leu	Arg	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr	Asn
		50				55					60					
	Glu	Met	Ile	Val	Thr	Lys	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe	Pro	Val	Leu	Lys
	65					70					75				80	
10	Val	Asn	Val	Ser	Gly	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu
				85					90					95		
	Asp	Phe	Val	Ala	Ala	Asp	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu
			100						105				110			
	Trp	Val	Pro	Gly	Gly	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr
15			115				120					125				
	Ile	His	Pro	Asp	Ser	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp	Met	Lys	Ala	Pro
		130				135					140					
	Val	Ser	Phe	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly
	145				150					155				160		
20	Gln	Ile	Met	Leu	Asn	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile
			165						170				175			
	Val	Arg	Val	Gly	Gly	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro
			180						185				190			
	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr
25			195				200				205					
	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala
		210				215					220					
	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser
	225				230					235			240			
30	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser
			245						250				255			
	Thr	Val	Cys	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu
			260					265				270				
	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser
35			275				280				285					
	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser
		290				295				300						
	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser
	305				310					315				320		
40	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu
			325						330				335			
	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro
			340						345				350			
	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala
45			355				360				365					
	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro
		370				375				380						
	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser

	385		390		395		400
	Gly Ser Pro Leu Tyr Glu Gly Ala Ala Ala Thr Asp Ile Val Asp						
		405		410		415	
	Ser Gln Tyr Asp Ala Ala Ala Gln Gly Arg Leu Ile Ala Ser Trp Thr						
5		420		425		430	
	Pro Val Ser Pro Pro Ser Met						
		435					
	<210>	20					
	<211>	1353					
10	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brac					
	<400>	20					
15	atgaaaaata acttgatatga agaaaaaatg aacatgagta agaaaatgag ctcccctggc					60	
	accgagagcg cgggaaagag cctgcagtac cgagtggacc acctgctgag cgccgtggag					120	
	aatgagctgc aggcgggcag cgagaagggc gacccacag agcggaact gcgcgtgggc					180	
	ctggaggaga gcgagctgtg gctgcgcttc aaggagctca ccaatgagat gatcgtgacc					240	
	aagaacggca ggaggatgtt tccggtgctg aaggtgaacg tgtctggcct ggacccaac					300	
20	gccatgtact ccttcctgct ggacttcgtg gcggcggaca accaccgctg gaagtacgtg					360	
	aacggggaat ggggtgccggg gggcaagccg gagccgcagg cgcccagctg cgtctacatc					420	
	caccccgact cgcccaactt cggggccac tggatgaagg ctcccgtctc cttcagcaaa					480	
	gtcaagctca ccaacaagct caacggaggg ggccagatca tgttgaactc cttgcataag					540	
	tatgagcctc gaatccacat agtgagagtt gggggtccac agcgcatgat caccagccac					600	
25	tgcttccttg agaccagtt catagcggtg actgcttattc agaacgagga gatcacagct					660	
	cttaaaatta agtacaatcc atttgcaaag gctttccttg atgcaaagga aagaagtgat					720	
	cacaaagaga tgatggagga acccgagac agccagcaac ctgggtactc ccaatggggg					780	
	tggtctcttc ctggaaccag caccgtttgt ccacctgcaa atcctcatcc tcagtttgga					840	
	ggtgccctct ccctccctc cagcacagc tgtgacaggt acccaaccct gaggagccac					900	
30	cggtcctcac cctaccccag cccctatgct catcggaaca attctccaac ctattctgac					960	
	aactcacctg catgtttatc catgctgcaa tcccatgaca attggtccag ccttggaatg					1020	
	cctgcccata ccagcatgct ccccgtagc cacaatgccg gccacctac cagctccagt					1080	
	cagtacccca gcctgtggtc tgtgagcaac ggcgccgtca ccccggtc ccaggcagca					1140	
	gccgtgtcca acgggtggg ggcccagttc ttccggggct ccccgcgca ctacacacc					1200	
35	ctacccata cgggtctcggc gccctcttcc tcgggatccc cactgtacga agggcgggc					1260	
	gcggccacag acatcggtga cagccagtac gacgccgag cccaaggccg cctcatagcc					1320	
	tcatggacac ctgtgtcgcc acctccatg tga					1353	
	<210>	21					
	<211>	1350					
40	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brac					
	<400>	21					
45	atgaaaaata acttgatatga agaaaaaatg aacatgagta agaaaagctc ccctggcacc					60	
	gagagcgcg gaaagagcct gcagtaccga gtggaccacc tgctgagcgc cgtggagaat					120	
	gagctgcagg cgggcagcga gaaggcgac cccacagagc gcgaactgcg cgtgggcctg					180	
	gaggagagcg agctgtggct gcgcttcaag gagctcacca atgagatgat cgtgaccaag					240	

	aacggcagga	ggatgtttcc	ggtgctgaag	gtgaacgtgt	ctggcctgga	ccccaacgcc	300
	atgtactcct	tcctgctgga	cttcgtggcg	gcggacaacc	accgctggaa	gtacgtgaac	360
	ggggaatggg	tgccgggggg	caagccggag	ccgcaggcgc	ccagctgcgt	ctacatccac	420
	cccgactcgc	ccaacttcgg	ggccccactgg	atgaaggctc	ccgtctcctt	cagcaaagtc	480
5	aagctcacca	acaagctcaa	cggagggggc	cagatcatgc	tgaactcctt	gcataagtat	540
	gagcctcgaa	tccacatagt	gagagttggg	ggtccacagc	gcatgatcac	cagccactgc	600
	ttccctgaga	cccagttcat	agcggtgact	gcttatcaga	acgaggagat	cacagctctt	660
	aaaattaagt	acaatccatt	tgcaaaggct	ttccttgatg	caaaggaaag	aagtgatcac	720
	aaagagatga	tggaggaacc	cggagacagc	cagcaacctg	ggtactccca	atgggggtgg	780
10	cttcttcctg	gaaccagcac	cgtttgtcca	cctgcaaadc	ctcatcctca	gtttggaggt	840
	gccctctccc	tcccctccac	gcacagctgt	gacaggtacc	caaccctgag	gagccaccgg	900
	tcctcaccct	accccgagcc	ctatgctcat	cggacaacat	ctccaaccta	ttctgacaac	960
	tcacctgcat	gtttatccat	gctgcaatcc	catgacaatt	ggtccagcct	tggaaatgcct	1020
	gcccatacca	gcatgctccc	cgtgagccac	aatgccagcc	cacctaccag	ctccagtcag	1080
15	taccccgagc	tgtgggtctgt	gagcaacggc	gccgtcaccc	cgggctccca	ggcagcagcc	1140
	gtgtccaacg	ggctgggggc	ccagttcttc	cggggctccc	ccgcgcacta	cacacccttc	1200
	acccatccgg	tctcggcgcc	ctcttcctcg	ggatccccac	tgtacgaagg	ggcgccgcgc	1260
	gccacagaca	tcgtggacag	ccagtacgac	gccgcagccc	aaggccgcct	catagcctca	1320
	tggacacctg	tgctcgccacc	ttccatgtga				1350
20	<210>	22					
	<211>	450					
	<212>	Белок					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
25	<223>	Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый SEQ ID NO:20					
	<400>	22					
	Met	Lys	Asn	Asn	Leu	Tyr	Glu
	1			5			10
	Ser	Ser	Pro	Gly	Thr	Glu	Ser
30				20			25
	Asp	His	Leu	Leu	Ser	Ala	Val
			35			40	
	Lys	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	Arg
			50			55	
35	Glu	Leu	Trp	Leu	Arg	Phe	Lys
	65				70		
	Lys	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe
				85			90
	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr
40				100			105
	Asp	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr
			115			120	
	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro
			130			135	
45	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp
	145				150		
	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu
				165			170

RU 2753 884 C2

	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val	Gly	Gly
				180					185					190		
	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile
				195				200					205			
5	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys
				210			215					220				
	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp
	225					230				235						240
	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr
10				245					250					255		
	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Val	Cys	Pro	Pro
				260					265				270			
	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr
				275				280					285			
15	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro
				290			295				300					
	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp
	305					310				315						320
	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser
20				325					330					335		
	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn
				340					345				350			
	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val
				355				360				365				
25	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn
				370			375				380					
	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro
	385				390					395						400
	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr
30				405					410					415		
	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala
				420				425					430			
	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Pro
				435			440				445					
35	Ser	Met														
		450														
	<210>	23														
	<211>	449														
	<212>	Белок														
40	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый														
		SEQ ID NO:21														
	<400>	23														
45	Met	Lys	Asn	Asn	Leu	Tyr	Glu	Glu	Lys	Met	Asn	Met	Ser	Lys	Lys	Ser
	1			5					10					15		
	Ser	Pro	Gly	Thr	Glu	Ser	Ala	Gly	Lys	Ser	Leu	Gln	Tyr	Arg	Val	Asp
				20				25					30			

RU 2 753 884 C2

	His	Leu	Leu	Ser	Ala	Val	Glu	Asn	Glu	Leu	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys
							35									40
																45
	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	Arg	Glu	Leu	Arg	Val	Gly	Leu	Glu	Glu	Ser	Glu
																50
																55
5	Leu	Trp	Leu	Arg	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr	Asn	Glu	Met	Ile	Val	Thr	Lys
																65
																70
																75
	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe	Pro	Val	Leu	Lys	Val	Asn	Val	Ser	Gly	Leu
																85
																90
																95
	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Val	Ala	Ala	Asp
10																100
																105
																110
	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Trp	Val	Pro	Gly	Gly	Lys
																115
																120
																125
	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Asp	Ser	Pro
																130
																135
																140
15	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp	Met	Lys	Ala	Pro	Val	Ser	Phe	Ser	Lys	Val
																145
																150
																155
	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile	Met	Leu	Asn	Ser
																165
																170
																175
	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val	Gly	Gly	Pro
20																180
																185
																190
	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile	Ala
																195
																200
																205
	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr
																210
																215
																220
25	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	His
																225
																230
																235
	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser
																245
																250
																255
	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Val	Cys	Pro	Pro	Ala
30																260
																265
																270
	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His
																275
																280
																285
	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr
																290
																295
																300
35	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn
																305
																310
																315
	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser
																325
																330
																335
	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala
40																340
																345
																350
	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser
																355
																360
																365
	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly
																370
																375
																380
45	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu
																385
																390
																395
	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu
																405
																410
																415

Gly Ala Ala Ala Ala Thr Asp Ile Val Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Ala
420 425 430
Ala Gln Gly Arg Leu Ile Ala Ser Trp Thr Pro Val Ser Pro Pro Ser
435 440 445

5

Met
<210> 24
<211> 1326
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

10

<220>
<223> Кодированная последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brach
<400> 24

15

atgaacatga	gtaagaaaaat	gagctcccct	ggcaccgaga	gcgcgggaaa	gagcctgcag	60
taccgagtgg	accacctgct	gagcgccgtg	gagaatgagc	tgaggcgagg	cagcgagaag	120
ggcgaccccc	cagagcgcg	actgcgcg	ggcctggagg	agagcgagct	gtggctgcgc	180
ttcaaggagc	tcaccaatga	gatgatcgtg	accaagaacg	gcaggaggat	gtttccggtg	240
ctgaagggtga	acgtgtcttg	cctggacccc	aacgccatgt	actccttcct	gctggacttc	300
gtggcgggcg	acaaccaccg	ctggaagtac	gtgaacgggg	aatgggtgcc	ggggggcaag	360
ccggagccgc	aggcgcccag	ctgcgtctac	atccaccccg	actcgcccaa	cttcggggcc	420
20 cactggatga	aggctcccgt	ctccttcagc	aaagtcaagc	tcaccaacaa	gctcaacgga	480
ggggggccaga	tcattgctgaa	ctccttgcat	aagtatgagc	ctcgaatcca	catagtgaga	540
gttggggggtc	cacagcgcat	gatcaccagc	cactgcttcc	ctgagacca	gttcatagcg	600
gtgactgctt	atcagaacga	ggagatcaca	gctcttaaaa	ttaagtacaa	tccatttgca	660
aaggctttcc	ttgatgcaaa	ggaaagaagt	gatcacaaaag	agatgatgga	ggaacccgga	720
25 gacagccagc	aacctgggta	ctcccaatgg	gggtggcttc	ttcctggaac	cagcaccgtt	780
tgtccacctg	caaatacctca	tcctcagttt	ggaggtgccc	tctccctccc	ctccacgcac	840
agctgtgaca	ggtacccaac	cctgaggagc	caccggtcct	caccctaccc	cagcccctat	900
gctcatcgga	acaattctcc	aacctattct	gacaactcac	ctgcatgttt	atccatgctg	960
caatcccattg	acaattggtc	cagccttgga	atgcctgccc	atcccagcat	gctccccgtg	1020
30 agccacaatg	ccagcccacc	taccagctcc	agtcagtacc	ccagcctgtg	gtctgtgagc	1080
aacggcgccg	tcaccccggg	ctcccaggca	gcagccgtgt	ccaacgggct	ggggggccag	1140
ttcttccggg	gctcccccg	gcactacaca	cccctcaccc	atccggtctc	ggcgccctct	1200
tcctcgggat	ccccactgta	cgaagggg	gccgcggcca	cagacatcgt	ggacagccag	1260
tacgacgccg	cagcccaagg	ccgcctcata	gcctcatgga	cacctgtgtc	gccaccttcc	1320
35 atgtga						1326

35

<210> 25
<211> 1323
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

40

<220>
<223> Кодированная последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brach
<400> 25

45

atgaacatga	gtaagaaaag	ctcccctggc	accgagagcg	cgggaaagag	cctgcagtag	60
cgagtggacc	acctgctgag	cgccgtggag	aatgagctgc	aggcgggcag	cgagaagggc	120
gacccacacg	agcgcgaa	gcgcgtggg	ctggaggaga	gcgagctgtg	gctgcgcttc	180
aaggagctca	ccaatgagat	gatcgtgacc	aagaacggca	ggaggatgtt	tccggtgctg	240
aagggtgaacg	tgtctggcct	ggaccccaac	gccatgtact	ccttcctgct	ggacttcgtg	300
gcggcgggaca	accaccgctg	gaagtacgtg	aacgggggaat	gggtgccggg	gggcaagccg	360

gagccgcagg cgcccagctg cgtctacatc cacccccgact cgcccaactt cggggcccac 420
 tggatgaagg ctcccgtctc cttcagcaaa gtcaagctca ccaacaagct caacggaggg 480
 ggccagatca tgctgaactc cttgcataag tatgagcctc gaatccacat agtgagagtt 540
 ggggggtccac agcgcgatgat caccagccac tgcttccctg agaccagtt catagcgggtg 600
 5 actgcttatac agaacgagga gatcacagct cttaaaatta agtacaatcc atttgcaaag 660
 gcttttccttg atgcaaagga aagaagtgat cacaaagaga tgatggagga acccgagac 720
 agccagcaac ctgggtactc ccaatggggg tggcttcttc ctggaaccag caccgtttgt 780
 ccacctgcaa atcctcatcc tcagtttgga ggtgccctct cctccccctc cagcacagc 840
 tgtgacaggt acccaaccct gaggagccac cggtcctcac cctaccccag cccctatgct 900
 10 catcggaaca attctccaac ctattctgac aactcacctg catgtttatc catgctgcaa 960
 tcccatgaca attgggtccag ccttggaatg cctgcccac cagcatgct ccccgtagc 1020
 cacaatgcca gcccacctac cagctccagt cagtacccca gcctgtgggtc tgtgagcaac 1080
 ggcgcggtca ccccgggctc ccaggcagca gccgtgtcca acgggctggg ggccagttc 1140
 ttccggggct ccccgcgca ctacacacc ctcacccatc cggctcggc gccctcttc 1200
 15 tcgggatccc cactgtacga aggggcggcc gcggccacag acatcgtgga cagccagtac 1260
 gacgccgcag cccaaggccg cctcatagcc tcatggacac ctgtgtcgcc accttccatg 1320
 tga 1323

<210> 26

<211> 441

20 <212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый
SEQ ID NO:24

25 <400> 26

Met Asn Met Ser Lys Lys Met Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly

1 5 10 15

Lys Ser Leu Gln Tyr Arg Val Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn

20 25 30

30 Glu Leu Gln Ala Gly Ser Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu

35 40 45

Arg Val Gly Leu Glu Glu Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu

50 55 60

Thr Asn Glu Met Ile Val Thr Lys Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val

35 65 70 75 80

Leu Lys Val Asn Val Ser Gly Leu Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe

85 90 95

Leu Leu Asp Phe Val Ala Ala Asp Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn

100 105 110

40 Gly Glu Trp Val Pro Gly Gly Lys Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys

115 120 125

Val Tyr Ile His Pro Asp Ser Pro Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys

130 135 140

Ala Pro Val Ser Phe Ser Lys Val Lys Leu Thr Asn Lys Leu Asn Gly

45 145 150 155 160

Gly Gly Gln Ile Met Leu Asn Ser Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile

165 170 175

His Ile Val Arg Val Gly Gly Pro Gln Arg Met Ile Thr Ser His Cys

RU 2753 884 C2

		180		185		190											
		Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu
		195							200				205				
		Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu
5		210						215					220				
		Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly
		225					230				235					240	
		Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly
					245					250					255		
10		Thr	Ser	Thr	Val	Cys	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly
					260				265					270			
		Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu
					275				280				285				
		Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn
15		290					295				300						
		Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu
		305					310				315					320	
		Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser
					325					330					335		
20		Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln
					340				345				350				
		Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser
					355				360				365				
		Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly
25		370					375				380						
		Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser
		385					390				395					400	
		Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile
					405				410				415				
30		Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser
					420				425				430				
		Trp	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	Ser	Met							
					435				440								
		<210>	27														
35		<211>	440														
		<212>	Белок														
		<213>	Искусственная последовательность														
		<220>															
		<223>	Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый														
40		SEQ ID NO:25															
		<400>	27														
		Met	Asn	Met	Ser	Lys	Lys	Ser	Ser	Pro	Gly	Thr	Glu	Ser	Ala	Gly	Lys
		1			5					10					15		
		Ser	Leu	Gln	Tyr	Arg	Val	Asp	His	Leu	Leu	Ser	Ala	Val	Glu	Asn	Glu
45					20				25					30			
		Leu	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	Arg	Glu	Leu	Arg
					35				40				45				
		Val	Gly	Leu	Glu	Glu	Ser	Glu	Leu	Trp	Leu	Arg	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr

RU 2753 884 C2

	50		55		60											
	Asn	Glu	Met	Ile	Val	Thr	Lys	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe	Pro	Val	Leu
	65					70					75					80
	Lys	Val	Asn	Val	Ser	Gly	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu
5					85					90					95	
	Leu	Asp	Phe	Val	Ala	Ala	Asp	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly
				100				105						110		
	Glu	Trp	Val	Pro	Gly	Gly	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Ser	Cys	Val
			115					120						125		
10	Tyr	Ile	His	Pro	Asp	Ser	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp	Met	Lys	Ala
	130						135					140				
	Pro	Val	Ser	Phe	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly
	145					150					155				160	
	Gly	Gln	Ile	Met	Leu	Asn	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His
15				165						170					175	
	Ile	Val	Arg	Val	Gly	Gly	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe
			180						185					190		
	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile
		195					200						205			
20	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp
	210					215						220				
	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp
	225					230					235				240	
	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr
25				245						250					255	
	Ser	Thr	Val	Cys	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala
			260						265					270		
	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg
	275						280					285				
30	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn
	290					295						300				
	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln
	305					310					315				320	
	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met
35				325						330					335	
	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr
			340						345					350		
	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln
		355						360					365			
40	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser
	370					375						380				
	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser
	385					390					395				400	
	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val
45				405						410					415	
	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp
			420						425					430		
	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	Ser	Met								

	435	440	
	<210>	28	
	<211>	1320	
	<212>	ДНК	
5	<213>	Искусственная последовательность	
	<220>		
	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brac	
	<400>	28	
10	atgagtaaga	aaatgagctc	ccctggcacc
	gtggaccacc	tgctgagcgc	cgtggagaat
	cccacagagc	gcgaactgcg	cgtgggcctg
	gagctcacca	atgagatgat	cgtgaccaag
	gtgaacgtgt	ctggcctgga	ccccaacgcc
	gcggacaacc	accgctggaa	gtacgtgaac
15	ccgcaggcgc	ccagctgcgt	ctacatccac
	atgaaggctc	ccgtctcctt	cagcaaagtc
	cagatcatgc	tgaactcctt	gcataagtat
	ggtccacagc	gcatgatcac	cagccactgc
	gcttatcaga	acgaggagat	cacagctcct
20	ttccttgatg	caaaggaaag	aagtgatcac
	cagcaacctg	ggtactccca	atgggggtgg
	cctgcaaatc	ctcatcctca	gtttggaggt
	gacaggtagc	caaccctgag	gagccaccgg
	cggaacaatt	ctccaacctt	ttctgacaac
25	catgacaatt	ggtccagcct	tggaatgcct
	aatgccagcc	cacctaccag	ctccagtcag
	gccgtcacc	cgggctccca	ggcagcagcc
	cggggctccc	ccgcgcacta	cacacccctc
	ggatccccac	tgtacgaagg	ggcggccgcg
30	gccgcagccc	aaggccgcct	catagcctca
	<210>	29	
	<211>	1317	
	<212>	ДНК	
	<213>	Искусственная последовательность	
35	<220>		
	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brac	
	<400>	29	
40	atgagtaaga	aaagctcccc	tgggaccgag
	gaccacctgc	tgagcgccgt	ggagaatgag
	acagagcgcg	aactgcgcgt	gggcctggag
	ctcaccaatg	agatgatcgt	gaccaagaac
	aacgtgtctg	gcctggaccc	caacgccatg
	gacaaccacc	gctggaagta	cgtgaacggg
	caggcgcccc	gctgcgtcta	catccacccc
45	aaggctcccc	tctccttcag	caaagtcaag
	atcatgctga	actccttgca	taagtatgag
	ccacagcgca	tgatcaccag	ccactgcttc
	tatcagaacg	aggagatcac	agctcttaaa

cttgatgcaa aggaaagaag tgatcacaaa gagatgatgg aggaacccgg agacagccag 720
 caacctgggt actcccaatg ggggtggctt cttcctggaa ccagcacctg ttgtccacct 780
 gcaaatactc atcctcagtt tggaggtgcc ctctccctcc cctccacgca cagctgtgac 840
 aggtacccaa ccctgaggag ccaccggtcc tcaccctacc ccagccccta tgctcatcgg 900
 5 aacaattctc caacctattc tgacaactca cctgcatggt tatccatgct gcaatcccat 960
 gacaattggg ccagccttgg aatgcctgcc catcccagca tgctccccgt gagccacaat 1020
 gccagcccac ctaccagctc cagtcagtac cccagcctgt ggtctgtgag caacggcgcc 1080
 gtcaccccg gctcccaggc agcagccgtg tccaacgggc tggggggcca gttcttcgg 1140
 ggctcccccg cgcactacac acccctcacc catccggtct cggcgccctc ttcctcggga 1200
 10 tccccactgt acgaaggggc ggccgcggcc acagacatcg tggacagcca gtacgacgcc 1260
 gcagcccaag gccgcctcat agcctcatgg acacctgtgt cgccaccttc catgtga 1317
 <210> 30
 <211> 439
 <212> Белок
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый
 SEQ ID NO:28
 <400> 30
 20 Met Ser Lys Lys Met Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys Ser
 1 5 10 15
 Leu Gln Tyr Arg Val Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu Leu
 20 25 30
 Gln Ala Gly Ser Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg Val
 25 35 40 45
 Gly Leu Glu Glu Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr Asn
 50 55 60
 Glu Met Ile Val Thr Lys Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val Leu Lys
 65 70 75 80
 30 Val Asn Val Ser Gly Leu Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe Leu Leu
 85 90 95
 Asp Phe Val Ala Asp Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn Gly Glu
 100 105 110
 Trp Val Pro Gly Gly Lys Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys Val Tyr
 35 115 120 125
 Ile His Pro Asp Ser Pro Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys Ala Pro
 130 135 140
 Val Ser Phe Ser Lys Val Lys Leu Thr Asn Lys Leu Asn Gly Gly Gly
 145 150 155 160
 40 Gln Ile Met Leu Asn Ser Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile His Ile
 165 170 175
 Val Arg Val Gly Gly Pro Gln Arg Met Ile Thr Ser His Cys Phe Pro
 180 185 190
 Glu Thr Gln Phe Ile Ala Val Thr Ala Tyr Gln Asn Glu Glu Ile Thr
 45 195 200 205
 Ala Leu Lys Ile Lys Tyr Asn Pro Phe Ala Lys Ala Phe Leu Asp Ala
 210 215 220
 Lys Glu Arg Ser Asp His Lys Glu Met Met Glu Glu Pro Gly Asp Ser

RU 2753 884 C2

	225					230						235				240
	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser
						245						250				255
	Thr	Val	Cys	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu
5				260					265					270		
	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser
				275					280					285		
	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser
				290					295					300		
10	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser
	305					310					315				320	
	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu
						325					330				335	
	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro
15				340					345					350		
	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala
				355					360					365		
	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro
				370					375					380		
20	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser
	385					390					395				400	
	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp
						405					410				415	
	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr
25				420					425					430		
	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	Ser	Met									
				435												
	<210>	31														
	<211>	438														
30	<212>	Белок														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый														
		SEQ ID NO:29														
35	<400>	31														
	Met	Ser	Lys	Lys	Ser	Ser	Pro	Gly	Thr	Glu	Ser	Ala	Gly	Lys	Ser	Leu
	1				5					10				15		
	Gln	Tyr	Arg	Val	Asp	His	Leu	Leu	Ser	Ala	Val	Glu	Asn	Glu	Leu	Gln
				20					25					30		
40	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	Arg	Glu	Leu	Arg	Val	Gly
		35					40						45			
	Leu	Glu	Glu	Ser	Glu	Leu	Trp	Leu	Arg	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr	Asn	Glu
		50				55						60				
	Met	Ile	Val	Thr	Lys	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe	Pro	Val	Leu	Lys	Val
45	65				70					75				80		
	Asn	Val	Ser	Gly	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Asp
					85				90					95		
	Phe	Val	Ala	Ala	Asp	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Trp

RU 2 753 884 C2

		100		105		110											
		Val	Pro	Gly	Gly	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr	Ile
		115						120					125				
		His	Pro	Asp	Ser	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp	Met	Lys	Ala	Pro	Val
5		130						135					140				
		Ser	Phe	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln
		145					150					155				160	
		Ile	Met	Leu	Asn	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val
					165					170					175		
10		Arg	Val	Gly	Gly	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu
				180					185					190			
		Thr	Gln	Phe	Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala
				195					200					205			
		Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys
15		210						215					220				
		Glu	Arg	Ser	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln
		225					230					235				240	
		Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr
					245					250					255		
20		Val	Cys	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser
				260					265					270			
		Leu	Pro	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His
				275					280					285			
		Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro
25		290						295					300				
		Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His
		305					310					315				320	
		Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro
					325					330					335		
30		Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser
				340						345					350		
		Leu	Trp	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala
				355					360					365			
		Ala	Val	Ser	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala
35		370						375					380				
		His	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly
		385					390					395				400	
		Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser
					405					410					415		
40		Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro
				420						425					430		
		Val	Ser	Pro	Pro	Ser	Met										
				435													
		<210>	32														
45		<211>	1386														
		<212>	ДНК														
		<213>	Искусственная последовательность														
		<220>															

<223> Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brac

<400> 32

	atgaaaaata	acttgatatga	agaaaaaatg	aacatgagta	agaaacaagt	aaaaactcaa	60
	agtaaatgta	ataatatcat	gagctcccct	ggcaccgaga	gcgcgggaaa	gagcctgcag	120
5	taccgagtgg	accacctgct	gagcgccgtg	gagaatgagc	tgagggcggg	cagcgagaag	180
	ggcgacccca	cagagcgcgga	actgcgcggtg	ggcctggagg	agagcgagct	gtggctgcgc	240
	ttcaaggagc	tcaccaatga	gatgatcgtg	accaagaacg	gcaggaggat	gtttccgggtg	300
	ctgaagggtga	acgtgtcttg	cctggacccc	aacgccatgt	actccttcct	gctggacttc	360
	gtggcgggcgg	acaaccaccg	ctggaagtac	gtgaacgggg	aatgggtgcc	ggggggcaag	420
10	ccggagccgc	aggcgcccag	ctgcgtctac	atccaccccg	actcgcccaa	cttcggggcc	480
	cactggatga	aggctcccgt	ctccttcagc	aaagtcaagc	tcaccaacaa	gctcaacgga	540
	ggggggccaga	tcatgctgaa	ctccttgcac	aagtatgagc	ctcgaatcca	catagtgaga	600
	gttgggggtc	cacagcgcat	gatcaccagc	cactgcttcc	ctgagacca	gttcatagcg	660
	gtgactgctt	atcagaacga	ggagatcaca	gctcttaaaa	ttaagtacaa	tccatttgca	720
15	aaggctttcc	ttgatgcaaa	ggaaagaagt	gatcacaaaag	agatgatgga	ggaacccgga	780
	gacagccagc	aacctgggta	ctcccaatgg	gggtggcttc	ttcctggaac	cagcaccgtt	840
	tgtccacctg	caaatcctca	tcctcagttt	ggaggtgcc	tctccctccc	ctccacgcac	900
	agctgtgaca	ggtacccaac	cctgaggagc	caccggtcct	caccctaccc	cagcccctat	960
	gctcatcgga	acaattctcc	aacctattct	gacaactcac	ctgcatgttt	atccatgctg	1020
20	caatcccatg	acaattggtc	cagccttgga	atgcctgccc	atcccagcat	gctccccgtg	1080
	agccacaatg	ccagcccacc	taccagctcc	agtcagtacc	ccagcctgtg	gtctgtgagc	1140
	aacggcgccg	tcaccccggg	ctcccaggca	gcagccgtgt	ccaacgggct	ggggggccag	1200
	ttcttccggg	gctcccccg	gcaactacac	cccctcaccc	atccggtctc	ggcgccctct	1260
	tcctcgggat	ccccactgta	cgaaggggcg	gccgcggcca	cagacatcgt	ggacagccag	1320
25	tacgacgccg	cagcccaagg	ccgcctcata	gcctcatgga	cacctgtgtc	gccaccttcc	1380
	atgtga						1386

<210> 33

<211> 1383

<212> ДНК

30 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brac

<400> 33

	atgaaaaata	acttgatatga	agaaaaaatg	aacatgagta	agaaacaagt	aaaaactcaa	60
35	agtaaatgta	ataatatcag	ctcccctggc	accgagagcg	cgggaaagag	cctgcagtac	120
	cgagtggacc	acctgctgag	cgccgtggag	aatgagctgc	aggcgggcag	cgagaagggc	180
	gacccacacag	agcgcgaaact	gcgcgtgggc	ctggaggaga	gcgagctgtg	gctgcgcttc	240
	aaggagctca	ccaatgagat	gatcgtgacc	aagaacggca	ggaggatgtt	tccggtgctg	300
	aagggtgaacg	tgtctggcct	ggaccccaac	gccatgtact	ccttcctgct	ggacttcgtg	360
40	gcggcgga	accaccgctg	gaagtacgtg	aacggggaat	gggtgccggg	gggcaagccg	420
	gagccgcagg	cgcccagctg	cgtctacatc	caccccgact	cgcccaactt	cggggccac	480
	tggatgaagg	ctcccgtctc	cttcagcaaa	gtcaagctca	ccaacaagct	caacggaggg	540
	ggccagatca	tgtctgaactc	cttgcatag	tatgagcctc	gaatccacat	agtgagagtt	600
	gggggtccac	agcgcatgat	caccagccac	tgcttccctg	agaccagtt	catagcggtg	660
45	actgcttata	agaacgagga	gatcacagct	cttaaaatta	agtacaatcc	atttgcaaag	720
	gctttccttg	atgcaaagga	aagaagtgat	cacaaagaga	tgatggagga	acccggagac	780
	agccagcaac	ctgggtactc	ccaatggggg	tggtcttctc	ctggaaccag	caccgtttgt	840
	ccacctgcaa	atcctcatcc	tcagtttgga	ggtgccctct	ccctccctc	cacgcacagc	900

tgtgacaggt acccaaccct gaggagccac cggtcctcac cctaccccag cccctatgct 960
catcggaaca attctccaac ctattctgac aactcacctg catgtttatc catgctgcaa 1020
tcccatgaca attggtccag ccttggaatg cctgcccac cagcatgct ccccgtagac 1080
cacaatgcca gcccacctac cagctccagt cagtacccca gcctgtgggtc tgtgagcaac 1140
5 ggcgccgtca ccccgggctc ccaggcagca gccgtgtcca acgggctggg ggcccagttc 1200
ttccgggggt cccccgcgca ctacacaccc ctcacccatc cggtctcggc gccctcttcc 1260
tcgggatccc cactgtacga aggggcggcc gcggccacag acatcgtgga cagccagtac 1320
gacgccgcag cccaaggccg cctcatagcc tcatggacac ctgtgtcgcc accttccatg 1380
tga 1383

10 <210> 34
<211> 461
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
15 <223> Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый
SEQ ID NO: 32
<400> 34

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

RU 2 753 884 C2

					245					250					255		
	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	
				260					265					270			
5	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Val	Cys	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	
			275					280					285				
	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	
		290					295					300					
	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	
	305					310					315					320	
10	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	
				325						330					335		
	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	
			340					345						350			
	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	
15			355					360					365				
	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	
		370					375					380					
	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	
	385				390						395					400	
20	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	
				405						410					415		
	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	
			420					425						430			
	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	
25			435					440					445				
	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	Ser	Met				
		450					455					460					
	<210>	35															
	<211>	460															
30	<212>	Белок															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<223>	Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый															
		SEQ ID NO: 33															
35	<400>	35															
	Met	Lys	Asn	Asn	Leu	Tyr	Glu	Glu	Lys	Met	Asn	Met	Ser	Lys	Lys	Gln	
	1			5					10					15			
	Val	Lys	Thr	Gln	Ser	Lys	Cys	Asn	Asn	Ile	Ser	Ser	Pro	Gly	Thr	Glu	
			20					25					30				
40	Ser	Ala	Gly	Lys	Ser	Leu	Gln	Tyr	Arg	Val	Asp	His	Leu	Leu	Ser	Ala	
		35					40					45					
	Val	Glu	Asn	Glu	Leu	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys						

RU 2 753 884 C2

		100		105		110										
	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Val	Ala	Ala	Asp	Asn	His	Arg	Trp	Lys
			115					120					125			
	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Trp	Val	Pro	Gly	Gly	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala
5			130					135					140			
	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Asp	Ser	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala	His
	145					150					155				160	
	Trp	Met	Lys	Ala	Pro	Val	Ser	Phe	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys
				165						170					175	
10	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile	Met	Leu	Asn	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu
			180						185				190			
	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val	Gly	Gly	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr
			195					200					205			
	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln
15			210					215					220			
	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys
	225					230					235				240	
	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu
				245						250					255	
20	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu
			260						265					270		
	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Val	Cys	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln
			275					280					285			
	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr
25			290					295					300			
	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala
	305					310					315				320	
	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu
				325						330				335		
30	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala
			340						345					350		
	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser
			355					360					365			
	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr
35			370					375					380			
	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe
	385					390					395				400	
	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser
				405						410					415	
40	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala
			420						425					430		
	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu
			435					440						445		
	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	Ser	Met				
45			450					455				460				
	<210>	36														
	<211>	1359														
	<212>	ДНК														

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодированная последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brach

<400> 36

5	atgaacatga gtaagaaaca agtaaaaaact caaagtaaat gtaataatat catgagctcc	60
	cctggcaccg agagcgcggg aaagagcctg cagtaccgag tggaccacct gctgagcgcc	120
	gtggagaatg agctgcaggc gggcagcgag aagggcgacc ccacagagcg cgaactgcgc	180
	gtgggccttg aggagagcga gctgtggctg cgcttcaagg agctcaccaa tgagatgac	240
	gtgaccaaga acggcaggag gatgtttccg gtgctgaagg tgaacgtgtc tggcctggac	300
10	ccccacgcca tgtactcctt cctgctggac ttcgtggcgg cggacaacca ccgctggaag	360
	tacgtgaacg gggaaatgggt gccggggggc aagccggagc cgaggcgcc cagctgcgtc	420
	tacatccacc ccgactcgcc caacttcggg gccactgga tgaaggctcc cgtctccttc	480
	agcaaagtca agctcaccaa caagctcaac ggagggggcc agatcatgct gaactccttg	540
	cataagtatg agcctcgaat ccacatagtg agagttgggg gtccacagcg catgatcacc	600
15	agccactgct tccctgagac ccagttcata gcggtgactg cttatcagaa cgaggagatc	660
	acagctctta aaattaagta caatccattht gcaaaggctt tccttgatgc aaaggaaaga	720
	agtgatcaca aagagatgat ggaggaaccc ggagacagcc agcaacctgg gtactcccaa	780
	tgggggtggc ttcttccttg aaccagcacc gtttgtccac ctgcaaatcc tcatcctcag	840
	tttgagggtg ccctctccct cccctccacg cacagctgtg acaggtagcc aacctgagg	900
20	agccaccggt cctcacccta cccagcccc tatgctcatc ggaacaattc tccaacctat	960
	tctgacaact cacctgcatg tttatccatg ctgcaatccc atgacaattg gtccagcctt	1020
	ggaatgcctg cccatcccag catgctcccc gtgagccaca atgccagccc acctaccagc	1080
	tccagtacgt accccagcct gtgggtctgtg agcaacggcg ccgtcacccc gggctcccag	1140
	gcagcagccg tgtccaacgg gctggggggc cagtctctcc ggggctcccc cgcgcactac	1200
25	acaccctca cccatccggt ctgcggcgccc tcttcctcgg gatccccact gtacgaaggg	1260
	gcggccgcgg ccacagacat cgtggacagc cagtacgacg ccgcagccca aggccgcctc	1320
	atagcctcat ggacacctgt gtcgccacct tccatgtga	1359

<210> 37

<211> 1356

30 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодированная последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brach

<400> 37

35	atgaacatga gtaagaaaca agtaaaaaact caaagtaaat gtaataatat cagctcccct	60
	ggcaccgaga gcgcgggaaa gagcctgcag taccgagtgg accacctgct gagcgccgtg	120
	gagaatgagc tgcaggcggg cagcgagaag ggcgacccca cagagcgcg actgcgcgtg	180
	ggcctggagg agagcgagct gtggctgcgc ttcaaggagc tcaccaatga gatgatcgtg	240
	accaagaacg gcaggaggat gtttccgggtg ctgaagggtga acgtgtctgg cctggacccc	300
40	aacgccatgt actccttcct gctggacttc gtggcgggcg acaaccaccg ctggaagtac	360
	gtgaacgggg aatgggtgcc ggggggcaag ccggagccgc aggcgcccag ctgcgtctac	420
	atccaccccc actcgcacca cttcgggggc cactggatga aggcctccgt ctcttcagc	480
	aaagtcaagc tcaccaacaa gctcaacgga gggggccaga tcatgctgaa ctcttgcat	540
	aagtatgagc ctcgaaatcca catagtgaga gttgggggtc cacagcgcat gatcaccagc	600
45	cactgcttcc ctgagaccca gttcatagcg gtgactgctt atcagaacga ggagatcaca	660
	gctcttaaaa ttaagtacaa tccatthtgca aaggctthtc ttgatgcaaa ggaaagaagt	720
	gatcaciaaag agatgatgga ggaacccgga gacagccagc aacctgggta ctcccaatgg	780
	gggtggcttc ttcttggaac cagcaccgtt tgtccacctg caaatcctca tctcagttt	840

ggaggtgccc tctccctccc ctccacgcac agctgtgaca ggtaccaaac cctgaggagc 900
caccggctcct caccctaccc cagcccctat gctcatcgga acaattctcc aacctattct 960
gacaactcac ctgcatgttt atccatgctg caatcccattg acaattgggtc cagccttgga 1020
atgcctgccc atcccagcat gctccccgtg agccacaatg ccagcccacc taccagctcc 1080
5 agtcagtacc ccagcctgtg gtctgtgagc aacggcgccg tcaccccggtg ctcccaggca 1140
gcagccgtgt ccaacggggt gggggcccag ttcttccggg gctccccgc gcactacaca 1200
cccctacccc atccggtctc ggcgcctctc tcctcgggat cccactgta cgaaggggag 1260
gccgcggcca cagacatcgt ggacagccag tacgacgccg cagcccaagg ccgcctcata 1320
gcctcatgga cacctgtgtc gccaccttcc atgtga 1356

10 <210> 38

<211> 452

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

15 <223> Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый
SEQ ID NO:36

<400> 38

Met Asn Met Ser Lys Lys Gln Val Lys Thr Gln Ser Lys Cys Asn Asn
1 5 10 15

20 Ile Met Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys Ser Leu Gln Tyr
20 25 30

Arg Val Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu Leu Gln Ala Gly
35 40 45

25 Ser Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg Val Gly Leu Glu
50 55 60

Glu Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr Asn Glu Met Ile
65 70 75 80

Val Thr Lys Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val Leu Lys Val Asn Val
85 90 95

30 Ser Gly Leu Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe Leu Leu Asp Phe Val
100 105 110

Ala Ala Asp Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn Gly Glu Trp Val Pro
115 120 125

35 Gly Gly Lys Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys Val Tyr Ile His Pro
130 135 140

Asp Ser Pro Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys Ala Pro Val Ser Phe
145 150 155 160

Ser Lys Val Lys Leu Thr Asn Lys Leu Asn Gly Gly Gly Gln Ile Met
165 170 175

40 Leu Asn Ser Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile His Ile Val Arg Val
180 185 190

Gly Gly Pro Gln Arg Met Ile Thr Ser His Cys Phe Pro Glu Thr Gln
195 200 205

45 Phe Ile Ala Val Thr Ala Tyr Gln Asn Glu Glu Ile Thr Ala Leu Lys
210 215 220

Ile Lys Tyr Asn Pro Phe Ala Lys Ala Phe Leu Asp Ala Lys Glu Arg
225 230 235 240

Ser Asp His Lys Glu Met Met Glu Glu Pro Gly Asp Ser Gln Gln Pro

RU 2753 884 C2

				245					250					255		
	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Val	Cys
				260					265					270		
	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro
5				275				280					285			
	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser
				290				295					300			
	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr
	305						310				315				320	
10	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn
				325					330					335		
	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser
				340					345					350		
	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp
15				355				360					365			
	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val
				370				375				380				
	Ser	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr
	385						390				395				400	
20	Thr	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro
				405					410					415		
	Leu	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr
				420					425				430			
	Asp	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro	Val	Ser
25				435				440					445			
	Pro	Pro	Ser	Met												
				450												
	<210>	39														
	<211>	451														
30	<212>	Белок														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый														
		SEQ ID NO:37														
35	<400>	39														
	Met	Asn	Met	Ser	Lys	Lys	Gln	Val	Lys	Thr	Gln	Ser	Lys	Cys	Asn	Asn
	1			5					10					15		
	Ile	Ser	Ser	Pro	Gly	Thr	Glu	Ser	Ala	Gly	Lys	Ser	Leu	Gln	Tyr	Arg
				20					25					30		
40	Val	Asp	His	Leu	Leu	Ser	Ala	Val	Glu	Asn	Glu	Leu	Gln	Ala	Gly	Ser
				35				40					45			
	Glu	Lys	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	Arg	Glu	Leu	Arg	Val	Gly	Leu	Glu	Glu
				50			55					60				
	Ser	Glu	Leu	Trp	Leu	Arg	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr	Asn	Glu	Met	Ile	Val
45	65					70				75					80	
	Thr	Lys	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe	Pro	Val	Leu	Lys	Val	Asn	Val	Ser
				85					90					95		
	Gly	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Val	Ala

RU 2 753 884 C2

		100		105		110										
	Ala	Asp	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Trp	Val	Pro	Gly
			115					120					125			
	Gly	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Asp
5		130					135					140				
	Ser	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp	Met	Lys	Ala	Pro	Val	Ser	Phe	Ser
	145					150					155				160	
	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile	Met	Leu
				165						170				175		
10	Asn	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val	Gly
			180						185				190			
	Gly	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe
		195						200				205				
	Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile
15		210					215					220				
	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser
	225					230					235				240	
	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly
				245						250				255		
20	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Val	Cys	Pro
			260						265				270			
	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser
		275					280				285					
	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser
25		290					295					300				
	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser
	305					310					315				320	
	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp
				325						330				335		
30	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His
			340						345				350			
	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser
		355					360					365				
	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser
35		370					375					380				
	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr
	385					390				395					400	
	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu
				405					410				415			
40	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp
		420						425				430				
	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro	Val	Ser	Pro
		435					440					445				
	Pro	Ser	Met													
45		450														
	<210>	40														
	<211>	1353														
	<212>	ДНК														

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brac

<400> 40

5	atgagtaaga aacaagtaaa aactcaaagt aaatgtaata atatcatgag ctcccctggc	60
	accgagagcg cgggaaagag cctgcagtac cgagtggacc acctgctgag cgccgtggag	120
	aatgagctgc aggcgggcag cgagaagggc gacccacag agcggaact gcgcgtgggc	180
	ctggaggaga gcgagctgtg gctgcgcttc aaggagctca ccaatgagat gatcgtgacc	240
	aagaacggca ggaggatgtt tccggtgctg aaggtgaacg tgtctggcct ggacccaac	300
10	gccatgtact ccttcctgct ggacttcgtg gcggcggaca accaccgctg gaagtacgtg	360
	aacggggaat ggggtgccggg gggcaagccg gagccgcagg cgcccagctg cgtctacatc	420
	caccccgact cgcccaactt cggggccac tggatgaagg ctcccgtctc cttcagcaaa	480
	gtcaagctca ccaacaagct caacggaggg ggccagatca tgctgaactc cttgcataag	540
	tatgagcctc gaatccacat agtgagagtt gggggtccac agcgcatgat caccagccac	600
15	tgcttccctg agaccagtt catagcgggtg actgcttattc agaacgagga gatcacagct	660
	cttaaaatta agtacaatcc atttgcaaag gctttccttg atgcaaagga aagaagtgat	720
	cacaaagaga tgatggagga acccgagac agccagcaac ctgggtactc ccaatggggg	780
	tggtctcttc ctggaaccag caccgtttgt ccacctgcaa atcctcatcc tcagtttgga	840
	gggtgccctct ccctccctc caccgacagc tgtgacaggt acccaaccct gaggagccac	900
20	cggtcctcac cctaccccag cccctatgct catcggaaaca attctccaac ctattctgac	960
	aactcacctg catgtttatc catgctgcaa tcccatgaca attggtccag ctttggaatg	1020
	cctgcccac cagcatgct ccccgtagc cacaatgcca gccacctac cagctccagt	1080
	cagtacccca gcctgtggtc tgtgagcaac ggcgccgtc ccccgggctc ccaggcagca	1140
	gcggtgtcca acgggctggg ggcccagttc ttccggggct ccccgcgca ctacacaccc	1200
25	ctaccccatc cggtctcggc gccctcttcc tcgggatccc cactgtacga aggggcggcc	1260
	gcggccacag acatcggtga cagccagtac gacgccgcag cccaaggccg cctcatagcc	1320
	tcattggacac ctgtgtcgcc accttccatg tga	1353

<210> 41

<211> 1350

30 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brac

<400> 41

35	atgagtaaga aacaagtaaa aactcaaagt aaatgtaata atatcagctc ccctggcacc	60
	gagagcgcg gaaagagcct gcagtaccga gtggaccacc tgctgagcgc cgtggagaat	120
	gagctgcagg cgggcagcga gaaggcgac ccacagagc gcgaactgcg cgtgggcctg	180
	gaggagagcg agctgtggct gcgcttcaag gagctacca atgagatgat cgtgaccaag	240
	aacggcagga ggatgtttcc ggtgctgaag gtgaacgtgt ctggcctgga cccaacgcc	300
40	atgtactcct tcctgctgga ctctgtggcg gcggacaacc accgctggaa gtacgtgaac	360
	ggggaatggg tgccggggg caagccggag ccgcaggcgc ccagctgctg ctacatccac	420
	cccgactcgc ccaacttcgg ggccactgg atgaaggctc ccgtctcctt cagcaaagtc	480
	aagctacca acaagctcaa cggagggggc cagatcatgc tgaactcctt gcataagtat	540
	gagcctcgaa tccacatagt gagagtggg ggtccacagc gcatgatcac cagccactgc	600
45	ttccctgaga ccagttcat agcggtgact gcttatcaga acgaggagat cacagctctt	660
	aaaattaagt acaatccatt tgcaaaggct ttcttgatg caaaggaaag aagtgatcac	720
	aaagagatga tggaggaacc cggagacagc cagcaacctg ggtactcca atgggggtgg	780
	cttcttcctg gaaccagcac cgtttgtcca cctgcaaact ctcactcctca gtttgagggt	840

RU 2 753 884 C2

5	gccctctccc	tcccctccac	gcacagctgt	gacaggtacc	caaccctgag	gagccaccgg	900
	tcctcaccct	accccagccc	ctatgctcat	cggaacaatt	ctccaacctt	ttctgacaac	960
	tcacctgcat	gtttatccat	gctgcaatcc	catgacaatt	ggtccagcct	tggaatgcct	1020
	gcccattccc	gcatgctccc	cgtgagccac	aatgccagcc	cacctaccag	ctccagtcag	1080
	taccccagcc	tgtgggtctgt	gagcaacggc	gccgtcacc	cgggctccca	ggcagcagcc	1140
	gtgtccaacg	ggctgggggc	ccagttcttc	cggggctccc	ccgcgcacta	cacacccctc	1200
	acccatccgg	tctcggcgcc	ctcttctctg	ggatccccac	tgtacgaagg	ggcggccgcg	1260
	gccacagaca	tcgtggacag	ccagtaacgac	gccgcagccc	aaggccgcct	catagcctca	1320
	tggacaactg	tgtcgccacc	ttccatgtga				1350

10	<210>	42
	<211>	450
	<212>	Белок
	<213>	Искусственная последовательность
	<220>	

15 <223> Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый
SEQ ID NO:40

	<400>	42														
	Met	Ser	Lys	Lys	Gln	Val	Lys	Thr	Gln	Ser	Lys	Cys	Asn	Asn	Ile	Met
	1				5					10					15	
20	Ser	Ser	Pro	Gly	Thr	Glu	Ser	Ala	Gly	Lys	Ser	Leu	Gln	Tyr	Arg	Val
				20					25					30		
	Asp	His	Leu	Leu	Ser	Ala	Val	Glu	Asn	Glu	Leu	Gln	Ala	Gly	Ser	Gly
			35					40					45			
	Lys	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	Arg	Glu	Leu	Arg	Val	Gly	Leu	Glu	Glu	Ser
25		50					55					60				
	Glu	Leu	Trp	Leu	Arg	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr	Asn	Glu	Met	Ile	Val	Thr
	65					70					75					80
	Lys	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe	Pro	Val	Leu	Lys	Val	Asn	Val	Ser	Gly
					85					90					95	
30	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Val	Ala	Ala
				100					105					110		
	Asp	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Trp	Val	Pro	Gly	Gly
			115					120					125			
	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Asp	Ser
35		130					135					140				
	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp	Met	Lys	Ala	Pro	Val	Ser	Phe	Ser	Lys
	145					150					155					160
	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile	Met	Leu	Asn
					165					170					175	
40	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val	Gly	Gly
				180					185					190		
	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile
			195					200					205			
	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys
45		210					215					220				
	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp
	225					230					235					240
	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr

RU 2753 884 C2

				245					250					255			
	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Val	Cys	Pro	Pro	
				260					265					270			
	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	
5				275				280					285				
	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	
				290				295				300					
	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	
	305					310					315					320	
10	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	
				325					330				335				
	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	
				340					345				350				
	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	
15				355				360				365					
	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	
				370				375			380						
	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	
	385					390				395						400	
20	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	
				405					410				415				
	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala		
				420				425				430					
	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	
25				435				440				445					
	Ser	Met															
		450															
	<210>	43															
	<211>	449															
30	<212>	Белок															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
	<223>	Слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V), кодируемый															
		SEQ ID NO:41															
35	<400>	43															
	Met	Ser	Lys	Lys	Gln	Val	Lys	Thr	Gln	Ser	Lys	Cys	Asn	Asn	Ile	Ser	
	1			5					10					15			
	Ser	Pro	Gly	Thr	Glu	Ser	Ala	Gly	Lys	Ser	Leu	Gln	Tyr	Arg	Val	Asp	
				20				25					30				
40	His	Leu	Leu	Ser	Ala	Val	Glu	Asn	Glu	Leu	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys	
				35				40					45				
	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	Arg	Glu	Leu	Arg	Val	Gly	Leu	Glu	Glu	Ser	Glu	
				50			55				60						
	Leu	Trp	Leu	Arg	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr	Asn	Glu	Met	Ile	Val	Thr	Lys	
45	65				70				75						80		
	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe	Pro	Val	Leu	Lys	Val	Asn	Val	Ser	Gly	Leu	
				85				90				95					
	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Val	Ala	Ala	Asp	

RU 2 753 884 C2

		100		105		110											
	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Trp	Val	Pro	Gly	Gly	Lys	
			115						120					125			
	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Asp	Ser	Pro	
5			130					135					140				
	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp	Met	Lys	Ala	Pro	Val	Ser	Phe	Ser	Lys	Val	
	145					150					155					160	
	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile	Met	Leu	Asn	Ser	
					165					170					175		
10	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val	Gly	Gly	Pro	
				180					185					190			
	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile	Ala	
			195					200					205				
	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	
15		210					215				220						
	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	His	
	225				230					235						240	
	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	
				245					250					255			
20	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Val	Cys	Pro	Pro	Ala	
			260					265					270				
	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His	
		275				280						285					
	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	
25		290				295					300						
	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	
	305				310					315						320	
	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	
			325					330					335				
30	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala	
			340					345					350				
	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser	
		355				360						365					
	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly	
35		370				375				380							
	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu	
	385				390				395							400	
	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	
			405					410					415				
40	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala	
			420					425				430					
	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	Ser	
		435				440					445						
	Met																
45	<210>	44															
	<211>	1323															
	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная последовательность															

<220>

<223> Кодированная последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1

<400> 44

	atgaaaaata acttgatgag ctcccctggc accgagagcg cgggaaagag cctgcagtac	60
5	cgagtggacc acctgctgag cgccgtggag aatgagctgc aggcgggcag cgagaagggc	120
	gacccacacag agcgcgaact gcgcgtgggc ctggaggaga gcgagctgtg gctgcgcttc	180
	aaggagctca ccaatgagat gatcgtgacc aagaacggca ggaggatgtt tccggtgctg	240
	aaggtgaacg tgtctggcct ggaccccaac gccatgtact ccttcctgct ggacttcgtg	300
	gcggcggaca accaccgctg gaagtacgtg aacggggaat gggtgccggg gggcaagccg	360
10	gagccgcagg cgcccagctg cgtctacatc caccgccact cgcccaactt cggggccac	420
	tggatgaagg ctcccgtctc cttcagcaaa gtcaagctca ccaacaagct caacggaggg	480
	ggccagatca tgctgaactc cttgcataag tatgagcctc gaatccacat agtgagagtt	540
	gggggtccac agcgcgatgat caccagccac tgcttccttg agaccagtt catagcggtg	600
	actgcttata agaacgagga gatcacagct cttaaaatta agtacaatcc atttgcaaaa	660
15	gctttccttg atgcaaagga aagaagtgat cacaaagaga tgatggagga acccgagac	720
	agccagcaac ctgggtactc ccaatggggg tggcttcttc ctggaaccag caccgtttgt	780
	ccacctgcaa atcctcatcc tcagtttgga ggtgccctct cctccctc cagcacagc	840
	tgtgacaggt acccaaccct gaggagccac cgtcctcac cctacccag cccctatgt	900
	catcggaaca attctccaac ctattctgac aactcacctg catgtttatc catgctgcaa	960
20	tcccatgaca attggtccag ccttggaatg cctgcccac ccagcatgct ccccgtagc	1020
	cacaatgcca gccacctac cagctccagt cagtacccca gcctgtggtc tgtgagcaac	1080
	ggcgccgtca ccccgggctc ccaggcagca gccgtgtcca acgggctggg ggccagttc	1140
	ttccggggct ccccgcgca ctacacacc ctcacccatc cgtctcggc gccctcttc	1200
	tcgggatccc cactgtacga agggcgggcc gcggccacag acatcgtgga cagccagtac	1260
25	gacgccgcag cccaaggccg cctcatagcc tcatggacac ctgtgtcgcc accttccatg	1320
	tga	1323

<210> 45

<211> 1320

<212> ДНК

30 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодированная последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1

<400> 45

	atgaaaaata acttgagctc ccctggcacc gagagcgcgg gaaagagcct gcagtaccga	60
35	gtggaccacc tgctgagcgc cgtggagaat gagctgcagg cgggcagcga gaagggcgac	120
	cccacagagc gcgaactgcg cgtgggcctg gaggagagcg agctgtggct gcgcttcaag	180
	gagctcacca atgagatgat cgtgaccaag aacggcagga ggatgtttcc ggtgctgaag	240
	gtgaacgtgt ctggcctgga cccaacgcc atgtactcct tcctgctgga cttcgtggcg	300
	gcggacaacc accgctggaa gtacgtgaac ggggaatggg tgccgggggg caagccggag	360
40	ccgcaggcgc ccagctgcgt ctacatccac cccgactcgc ccaacttcgg ggccactgg	420
	atgaaggctc ccgtctcctt cagcaaaagtc aagctcacca acaagctcaa cggagggggc	480
	cagatcatgc tgaactcctt gcataagtat gagcctcgaa tccacatagt gagagttggg	540
	ggtccacagc gcatgatcac cagccactgc ttccctgaga cccagttcat agcggtgact	600
	gcttatcaga acgaggagat cacagctcctt aaaattaagt acaatccatt tgcaaaagct	660
45	ttccttgatg caaaggaaag aagtgatcac aaagagatga tggaggaacc cggagacagc	720
	cagcaacctg ggtactccca atgggggtgg cttcttcttg gaaccagcac cgtttgtcca	780
	cctgcaaata ctcatcctca gtttgagggt gccctctccc tcccctccac gcacagctgt	840
	gacaggtagc caaccctgag gagccaccgg tcctcacct accccagccc ctatgctcat	900

cggaacaatt ctccaacctt ttctgacaac tcacctgcat gtttatccat gctgcaatcc 960
catgacaatt ggtccagcct tggaatgcct gcccatccca gcatgctccc cgtgagccac 1020
aatgccagcc cacctaccag ctccagtcag taccacagcc tgtgggtctgt gagcaacggc 1080
gccgtcaccc cgggctccca ggcagcagcc gtgtccaacg ggctgggggc ccagttcttc 1140
5 cggggctccc ccgcgcacta cacaccctc acccatccgg tctcggcgcc ctcttcctcg 1200
ggatccccac tgtacgaagg ggcggccgcg gccacagaca tcgtggacag ccagtacgac 1260
gccgcagccc aaggccgcct catagcctca tggacacctg tgctgccacc ttccatgtga 1320
<210> 46
<211> 440
10 <212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый
SEQ ID NO:44
15 <400> 46
Met Lys Asn Asn Leu Met Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys
1 5 10 15
Ser Leu Gln Tyr Arg Val Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu
20 20 25 30
Leu Gln Ala Gly Ser Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg
35 40 45
Val Gly Leu Glu Glu Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr
50 55 60
Asn Glu Met Ile Val Thr Lys Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val Leu
25 65 70 75 80
Lys Val Asn Val Ser Gly Leu Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe Leu
85 90 95
Leu Asp Phe Val Ala Ala Asp Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn Gly
100 105 110
30 Glu Trp Val Pro Gly Gly Lys Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys Val
115 120 125
Tyr Ile His Pro Asp Ser Pro Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys Ala
130 135 140
Pro Val Ser Phe Ser Lys Val Lys Leu Thr Asn Lys Leu Asn Gly Gly
35 145 150 155 160
Gly Gln Ile Met Leu Asn Ser Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile His
165 170 175
Ile Val Arg Val Gly Gly Pro Gln Arg Met Ile Thr Ser His Cys Phe
180 185 190
40 Pro Glu Thr Gln Phe Ile Ala Val Thr Ala Tyr Gln Asn Glu Glu Ile
195 200 205
Thr Ala Leu Lys Ile Lys Tyr Asn Pro Phe Ala Lys Ala Phe Leu Asp
210 215 220
Ala Lys Glu Arg Ser Asp His Lys Glu Met Met Glu Glu Pro Gly Asp
45 225 230 235 240
Ser Gln Gln Pro Gly Tyr Ser Gln Trp Gly Trp Leu Leu Pro Gly Thr
245 250 255
Ser Thr Leu Cys Pro Pro Ala Asn Pro His Pro Gln Phe Gly Gly Ala

RU 2753884 C2

	260		265		270
	Leu Ser Leu Pro Ser Thr His	Ser Cys Asp Arg Tyr Pro Thr Leu Arg			
	275	280	285		
5	Ser His Arg Ser Ser Pro Tyr	Pro Ser Pro Tyr Ala His Arg Asn Asn			
	290	295	300		
	Ser Pro Thr Tyr Ser Asp Asn Ser	Pro Ala Cys Leu Ser Met Leu Gln			
	305	310	315		320
	Ser His Asp Asn Trp Ser Ser Leu	Gly Met Pro Ala His Pro Ser Met			
		325	330		335
10	Leu Pro Val Ser His Asn Ala Ser	Pro Pro Thr Ser Ser Ser Gln Tyr			
		340	345		350
	Pro Ser Leu Trp Ser Val Ser Asn	Gly Ala Val Thr Pro Gly Ser Gln			
		355	360		365
15	Ala Ala Ala Val Ser Asn Gly Leu	Gly Ala Gln Phe Phe Arg Gly Ser			
		370	375		380
	Pro Ala His Tyr Thr Pro Leu Thr	His Pro Val Ser Ala Pro Ser Ser			
		385	390		395
	Ser Gly Ser Pro Leu Tyr Glu Gly	Ala Ala Ala Thr Asp Ile Val			
		405	410		415
20	Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Ala Ala	Gln Gly Arg Leu Ile Ala Ser Trp			
		420	425		430
	Thr Pro Val Ser Pro Pro Ser Met				
		435	440		
	<210>	47			
25	<211>	439			
	<212>	Белок			
	<213>	Искусственная последовательность			
	<220>				
	<223>	Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый			
30	SEQ ID NO:45				
	<400>	47			
	Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Pro	Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys Ser			
	1	5	10	15	
	Leu Gln Tyr Arg Val Asp His Leu	Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu Leu			
35		20	25	30	
	Gln Ala Gly Ser Glu Lys Gly Asp	Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg Val			
		35	40	45	
	Gly Leu Glu Glu Ser Glu Leu Trp	Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr Asn			
		50	55	60	
40	Glu Met Ile Val Thr Lys Asn Gly	Arg Arg Met Phe Pro Val Leu Lys			
		65	70	75	80
	Val Asn Val Ser Gly Leu Asp Pro	Asn Ala Met Tyr Ser Phe Leu Leu			
		85	90	95	
	Asp Phe Val Ala Ala Asp Asn His	Arg Trp Lys Tyr Val Asn Gly Glu			
45		100	105	110	
	Trp Val Pro Gly Gly Lys Pro Glu	Pro Gln Ala Pro Ser Cys Val Tyr			
		115	120	125	
	Ile His Pro Asp Ser Pro Asn Phe	Gly Ala His Trp Met Lys Ala Pro			

RU 2753 884 C2

	130		135		140														
	Val	Ser	Phe	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly			
	145					150					155					160			
	Gln	Ile	Met	Leu	Asn	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile			
5					165					170					175				
	Val	Arg	Val	Gly	Gly	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro			
				180					185					190					
	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr			
				195					200					205					
10	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala			
	210						215					220							
	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser			
	225				230						235				240				
	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser			
15					245					250					255				
	Thr	Leu	Cys	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu			
				260					265					270					
	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser			
				275					280					285					
20	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser			
	290						295					300							
	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser			
	305				310						315				320				
	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu			
25					325					330					335				
	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro			
				340						345				350					
	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala			
	355						360					365							
30	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro			
	370						375					380							
	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser			
	385				390					395					400				
	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp			
35					405					410					415				
	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr			
				420					425					430					
	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	Ser	Met												
				435															
40	<210>	48																	
	<211>	1353																	
	<212>	ДНК																	
	<213>	Искусственная последовательность																	
	<220>																		
45	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1																	
	<400>	48																	
	atgaaaaata	acttgatatga	agaaaaaatg	aacatgagta	agaaaatgag	ctcccctggc										60			
	accgagagcg	cgggaaagag	cctgcagtac	cgagtggacc	acctgctgag	cgccgtggag										120			

	aatgagctgc	aggcgggcag	cgagaagggc	gacccccacag	agcgcgaact	gcgcgtgggc	180
	ctggaggaga	gcgagctgtg	gctgcgcttc	aaggagctca	ccaatgagat	gatcgtgacc	240
	aagaacggca	ggaggatgtt	tccggtgctg	aaggatgaacg	tgtctggcct	ggaccccaac	300
	gccatgtact	ccttcctgct	ggacttcgtg	gcggcggaca	accaccgctg	gaagtacgtg	360
5	aacggggaat	gggtgcccgg	gggcaagccg	gagccgcagg	cgcccagctg	cgtctacatc	420
	caccccgact	cgcccaactt	cgggggccac	tggatgaagg	ctcccgtctc	cttcagcaaa	480
	gtcaagctca	ccaacaagct	caacggaggg	ggccagatca	tgctgaactc	cttgcataag	540
	tatgagcctc	gaatccacat	agtgagagtt	gggggtccac	agcgcgatgat	caccagccac	600
	tgcttccctg	agaccagtt	catagcgggtg	actgcttatc	agaacgagga	gatcacagct	660
10	cttaaaatta	agtacaatcc	atttgcaaaag	gctttccttg	atgcaaagga	aagaagtgat	720
	cacaaagaga	tgatggagga	acccggagac	agccagcaac	ctgggtactc	ccaatggggg	780
	tggtctcttc	ctggaaccag	caccgtttgt	ccacctgcaa	atcctcatcc	tcagtttgga	840
	ggtgcccctc	ccctcccctc	cacgcacagc	tgtgacaggt	acccaaccct	gaggagccac	900
	cggtcctcac	cctaccccag	cccctatgct	catcggaaca	attctccaac	ctattctgac	960
15	aactcacctg	catgtttatc	catgctgcaa	tcccatgaca	attggtccag	ccttggaatg	1020
	cctgcccata	ccagcatgct	cccgtgagc	cacaatgcc	gccacctac	cagctccagt	1080
	cagtacccca	gcctgtggtc	tgtgagcaac	ggcgccgtca	ccccgggctc	ccaggcagca	1140
	gccgtgtcca	acgggctggg	ggcccagttc	ttccggggct	ccccgcgca	ctacacaccc	1200
	ctcaccatc	cgggtctcgg	gccctcttcc	tccggatccc	cactgtacga	aggggcggcc	1260
20	gcggccacag	acatcgtgga	cagccagtac	gacgccgcag	cccaaggccg	cctcatagcc	1320
	tcatggacac	ctgtgtcgcc	accttccatg	tga			1353
	<210>	49					
	<211>	1350					
	<212>	ДНК					
25	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1					
	<400>	49					
	atgaaaaata	acttgtatga	agaaaaaatg	aacatgagta	agaaaagctc	ccctggcacc	60
30	gagagcgcg	gaaagagcct	gcagtaccga	gtggaccacc	tgctgagcgc	cgtggagaat	120
	gagctgcagg	cgggcagcga	gaaggcgac	cccacagagc	gcgaactgcg	cgtgggcctg	180
	gaggagagcg	agctgtggct	gcgcttcaag	gagctcacca	atgagatgat	cgtgaccaag	240
	aacggcagga	ggatgtttcc	ggtgctgaag	gtgaacgtgt	ctggcctgga	ccccaacgcc	300
	atgtactcct	tcctgctgga	cttcgtggcg	gcggacaacc	accgctggaa	gtacgtgaac	360
35	ggggaatggg	tgccgggggg	caagccggag	ccgcaggcgc	ccagctgcgt	ctacatccac	420
	cccgactcgc	ccaacttcgg	ggcccactgg	atgaaggctc	ccgtctcctt	cagcaaagtc	480
	aagctcacca	acaagctcaa	cggagggggc	cagatcatgc	tgaactcctt	gcataagtat	540
	gagcctcgaa	tccacatagt	gagagtggg	ggtccacagc	gcatgatcac	cagccactgc	600
	ttccctgaga	cccagttcat	agcgtgact	gcttatcaga	acgaggagat	cacagctctt	660
40	aaaattaagt	acaatccatt	tgcaaaagct	ttccttgatg	caaaggaaag	aagtgatcac	720
	aaagagatga	tggaggaacc	cggagacagc	cagcaacctg	ggtactccca	atgggggtgg	780
	cttcttcctg	gaaccagcac	cgtttgtcca	cctgcaaadc	ctcatcctca	gtttggaggt	840
	gccctctccc	tcccctccac	gcacagctgt	gacaggtacc	caaccctgag	gagccaccgg	900
	tcctcaccct	accccgagcc	ctatgctcat	cggaacaatt	ctccaacctc	ttctgacaac	960
45	tcacctgcat	gtttatccat	gctgcaatcc	catgacaatt	ggtccagcct	tggaatgcct	1020
	gcccatacca	gcatgctccc	cgtgagccac	aatgccagcc	cacctaccag	ctccagtcag	1080
	tacccagcc	tgtgggtctgt	gagcaacggc	gccgtcacc	cgggctccca	ggcagcagcc	1140
	gtgtccaacg	ggctgggggc	ccagttcttc	cggggctccc	ccgcgcacta	cacaccctc	1200

acccatccgg tctcggcgcc ctcttcctcg ggatccccac tgtacgaagg ggcggccgcg 1260
 gccacagaca tcgtggacag ccagtagcac gccgcagccc aaggccgcct catagcctca 1320
 tggacacctg tgtcgccacc ttccatgtga 1350

<210> 50

5 <211> 450

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

10 <223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый
 SEQ ID NO:48

<400> 50

Met Lys Asn Asn Leu Tyr Glu Glu Lys Met Asn Met Ser Lys Lys Met
 1 5 10 15

Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys Ser Leu Gln Tyr Arg Val

15 20 25 30

Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu Leu Gln Ala Gly Ser Glu
 35 40 45

Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg Val Gly Leu Glu Glu Ser
 50 55 60

20 Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr Asn Glu Met Ile Val Thr
 65 70 75 80

Lys Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val Leu Lys Val Asn Val Ser Gly
 85 90 95

Leu Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe Leu Leu Asp Phe Val Ala Ala
 100 105 110

25 Asp Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn Gly Glu Trp Val Pro Gly Gly
 115 120 125

Lys Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys Val Tyr Ile His Pro Asp Ser
 130 135 140

30 Pro Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys Ala Pro Val Ser Phe Ser Lys
 145 150 155 160

Val Lys Leu Thr Asn Lys Leu Asn Gly Gly Gly Gln Ile Met Leu Asn
 165 170 175

Ser Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile His Ile Val Arg Val Gly Gly
 180 185 190

35 Pro Gln Arg Met Ile Thr Ser His Cys Phe Pro Glu Thr Gln Phe Ile
 195 200 205

Ala Val Thr Ala Tyr Gln Asn Glu Glu Ile Thr Ala Leu Lys Ile Lys
 210 215 220

40 Tyr Asn Pro Phe Ala Lys Ala Phe Leu Asp Ala Lys Glu Arg Ser Asp
 225 230 235 240

His Lys Glu Met Met Glu Glu Pro Gly Asp Ser Gln Gln Pro Gly Tyr
 245 250 255

Ser Gln Trp Gly Trp Leu Leu Pro Gly Thr Ser Thr Leu Cys Pro Pro
 260 265 270

45 Ala Asn Pro His Pro Gln Phe Gly Gly Ala Leu Ser Leu Pro Ser Thr
 275 280 285

His Ser Cys Asp Arg Tyr Pro Thr Leu Arg Ser His Arg Ser Ser Pro

RU 2753 884 C2

	290		295		300	
	Tyr Pro Ser Pro Tyr	Ala His Arg Asn Asn Ser	Pro Thr Tyr Ser Asp			
	305	310	315	320		
	Asn Ser Pro Ala Cys	Leu Ser Met Leu Gln Ser	His Asp Asn Trp Ser			
5	325	330	335			
	Ser Leu Gly Met Pro	Ala His Pro Ser Met	Leu Pro Val Ser His	Asn		
	340	345	350			
	Ala Ser Pro Pro Thr	Ser Ser Ser Gln Tyr	Pro Ser Leu Trp Ser	Val		
	355	360	365			
10	Ser Asn Gly Ala Val	Thr Pro Gly Ser Gln	Ala Ala Ala Val Ser	Asn		
	370	375	380			
	Gly Leu Gly Ala Gln	Phe Phe Arg Gly Ser	Pro Ala His Tyr Thr	Pro		
	385	390	395	400		
	Leu Thr His Pro Val	Ser Ala Pro Ser Ser	Gly Ser Pro Leu Tyr			
15	405	410	415			
	Glu Gly Ala Ala Ala	Ala Thr Asp Ile Val	Asp Ser Gln Tyr Asp	Ala		
	420	425	430			
	Ala Ala Gln Gly Arg	Leu Ile Ala Ser Trp	Thr Pro Val Ser Pro	Pro		
	435	440	445			
20	Ser Met					
	450					
	<210> 51					
	<211> 449					
	<212> Белок					
25	<213> Искусственная последовательность					
	<220>					
	<223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый					
	SEQ ID NO:49					
	<400> 51					
30	Met Lys Asn Asn Leu	Tyr Glu Glu Lys Met	Asn Met Ser Lys Lys	Ser		
	1	5	10	15		
	Ser Pro Gly Thr Glu	Ser Ala Gly Lys Ser	Leu Gln Tyr Arg Val	Asp		
	20	25	30			
	His Leu Leu Ser Ala	Val Glu Asn Glu Leu	Gln Ala Gly Ser Glu	Lys		
35	35	40	45			
	Gly Asp Pro Thr Glu	Arg Glu Leu Arg Val	Gly Leu Glu Glu Ser	Glu		
	50	55	60			
	Leu Trp Leu Arg Phe	Lys Glu Leu Thr Asn	Glu Met Ile Val Thr	Lys		
	65	70	75	80		
40	Asn Gly Arg Arg Met	Phe Pro Val Leu Lys	Val Asn Val Ser Gly	Leu		
	85	90	95			
	Asp Pro Asn Ala Met	Tyr Ser Phe Leu Leu	Asp Phe Val Ala Ala	Asp		
	100	105	110			
	Asn His Arg Trp Lys	Tyr Val Asn Gly Glu	Trp Val Pro Gly Gly	Lys		
45	115	120	125			
	Pro Glu Pro Gln Ala	Pro Ser Cys Val Tyr	Ile His Pro Asp Ser	Pro		
	130	135	140			
	Asn Phe Gly Ala His	Trp Met Lys Ala Pro	Val Ser Phe Ser Lys	Val		

RU 2753 884 C2

	145				150					155				160		
	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile	Met	Leu	Asn	Ser
					165					170				175		
	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val	Gly	Gly	Pro
5				180					185					190		
	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile	Ala
			195					200					205			
	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr
		210					215					220				
10	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	His
	225					230					235				240	
	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser
				245					250					255		
	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Cys	Pro	Pro	Ala
15				260					265					270		
	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His
		275						280					285			
	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr
		290					295					300				
20	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn
	305					310					315				320	
	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser
				325					330					335		
	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala
25				340					345					350		
	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser
		355						360					365			
	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly
		370					375					380				
30	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu
	385					390					395				400	
	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu
				405					410					415		
	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala
35				420					425					430		
	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	Ser
		435						440					445			
	Met															
	<210>	52														
40	<211>	1326														
	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1														
45	<400>	52														
	atgaacatga	gtaagaaaaat	gagctcccct	ggcaccgaga	gcgcgggaaa	gagcctgcag									60	
	taccgagtgg	accacctgct	gagcgccgtg	gagaatgagc	tgcaggcggg	cagcgagaag									120	
	ggcgacccca	cagagcgcgga	actgcgcgtg	ggcctggagg	agagcgagct	gtggctgcgc									180	

	ttcaaggagc	tcaccaatga	gatgatcgtg	accaagaacg	gcaggaggat	gtttccggtg	240
	ctgaaggtga	acgtgtcttg	cctggacccc	aacgccatgt	actccttcct	gctggacttc	300
	gtggcgccgg	acaaccaccg	ctggaagtac	gtgaacgggg	aatgggtgcc	ggggggcaag	360
	ccggagccgc	aggcgcccag	ctgcgtctac	atccaccccc	actcgcccaa	cttcggggcc	420
5	cactggatga	aggctcccgt	ctccttcagc	aaagtcaagc	tcaccaacaa	gctcaacgga	480
	ggggggccaga	tcatgctgaa	ctccttgcat	aagtatgagc	ctcgaatcca	catagtgaga	540
	gttgggggtc	cacagcgcac	gatcaccagc	cactgcttcc	ctgagaccca	gttcatagcg	600
	gtgactgctt	atcagaacga	ggagatcaca	gctcttaaaa	ttaagtacaa	tccatttgca	660
	aaggcttttc	ttgatgcaaa	ggaaagaagt	gatcacaaag	agatgatgga	ggaacccgga	720
10	gacagccagc	aacctgggta	ctcccaatgg	gggtggcttc	ttcctggaac	cagcaccggt	780
	tgtccacctg	caaatcctca	tcctcagttt	ggaggtgccc	tctccctccc	ctccacgcac	840
	agctgtgaca	ggtacccaac	cctgaggagc	caccggtcct	caccctaccc	cagcccctat	900
	gctcatcgga	acaattctcc	aacctattct	gacaactcac	ctgcatgttt	atccatgctg	960
	caatcccatg	acaattggtc	cagccttgga	atgcctgccc	atcccagcat	gctccccgtg	1020
15	agccacaatg	ccagcccacc	taccagctcc	agtcagtacc	ccagcctgtg	gtctgtgagc	1080
	aacggcgccg	tcaccccggg	ctcccaggca	gcagccgtgt	ccaacggggc	ggggggccag	1140
	ttcttccggg	gctccccccg	gcactacaca	cccctcacc	atccggtctc	ggcgccctct	1200
	tcctcgggat	ccccactgta	cgaaggggcg	gccgcggcca	cagacatcgt	ggacagccag	1260
	tacgacgccg	cagcccaagg	ccgcctcata	gcctcatgga	cacctgtgtc	gccaccttcc	1320
20	atgtga						1326
	<210>	53					
	<211>	1323					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
25	<220>						
	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1					
	<400>	53					
	atgaacatga	gtaagaaaaag	ctcccctggc	accgagagcg	cgggaaagag	cctgcagtac	60
	cgagtggacc	acctgctgag	cgccgtggag	aatgagctgc	aggcgggcag	cgagaagggc	120
30	gacccacacag	agcgcgaact	gcgcgtgggc	ctggaggaga	gcgagctgtg	gctgcgcttc	180
	aaggagctca	ccaatgagat	gatcgtgacc	aagaacggca	ggaggatgtt	tccggtgctg	240
	aagggtgaacg	tgtctggcct	ggaccccaac	gccatgtact	ccttcctgct	ggacttcgtg	300
	gcggcgagca	accaccgctg	gaagtacgtg	aacggggaat	gggtgccggg	gggcaagccg	360
	gagccgcagg	cgccacagctg	cgtctacatc	caccccgact	cgcccaactt	cgggggccac	420
35	tggatgaagg	ctcccgctctc	cttcagcaaa	gtcaagctca	ccaacaagct	caacggaggg	480
	ggccagatca	tgctgaactc	cttgcataag	tatgagcctc	gaatccacat	agtgagagtt	540
	gggggtccac	agcgcagatg	caccagccac	tgcttccctg	agaccagtt	catagcgggtg	600
	actgcttata	agaacgagga	gatcacagct	cttaaaatta	agtacaatcc	atttgcaaaa	660
	gctttccttg	atgcaaagga	aagaagtgat	cacaaagaga	tgatggagga	acccggagac	720
40	agccagcaac	ctgggtactc	ccaatggggg	tggcttcttc	ctggaaccag	caccgtttgt	780
	ccacctgcaa	atcctcatcc	tcagtttgga	ggtgccctct	ccctcccttc	cacgcacagc	840
	tgtgacagggt	acccaaccct	gaggagccac	cggtcctcac	cctaccccag	cccctatgct	900
	catcggaaca	attctccaac	ctattctgac	aactcacctg	catgtttatc	catgctgcaa	960
	tccatgaca	attgggtccag	ccttggaatg	cctgcccata	ccagcatgct	ccccgtgagc	1020
45	cacaatgcca	gcccacctac	cagctccagt	cagtacccca	gcctgtgggtc	tgtgagcaac	1080
	ggcgccgtca	ccccgggctc	ccaggcagca	gccgtgtcca	acgggctggg	ggcccagttc	1140
	ttccgggggt	cccccgcgca	ctacacaccc	ctcaccatc	cggtctcggc	gccctcttcc	1200
	tcgggatccc	cactgtacga	aggggcggcc	gcggccacag	acatcgtgga	cagccagtac	1260

gacgccgcag cccaaggccg cctcatagcc tcatggacac ctgtgtcgcc accttccatg 1320
tga 1323

<210> 54
<211> 441
5 <212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый
SEQ ID NO:52

10 <400> 54
Met Asn Met Ser Lys Lys Met Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly
1 5 10 15
Lys Ser Leu Gln Tyr Arg Val Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn
20 25 30
15 Glu Leu Gln Ala Gly Ser Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu
35 40 45
Arg Val Gly Leu Glu Glu Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu
50 55 60
Thr Asn Glu Met Ile Val Thr Lys Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val
20 65 70 75 80
Leu Lys Val Asn Val Ser Gly Leu Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe
85 90 95
Leu Leu Asp Phe Val Ala Ala Asp Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn
100 105 110
25 Gly Glu Trp Val Pro Gly Gly Lys Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys
115 120 125
Val Tyr Ile His Pro Asp Ser Pro Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys
130 135 140
Ala Pro Val Ser Phe Ser Lys Val Lys Leu Thr Asn Lys Leu Asn Gly
30 145 150 155 160
Gly Gly Gln Ile Met Leu Asn Ser Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile
165 170 175
His Ile Val Arg Val Gly Gly Pro Gln Arg Met Ile Thr Ser His Cys
180 185 190
35 Phe Pro Glu Thr Gln Phe Ile Ala Val Thr Ala Tyr Gln Asn Glu Glu
195 200 205
Ile Thr Ala Leu Lys Ile Lys Tyr Asn Pro Phe Ala Lys Ala Phe Leu
210 215 220
Asp Ala Lys Glu Arg Ser Asp His Lys Glu Met Met Glu Glu Pro Gly
40 225 230 235 240
Asp Ser Gln Gln Pro Gly Tyr Ser Gln Trp Gly Trp Leu Leu Pro Gly
245 250 255
Thr Ser Thr Leu Cys Pro Pro Ala Asn Pro His Pro Gln Phe Gly Gly
260 265 270
45 Ala Leu Ser Leu Pro Ser Thr His Ser Cys Asp Arg Tyr Pro Thr Leu
275 280 285
Arg Ser His Arg Ser Ser Pro Tyr Pro Ser Pro Tyr Ala His Arg Asn
290 295 300

RU 2 753 884 C2

Asn Ser Pro Thr Tyr Ser Asp Asn Ser Pro Ala Cys Leu Ser Met Leu
305 310 315 320
Gln Ser His Asp Asn Trp Ser Ser Leu Gly Met Pro Ala His Pro Ser
325 330 335
5 Met Leu Pro Val Ser His Asn Ala Ser Pro Pro Thr Ser Ser Ser Gln
340 345 350
Tyr Pro Ser Leu Trp Ser Val Ser Asn Gly Ala Val Thr Pro Gly Ser
355 360 365
10 Gln Ala Ala Ala Val Ser Asn Gly Leu Gly Ala Gln Phe Phe Arg Gly
370 375 380
Ser Pro Ala His Tyr Thr Pro Leu Thr His Pro Val Ser Ala Pro Ser
385 390 395 400
Ser Ser Gly Ser Pro Leu Tyr Glu Gly Ala Ala Ala Ala Thr Asp Ile
405 410 415
15 Val Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Ala Ala Gln Gly Arg Leu Ile Ala Ser
420 425 430
Trp Thr Pro Val Ser Pro Pro Ser Met
435 440
<210> 55
20 <211> 440
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый
25 SEQ ID NO:53
<400> 55
Met Asn Met Ser Lys Lys Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys
1 5 10 15
Ser Leu Gln Tyr Arg Val Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu
30 20 25 30
Leu Gln Ala Gly Ser Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg
35 40 45
Val Gly Leu Glu Glu Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr
50 55 60
35 Asn Glu Met Ile Val Thr Lys Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val Leu
65 70 75 80
Lys Val Asn Val Ser Gly Leu Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe Leu
85 90 95
Leu Asp Phe Val Ala Ala Asp Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn Gly
40 100 105 110
Glu Trp Val Pro Gly Gly Lys Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys Val
115 120 125
Tyr Ile His Pro Asp Ser Pro Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys Ala
130 135 140
45 Pro Val Ser Phe Ser Lys Val Lys Leu Thr Asn Lys Leu Asn Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gln Ile Met Leu Asn Ser Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile His
165 170 175

RU 2753 884 C2

	Ile	Val	Arg	Val	Gly	Gly	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	
				180					185					190			
	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	
			195					200					205				
5	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	
		210					215					220					
	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	
	225					230				235						240	
	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	
10				245					250					255			
	Ser	Thr	Leu	Cys	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	
			260					265					270				
	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	
		275					280					285					
15	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	
		290				295					300						
	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	
	305				310				315							320	
	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	
20				325				330				335					
	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	
		340					345					350					
	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	
		355				360			365								
25	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	
		370				375			380								
	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	
	385				390				395							400	
	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	
30				405				410				415					
	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	
		420					425				430						
	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	Ser	Met									
		435				440											
35	<210>	56															
	<211>	1320															
	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная последовательность															
	<220>																
40	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1															
	<400>	56															
	atgagtaaga	aaatgagctc	ccctggcacc	gagagcgcgcg	gaaagagcct	gcagtaccga										60	
	gtggaccacc	tgctgagcgc	cgtggagaat	gagctgcagg	cgggcagcga	gaagggcgac										120	
	cccacagagc	gcgaactgcg	cgtgggcctg	gaggagagcg	agctgtggct	gcgcttcaag										180	
45	gagctcacca	atgagatgat	cgtgaccaag	aacggcagga	ggatgtttcc	ggtgctgaag										240	
	gtgaacgtgt	ctggcctgga	ccccaacgcc	atgtactcct	tcttgctgga	cttcgtggcg										300	
	gcggaacaacc	accgctggaa	gtacgtgaac	ggggaatggg	tgccgggggg	caagccggag										360	
	ccgcaggcgc	ccagctgcgt	ctacatccac	cccgactcgc	ccaacttcgg	ggcccactgg										420	

	atgaaggctc	ccgtctcctt	cagcaaagtc	aagctcacca	acaagctcaa	cggagggggc	480
	cagatcatgc	tgaactcctt	gcataagtat	gagcctcgaa	tccacatagt	gagagttggg	540
	ggtccacagc	gcatgatcac	cagccactgc	ttccctgaga	cccagttcat	agcggtgact	600
	gcttatcaga	acgaggagat	cacagctctt	aaaattaagt	acaatccatt	tgcaaaagct	660
5	ttccttgatg	caaaggaaaag	aagtgatcac	aaagagatga	tggaggaacc	cggagacagc	720
	cagcaacctg	ggtactccca	atgggggtgg	cttcttcttg	gaaccagcac	cgtttgtcca	780
	cctgcaaadc	ctcatcctca	gtttggaggt	gccctctccc	tcccctccac	gcacagctgt	840
	gacaggtagc	caaccctgag	gagccaccgg	tcctcacctc	accccagccc	ctatgctcat	900
	cggacaattt	ctccaacctt	ttctgacaac	tcacctgcat	gtttatccat	gctgcaatcc	960
10	catgacaatt	ggtccagcct	tggaatgcct	gcccattccca	gcatgctccc	cgtgagccac	1020
	aatgccagcc	cacctaccag	ctccagtcag	taccccagcc	tgtgggtctgt	gagcaacggc	1080
	gccgtcaccc	cgggctccca	ggcagcagcc	gtgtccaacg	ggctgggggc	ccagttcttc	1140
	cggggctccc	ccgcgcacta	cacacccttc	acccatccgg	tctcggcgcc	ctcttctctg	1200
	ggatccccac	tgtacgaagg	ggcggccgcg	gccacagaca	tcgtggacag	ccagtacgac	1260
15	gccgcagccc	aaggccgcct	catagcctca	tggacacctg	tgtcgccacc	ttccatgtga	1320
	<210>	57					
	<211>	1317					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
20	<220>						
	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1					
	<400>	57					
	atgagtaaga	aaagctcccc	tggcaccgag	agcgcgggaa	agagcctgca	gtaccgagtg	60
	gaccacctgc	tgagcgccgt	ggagaatgag	ctgcaggcgg	gcagcgagaa	gggcgacccc	120
25	acagagcgcg	aactgcgcgt	gggcctggag	gagagcgagc	tgtggctgcg	cttcaaggag	180
	ctcaccaatg	agatgatcgt	gaccaagaac	ggcaggagga	tgtttccggt	gctgaagggtg	240
	aacgtgtctg	gcctggaccc	caacgccatg	tactccttcc	tgctggactt	cgtggcggcg	300
	gacaaccacc	gctggaagta	cgtgaacggg	gaatgggtgc	cggggggcaa	gccggagccg	360
	caggcgccca	gctgcgtcta	catccacccc	gactcgccca	acttcggggc	ccactggatg	420
30	aaggctcccc	tctccttcag	caaagtcaag	ctcaccaaca	agctcaacgg	agggggccag	480
	atcatgctga	actccttgca	taagtatgag	cctcgaatcc	acatagttag	agttgggggt	540
	ccacagcgca	tgatcaccag	ccactgcttc	cctgagaccc	agttcatagc	ggtgactgct	600
	tatcagaacg	aggagatcac	agctcttaaa	attaagtaca	atccatttgc	aaaagctttc	660
	cttgatgcaa	aggaaagaag	tgatcacaaa	gagatgatgg	aggaacccgg	agacagccag	720
35	caacctgggt	actcccaatg	gggggtggctt	cttcctggaa	ccagcaccgt	ttgtccacct	780
	gcaaatectc	atcctcagtt	tggaggtgcc	ctctccctcc	cctccacgca	cagctgtgac	840
	aggtacccaa	ccctgaggag	ccaccggtcc	tcaccctacc	ccagccccta	tgctcatcgg	900
	aacaattctc	caacctattc	tgacaactca	cctgcatggt	tatccatgct	gcaatcccat	960
	gacaattggg	ccagccttgg	aatgcctgcc	catcccagca	tgctccccgt	gagccacaat	1020
40	gccagcccac	ctaccagctc	cagtcagtag	cccagcctgt	ggtctgtgag	caacggcgcc	1080
	gtcaccccg	gctcccaggc	agcagccgtg	tccaacgggc	tggggggcca	gttcttccgg	1140
	ggctcccccg	cgcactacac	accctcacc	catccggtct	cggcgccctc	ttcctcgga	1200
	tccccactgt	acgaaggggc	ggccgcggcc	acagacatcg	tggacagcca	gtacgacgcc	1260
	gcagcccaag	gccgcctcat	agcctcatgg	acacctgtgt	cgccaccttc	catgtga	1317
45	<210>	58					
	<211>	439					
	<212>	Белок					
	<213>	Искусственная последовательность					

<220>

<223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый
SEQ ID NO: 56

<400> 58

```

5 Met Ser Lys Lys Met Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys Ser
  1           5           10           15
Leu Gln Tyr Arg Val Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu Leu
  20           25           30
Gln Ala Gly Ser Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg Val
10           35           40           45
Gly Leu Glu Glu Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr Asn
  50           55           60
Glu Met Ile Val Thr Lys Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val Leu Lys
65           70           75           80
15 Val Asn Val Ser Gly Leu Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe Leu Leu
  85           90           95
Asp Phe Val Ala Ala Asp Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn Gly Glu
 100          105          110
Trp Val Pro Gly Gly Lys Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys Val Tyr
20           115          120          125
Ile His Pro Asp Ser Pro Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys Ala Pro
 130          135          140
Val Ser Phe Ser Lys Val Lys Leu Thr Asn Lys Leu Asn Gly Gly Gly
145          150          155          160
25 Gln Ile Met Leu Asn Ser Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile His Ile
 165          170          175
Val Arg Val Gly Gly Pro Gln Arg Met Ile Thr Ser His Cys Phe Pro
 180          185          190
Glu Thr Gln Phe Ile Ala Val Thr Ala Tyr Gln Asn Glu Glu Ile Thr
30           195          200          205
Ala Leu Lys Ile Lys Tyr Asn Pro Phe Ala Lys Ala Phe Leu Asp Ala
 210          215          220
Lys Glu Arg Ser Asp His Lys Glu Met Met Glu Glu Pro Gly Asp Ser
225          230          235          240
35 Gln Gln Pro Gly Tyr Ser Gln Trp Gly Trp Leu Leu Pro Gly Thr Ser
 245          250          255
Thr Leu Cys Pro Pro Ala Asn Pro His Pro Gln Phe Gly Gly Ala Leu
 260          265          270
Ser Leu Pro Ser Thr His Ser Cys Asp Arg Tyr Pro Thr Leu Arg Ser
40           275          280          285
His Arg Ser Ser Pro Tyr Pro Ser Pro Tyr Ala His Arg Asn Asn Ser
 290          295          300
Pro Thr Tyr Ser Asp Asn Ser Pro Ala Cys Leu Ser Met Leu Gln Ser
305          310          315          320
45 His Asp Asn Trp Ser Ser Leu Gly Met Pro Ala His Pro Ser Met Leu
 325          330          335
Pro Val Ser His Asn Ala Ser Pro Pro Thr Ser Ser Ser Gln Tyr Pro
 340          345          350

```

Ser Leu Trp Ser Val Ser Asn Gly Ala Val Thr Pro Gly Ser Gln Ala
355 360 365

Ala Ala Val Ser Asn Gly Leu Gly Ala Gln Phe Phe Arg Gly Ser Pro
370 375 380

5 Ala His Tyr Thr Pro Leu Thr His Pro Val Ser Ala Pro Ser Ser Ser
385 390 395 400

Gly Ser Pro Leu Tyr Glu Gly Ala Ala Ala Ala Thr Asp Ile Val Asp
405 410 415

10 Ser Gln Tyr Asp Ala Ala Ala Gln Gly Arg Leu Ile Ala Ser Trp Thr
420 425 430

Pro Val Ser Pro Pro Ser Met
435

<210> 59

<211> 438

15 <212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый
SEQ ID NO:57

20 <400> 59

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

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

25 Ala Gly Ser Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg Val Gly
35 40 45

Leu Glu Glu Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr Asn Glu
50 55 60

Met Ile Val Thr Lys Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val Leu Lys Val
65 70 75 80

30 Asn Val Ser Gly Leu Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe Leu Leu Asp
85 90 95

Phe Val Ala Ala Asp Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn Gly Glu Trp
100 105 110

35 Val Pro Gly Gly Lys Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys Val Tyr Ile
115 120 125

His Pro Asp Ser Pro Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys Ala Pro Val
130 135 140

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

40 Ile Met Leu Asn Ser Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile His Ile Val
165 170 175

Arg Val Gly Gly Pro Gln Arg Met Ile Thr Ser His Cys Phe Pro Glu
180 185 190

45 Thr Gln Phe Ile Ala Val Thr Ala Tyr Gln Asn Glu Glu Ile Thr Ala
195 200 205

Leu Lys Ile Lys Tyr Asn Pro Phe Ala Lys Ala Phe Leu Asp Ala Lys
210 215 220

	Glu Arg Ser Asp His Lys Glu Met Met Glu Glu Pro Gly Asp Ser Gln	
	225	230 235 240
	Gln Pro Gly Tyr Ser Gln Trp Gly Trp Leu Leu Pro Gly Thr Ser Thr	
		245 250 255
5	Leu Cys Pro Pro Ala Asn Pro His Pro Gln Phe Gly Gly Ala Leu Ser	
		260 265 270
	Leu Pro Ser Thr His Ser Cys Asp Arg Tyr Pro Thr Leu Arg Ser His	
		275 280 285
10	Arg Ser Ser Pro Tyr Pro Ser Pro Tyr Ala His Arg Asn Asn Ser Pro	
		290 295 300
	Thr Tyr Ser Asp Asn Ser Pro Ala Cys Leu Ser Met Leu Gln Ser His	
		305 310 315 320
	Asp Asn Trp Ser Ser Leu Gly Met Pro Ala His Pro Ser Met Leu Pro	
		325 330 335
15	Val Ser His Asn Ala Ser Pro Pro Thr Ser Ser Ser Gln Tyr Pro Ser	
		340 345 350
	Leu Trp Ser Val Ser Asn Gly Ala Val Thr Pro Gly Ser Gln Ala Ala	
		355 360 365
	Ala Val Ser Asn Gly Leu Gly Ala Gln Phe Phe Arg Gly Ser Pro Ala	
20		370 375 380
	His Tyr Thr Pro Leu Thr His Pro Val Ser Ala Pro Ser Ser Ser Gly	
		385 390 395 400
	Ser Pro Leu Tyr Glu Gly Ala Ala Ala Ala Thr Asp Ile Val Asp Ser	
		405 410 415
25	Gln Tyr Asp Ala Ala Ala Gln Gly Arg Leu Ile Ala Ser Trp Thr Pro	
		420 425 430
	Val Ser Pro Pro Ser Met	
		435
	<210> 60	
30	<211> 1386	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1	
35	<400> 60	
	atgaaaaata acttgatatga agaaaaaatg aacatgagta agaaacaagt aaaaactcaa	60
	agtaaagtga ataatatcat gagctcccct ggcaccgaga gcgcgggaaa gagcctgcag	120
	taccgagtgg accacctgct gagcgccgtg gagaatgagc tgcaggcggg cagcgagaag	180
	ggcgacccca cagagcgcgga actgcgcgtg ggcctggagg agagcgagct gtggctgcgc	240
40	ttcaaggagc tcaccaatga gatgatcgtg accaagaacg gcaggaggat gtttccggtg	300
	ctgaagggtga acgtgtcttg cctggacccc aacgccatgt actccttcct gctggacttc	360
	gtggcgggcgg acaaccaccg ctggaagtac gtgaacgggg aatgggtgcc ggggggcaag	420
	ccggagccgc aggcgcccag ctgcgtctac atccaccccc actcgcccaa cttcggggcc	480
	cactggatga aggctcccgt ctcccttcagc aaagtcaagc tcaccaacaa gctcaacgga	540
45	ggggggccaga tcatgctgaa ctccttgcat aagtatgagc ctcgaatcca catagtgaga	600
	gttggggggtc cacagcgcat gatcaccagc cactgcttcc ctgagacca gttcatagcg	660
	gtgactgctt atcagaacga ggagatcaca gctcttaaaa ttaagtacaa tccatttgca	720
	aaagctttcc ttgatgcaaa ggaaagaagt gatcacaaag agatgatgga ggaaccgga	780

	gacagccagc aacctgggta ctcccaatgg gggtaggttc ttcctggaac cagcaccggt	840
	tgtccacctg caaatcctca tcctcagttt ggaggtgccc tctccctccc ctccacgcac	900
	agctgtgaca ggtacccaac cctgaggagc caccggtcct caccctaccc cagcccctat	960
	gctcatcgga acaattctcc aacctattct gacaactcac ctgcatgttt atccatgctg	1020
5	caatcccatg acaattggtc cagccttgga atgcctgccc atcccagcat gctccccgtg	1080
	agccacaatg ccagcccacc taccagctcc agtcagtacc ccagcctgtg gtctgtgagc	1140
	aacggcgccg tcaccccggt ctcccaggca gcagccgtgt ccaacggggt gggggccag	1200
	ttcttccggg gctccccgc gcactacaca cccctaccc atccggtctc ggcgccctct	1260
	tcctcgggat cccactgta cgaagggcg gccgcggcca cagacatcgt ggacagccag	1320
10	tacgacgccg cagcccaagg ccgcctcata gcctcatgga cacctgtgtc gccaccttcc	1380
	atgtga	1386
	<210> 61	
	<211> 1383	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1	
	<400> 61	
	atgaaaaata acttgatga agaaaaaatg aacatgagta agaaacaagt aaaaactcaa	60
20	agtaaagtga ataatatcag ctcccctggc accgagagcg cgggaaagag cctgcagtac	120
	cgagtggacc acctgtgag cgccgtggag aatgagctgc aggcgggcag cgagaagggc	180
	gacccacag agcgcgaact gcgcgtgggc ctggaggaga gcgagctgtg gctgcgcttc	240
	aaggagctca ccaatgagat gatcgtgacc aagaacggca ggaggatgtt tccggtgctg	300
	aagggtgaacg tgtctggcct ggaccccaac gccatgtact ccttcctgct ggacttcgtg	360
25	gcggcggaca accaccgtg gaagtacgtg aacggggaat gggtgccggg gggcaagccg	420
	gagccgcagg cgccagctg cgtctacatc caccgccact cgcccaactt cggggccac	480
	tggatgaagg ctcccgctc cttcagcaaa gtcaagctca ccaacaagct caacggaggg	540
	ggccagatca tgctgaactc cttgcataag tatgagcctc gaatccacat agtgagagtt	600
	gggggtccac agcgcgatgat caccagccac tgcttccctg agaccagtt catagcgggtg	660
30	actgcttata agaacgagga gatcacagct cttaaaatta agtacaatcc atttgcaaaa	720
	gctttccttg atgcaaagga aagaagtgat cacaaagaga tgatggagga acccgagac	780
	agccagcaac ctgggtactc ccaatggggg tggcttcttc ctggaaccag caccgtttgt	840
	ccacctgcaa atcctcatcc tcagtttgga ggtgccctct ccctcccctc cagcacagc	900
	tgtgacaggt acccaaccct gaggagccac cggtcctcac cctaccccag cccctatgct	960
35	catcggaaca attctccaac ctattctgac aactcacctg catgtttatc catgctgcaa	1020
	tcccatgaca attggtccag ccttggaatg cctgcccata ccagcatgct ccccgtagc	1080
	cacaatgcca gccacactac cagctccagt cagtacccca gcctgtggtc tgtgagcaac	1140
	ggcgccgtca ccccgggctc ccaggcagca gccgtgtcca acgggctggg ggcccagttc	1200
	ttccgggggt ccccgcgca ctacacaccc ctacccatc cggctctcggc gccctcttcc	1260
40	tcgggatccc cactgtacga aggggcggcc gcggccacag acatcgtgga cagccagtac	1320
	gacgccgcag cccaaggccg cctcatagcc tcatggacac ctgtgtcgcc accttccatg	1380
	tga	1383
	<210> 62	
	<211> 461	
45	<212> Белок	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый	

SEQ ID NO:60

<400> 62

	Met	Lys	Asn	Asn	Leu	Tyr	Glu	Glu	Lys	Met	Asn	Met	Ser	Lys	Lys	Gln
	1				5					10					15	
5	Val	Lys	Thr	Gln	Ser	Lys	Cys	Asn	Asn	Ile	Met	Ser	Ser	Pro	Gly	Thr
				20					25					30		
	Glu	Ser	Ala	Gly	Lys	Ser	Leu	Gln	Tyr	Arg	Val	Asp	His	Leu	Leu	Ser
			35					40					45			
	Ala	Val	Glu	Asn	Glu	Leu	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys	Gly	Asp	Pro	Thr
10		50					55					60				
	Glu	Arg	Glu	Leu	Arg	Val	Gly	Leu	Glu	Glu	Ser	Glu	Leu	Trp	Leu	Arg
	65					70				75					80	
	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr	Asn	Glu	Met	Ile	Val	Thr	Lys	Asn	Gly	Arg	Arg
					85					90					95	
15	Met	Phe	Pro	Val	Leu	Lys	Val	Asn	Val	Ser	Gly	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala
				100					105					110		
	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Val	Ala	Ala	Asp	Asn	His	Arg	Trp
			115					120						125		
	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Trp	Val	Pro	Gly	Gly	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln
20		130					135						140			
	Ala	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Asp	Ser	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala
	145					150				155					160	
	His	Trp	Met	Lys	Ala	Pro	Val	Ser	Phe	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Asn
				165					170					175		
25	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile	Met	Leu	Asn	Ser	Leu	His	Lys	Tyr
				180					185					190		
	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val	Gly	Gly	Pro	Gln	Arg	Met	Ile
		195					200						205			
	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr
30		210					215					220				
	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala
	225					230				235					240	
	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met
				245					250					255		
35	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp
				260					265					270		
	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Cys	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro
			275					280					285			
	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg
40		290					295					300				
	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr
	305					310				315					320	
	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys
				325					330					335		
45	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro
			340					345					350			
	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr
			355					360					365			

Ser Ser Ser Gln Tyr Pro Ser Leu Trp Ser Val Ser Asn Gly Ala Val
370 375 380
Thr Pro Gly Ser Gln Ala Ala Ala Val Ser Asn Gly Leu Gly Ala Gln
385 390 395 400
5 Phe Phe Arg Gly Ser Pro Ala His Tyr Thr Pro Leu Thr His Pro Val
405 410 415
Ser Ala Pro Ser Ser Ser Gly Ser Pro Leu Tyr Glu Gly Ala Ala Ala
420 425 430
Ala Thr Asp Ile Val Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Ala Ala Gln Gly Arg
10 435 440 445
Leu Ile Ala Ser Trp Thr Pro Val Ser Pro Pro Ser Met
450 455 460
<210> 63
<211> 460
15 <212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый
SEQ ID NO: 61
20 <400> 63
Met Lys Asn Asn Leu Tyr Glu Glu Lys Met Asn Met Ser Lys Lys Gln
1 5 10 15
Val Lys Thr Gln Ser Lys Cys Asn Asn Ile Ser Ser Pro Gly Thr Glu
20 25 30
25 Ser Ala Gly Lys Ser Leu Gln Tyr Arg Val Asp His Leu Leu Ser Ala
35 40 45
Val Glu Asn Glu Leu Gln Ala Gly Ser Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu
50 55 60
Arg Glu Leu Arg Val Gly Leu Glu Glu Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe
30 65 70 75 80
Lys Glu Leu Thr Asn Glu Met Ile Val Thr Lys Asn Gly Arg Arg Met
85 90 95
Phe Pro Val Leu Lys Val Asn Val Ser Gly Leu Asp Pro Asn Ala Met
100 105 110
35 Tyr Ser Phe Leu Leu Asp Phe Val Ala Ala Asp Asn His Arg Trp Lys
115 120 125
Tyr Val Asn Gly Glu Trp Val Pro Gly Gly Lys Pro Glu Pro Gln Ala
130 135 140
Pro Ser Cys Val Tyr Ile His Pro Asp Ser Pro Asn Phe Gly Ala His
40 145 150 155 160
Trp Met Lys Ala Pro Val Ser Phe Ser Lys Val Lys Leu Thr Asn Lys
165 170 175
Leu Asn Gly Gly Gly Gln Ile Met Leu Asn Ser Leu His Lys Tyr Glu
180 185 190
45 Pro Arg Ile His Ile Val Arg Val Gly Gly Pro Gln Arg Met Ile Thr
195 200 205
Ser His Cys Phe Pro Glu Thr Gln Phe Ile Ala Val Thr Ala Tyr Gln
210 215 220

RU 2 753 884 C2

	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	
	225					230					235					240	
	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	
					245					250						255	
5	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	
					260					265					270		
	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Cys	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	
					275					280					285		
	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	
10		290					295					300					
	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	
					325					330					335		
15	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	
					340					345					350		
	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	
					355					360					365		
	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	
20		370					375					380					
	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	
	385					390					395					400	
	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	His	Pro	Val	Ser	
					405					410					415		
25	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	
					420					425					430		
	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	
					435					440					445		
	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	Ser	Met					
30		450					455					460					
	<210>	64															
	<211>	1359															
	<212>	ДНК															
	<213>	Искусственная последовательность															
35	<220>																
	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1															
	<400>	64															
	atgaacatga	gtaagaaaca	agtaaaaaact	caaagtaa	aat	gtaataatat	catgagctcc									60	
	cctggcaccg	agagcgcg	ggg	aaagagcctg	cagtaccgag	tggaccacct	gctgagcgcc									120	
40	gtggagaatg	agctgcaggc	gggcagcgag	aagggcgacc	ccacagagcg	cgaactgcgc										180	
	gtgggccttg	aggagagcga	gctgtggctg	cgcttcaagg	agctcaccaa	tgagatgatc										240	
	gtgaccaaga	acggcaggag	gatgtttccg	gtgctgaagg	tgaacgtgtc	tggcctggac										300	
	cccaacgcca	tgtactcctt	cctgctggac	ttcgtggcgg	cggacaacca	ccgctggaag										360	
	tacgtgaacg	gggaatgggt	gccggggggc	aagccggagc	cgaggcgcc	cagctgcgtc										420	
45	tacatccacc	ccgactcgcc	caacttcggg	gcccactgga	tgaaggctcc	cgtctccttc										480	
	agcaaagtca	agctcaccaa	caagctcaac	ggagggggcc	agatcatgct	gaactccttg										540	
	cataagtatg	agcctcgaat	ccacatagtg	agagttgggg	gtccacagcg	catgatcacc										600	
	agccactgct	tccttgagac	ccagttcata	gcggtgactg	cttatcagaa	cgaggagatc										660	

	acagctctta	aaattaagta	caatccatth	gcaaaagctt	tccttgatgc	aaaggaaaga	720
	agtgatcaca	aagagatgat	ggaggaaccc	ggagacagcc	agcaacctgg	gtactcccaa	780
	tgggggtggc	ttcttcctgg	aaccagcacc	gtttgtccac	ctgcaaatcc	tcctcctcag	840
	tttgagggtg	ccctctccct	cccctccacg	cacagctgtg	acaggtaccc	aaccttgagg	900
5	agccaccggt	cctcaccccta	cccagcccc	tatgctcatc	ggaacaattc	tccaacctat	960
	tctgacaact	cacctgcatg	tttatccatg	ctgcaatccc	atgacaattg	gtccagcctt	1020
	ggaatgcctg	cccatcccag	catgctcccc	gtgagccaca	atgccagccc	acctaccagc	1080
	tccagtcagt	acccagcct	gtgggtctgtg	agcaacggcg	ccgtcacccc	gggctcccag	1140
	gcagcagccg	tgtccaacgg	gctggggggc	cagttcttcc	ggggctcccc	cgcgactac	1200
10	acacccctca	cccatccggt	ctcggcgccc	tcttcctcgg	gatccccact	gtacgaaggg	1260
	gcggcccgcg	ccacagacat	cgtggacagc	cagtacgacg	ccgcagccca	aggccgcctc	1320
	atagcctcat	ggacacctgt	gtcgccacct	tccatgtga			1359
	<210>	65					
	<211>	1356					
15	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1					
	<400>	65					
20	atgaacatga	gtaagaaaca	agtaaaaact	caaagtaaht	gtaataatat	cagctcccct	60
	ggcaccgaga	gcgcgggaaa	gagcctgcag	taccgagtgg	accacctgct	gagcgccgtg	120
	gagaatgagc	tgcaggcggg	cagcgagaag	ggcgacccca	cagagcgcg	actgcgcgtg	180
	ggcctggagg	agagcgagct	gtggctgcgc	ttcaaggagc	tcaccaatga	gatgatcgtg	240
	accaagaacg	gcaggaggat	gtttccgggtg	ctgaagggtga	acgtgtctgg	cctggacccc	300
25	aacgccatgt	actccttcct	gctggacttc	gtggcgggcg	acaaccaccg	ctggaagtac	360
	gtgaacgggg	aatgggtgcc	ggggggcaag	ccggagccgc	aggcgcccag	ctgcgtctac	420
	atccaccccg	actcgcccaa	cttcggggcc	cactggatga	aggctcccgt	ctccttcagc	480
	aaagtcaagc	tcaccaacaa	gctcaacgga	ggggggccaga	tcattgctgaa	ctccttgcat	540
	aagtatgagc	ctcgaatcca	catagtgaga	gttgggggtc	cacagcgcat	gatcaccagc	600
30	cactgcttcc	ctgagaccca	gttcatagcg	gtgactgctt	atcagaacga	ggagatcaca	660
	gctcttaaaa	ttaagtacaa	tccatttgca	aaagctttcc	ttgatgcaaa	ggaaagaagt	720
	gatcacaaaag	agatgatgga	ggaacccgga	gacagccagc	aacctgggta	ctcccaatgg	780
	gggtggcttc	ttcctggaac	cagcacccgtt	tgtccacctg	caaatcctca	tcctcagttt	840
	ggaggtgccc	tctccctccc	ctccacgcac	agctgtgaca	ggtacccaac	cctgaggagc	900
35	caccggctcct	caccctaccc	cagcccctat	gctcatcgga	acaattctcc	aacctattct	960
	gacaactcac	ctgcatgttt	atccatgctg	caatcccattg	acaattggtc	cagccttgga	1020
	atgcctgccc	atcccagcat	gctccccgtg	agccacaattg	ccagcccacc	taccagctcc	1080
	agtcagtacc	ccagcctgtg	gtctgtgagc	aacggcgccg	tcaccccggg	ctcccaggca	1140
	gcagccgtgt	ccaacgggct	ggggggcccag	ttcttccggg	gctccccgcg	gcactacaca	1200
40	cccctcacc	atccggtctc	ggcgccctct	tcctcgggat	cccactgta	cgaaggggag	1260
	gccgcggcca	cagacatcgt	ggacagccag	tacgacgccg	cagcccaagg	ccgctcata	1320
	gcctcatgga	cacctgtgtc	gccaccttcc	atgtga			1356
	<210>	66					
	<211>	452					
45	<212>	Белок					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый					

SEQ ID NO:64

<400> 66

	Met	Asn	Met	Ser	Lys	Lys	Gln	Val	Lys	Thr	Gln	Ser	Lys	Cys	Asn	Asn
	1				5					10					15	
5	Ile	Met	Ser	Ser	Pro	Gly	Thr	Glu	Ser	Ala	Gly	Lys	Ser	Leu	Gln	Tyr
				20					25					30		
	Arg	Val	Asp	His	Leu	Leu	Ser	Ala	Val	Glu	Asn	Glu	Leu	Gln	Ala	Gly
			35					40					45			
	Ser	Glu	Lys	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	Arg	Glu	Leu	Arg	Val	Gly	Leu	Glu
10		50					55					60				
	Glu	Ser	Glu	Leu	Trp	Leu	Arg	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr	Asn	Glu	Met	Ile
	65					70					75				80	
	Val	Thr	Lys	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe	Pro	Val	Leu	Lys	Val	Asn	Val
				85						90					95	
15	Ser	Gly	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Val
				100					105					110		
	Ala	Ala	Asp	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Trp	Val	Pro
			115					120					125			
	Gly	Gly	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr	Ile	His	Pro
20		130					135					140				
	Asp	Ser	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp	Met	Lys	Ala	Pro	Val	Ser	Phe
	145					150					155					160
	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile	Met
				165					170					175		
25	Leu	Asn	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val
				180					185					190		
	Gly	Gly	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln
			195				200					205				
	Phe	Ile	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys
30		210					215					220				
	Ile	Lys	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg
	225					230					235					240
	Ser	Asp	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro
				245						250					255	
35	Gly	Tyr	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Cys
			260					265						270		
	Pro	Pro	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro
			275					280					285			
	Ser	Thr	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser
40		290					295					300				
	Ser	Pro	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr
	305					310					315					320
	Ser	Asp	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn
				325						330					335	
45	Trp	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser
				340					345					350		
	His	Asn	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp
			355					360					365			

Ser Val Ser Asn Gly Ala Val Thr Pro Gly Ser Gln Ala Ala Ala Val
370 375 380

Ser Asn Gly Leu Gly Ala Gln Phe Phe Arg Gly Ser Pro Ala His Tyr
385 390 395 400

5 Thr Pro Leu Thr His Pro Val Ser Ala Pro Ser Ser Ser Gly Ser Pro
405 410 415

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

Asp Ala Ala Ala Gln Gly Arg Leu Ile Ala Ser Trp Thr Pro Val Ser
10 435 440 445

Pro Pro Ser Met
450

<210> 67
<211> 451
15 <212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый
SEQ ID NO:65

20 <400> 67

Met Asn Met Ser Lys Lys Gln Val Lys Thr Gln Ser Lys Cys Asn Asn
1 5 10 15

Ile Ser Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys Ser Leu Gln Tyr Arg
20 25 30

25 Val Asp His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu Leu Gln Ala Gly Ser
35 40 45

Glu Lys Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg Val Gly Leu Glu Glu
50 55 60

Ser Glu Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr Asn Glu Met Ile Val
30 65 70 75 80

Thr Lys Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val Leu Lys Val Asn Val Ser
85 90 95

Gly Leu Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe Leu Leu Asp Phe Val Ala
100 105 110

35 Ala Asp Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn Gly Glu Trp Val Pro Gly
115 120 125

Gly Lys Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys Val Tyr Ile His Pro Asp
130 135 140

Ser Pro Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys Ala Pro Val Ser Phe Ser
40 145 150 155 160

Lys Val Lys Leu Thr Asn Lys Leu Asn Gly Gly Gly Gln Ile Met Leu
165 170 175

Asn Ser Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile His Ile Val Arg Val Gly
180 185 190

45 Gly Pro Gln Arg Met Ile Thr Ser His Cys Phe Pro Glu Thr Gln Phe
195 200 205

Ile Ala Val Thr Ala Tyr Gln Asn Glu Glu Ile Thr Ala Leu Lys Ile
210 215 220

RU 2753 884 C2

	Lys Tyr Asn Pro Phe Ala Lys Ala Phe Leu Asp Ala Lys Glu Arg Ser	
	225	230 235 240
	Asp His Lys Glu Met Met Glu Glu Pro Gly Asp Ser Gln Gln Pro Gly	
		245 250 255
5	Tyr Ser Gln Trp Gly Trp Leu Leu Pro Gly Thr Ser Thr Leu Cys Pro	
		260 265 270
	Pro Ala Asn Pro His Pro Gln Phe Gly Gly Ala Leu Ser Leu Pro Ser	
		275 280 285
	Thr His Ser Cys Asp Arg Tyr Pro Thr Leu Arg Ser His Arg Ser Ser	
10		290 295 300
	Pro Tyr Pro Ser Pro Tyr Ala His Arg Asn Asn Ser Pro Thr Tyr Ser	
	305	310 315 320
	Asp Asn Ser Pro Ala Cys Leu Ser Met Leu Gln Ser His Asp Asn Trp	
		325 330 335
15	Ser Ser Leu Gly Met Pro Ala His Pro Ser Met Leu Pro Val Ser His	
		340 345 350
	Asn Ala Ser Pro Pro Thr Ser Ser Ser Gln Tyr Pro Ser Leu Trp Ser	
		355 360 365
	Val Ser Asn Gly Ala Val Thr Pro Gly Ser Gln Ala Ala Ala Val Ser	
20		370 375 380
	Asn Gly Leu Gly Ala Gln Phe Phe Arg Gly Ser Pro Ala His Tyr Thr	
	385	390 395 400
	Pro Leu Thr His Pro Val Ser Ala Pro Ser Ser Ser Gly Ser Pro Leu	
		405 410 415
25	Tyr Glu Gly Ala Ala Ala Ala Thr Asp Ile Val Asp Ser Gln Tyr Asp	
		420 425 430
	Ala Ala Ala Gln Gly Arg Leu Ile Ala Ser Trp Thr Pro Val Ser Pro	
		435 440 445
	Pro Ser Met	
30		450
	<210> 68	
	<211> 1353	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
35	<220>	
	<223> Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу	
	<400> 68	
	atgagtaaga aacaagtaaa aactcaaagt aaatgtaata atatcatgag ctcccctggc	60
	accgagagcg cgggaaagag cctgcagtac cgagtggacc acctgctgag cgccgtggag	120
40	aatgagctgc aggcgggcag cgagaagggc gacccacag agcgcgaaact gcgcgtgggc	180
	ctggaggaga gcgagctgtg gctgcgcttc aaggagctca ccaatgagat gatcgtgacc	240
	aagaacggca ggaggatgtt tccggtgctg aaggtgaacg tgtctggcct ggaccccaac	300
	gccatgtact ccttcctgct ggacttcgtg gcggcggaca accaccgctg gaagtacgtg	360
	aacgggggaat ggggtgccggg gggcaagccg gagccgcagg cgcccagctg cgtctacatc	420
45	caccccgact cgcccaactt cggggccac tggatgaagg ctcccgtctc cttcagcaaa	480
	gtcaagctca ccaacaagct caacggaggg ggccagatca tgctgaactc cttgcataag	540
	tatgagcctc gaatccacat agtgagagtt ggggggtccac agcgcatgat caccagccac	600
	tgcttccctg agaccaggtt catagcgggtg actgcttatc agaacgagga gatcacagct	660

	cttaaaatta agtacaatcc atttgcaaaa gctttccttg atgcaaagga aagaagtgat	720
	cacaaagaga tgatggagga acccgagac agccagcaac ctgggtactc ccaatggggg	780
	tggtttcttc ctggaaccag caccgtttgt ccacctgcaa atcctcatcc tcagtttgga	840
	ggtgcccctct ccctcccctc cacgcacagc tgtgacaggt acccaaccct gaggagccac	900
5	cggtcctcac cctaccccag cccctatgct catcggaaca attctccaac ctattctgac	960
	aactcacctg catgtttatc catgctgcaa tcccatgaca attggtccag ccttggaatg	1020
	cctgcccac cagcatgct ccccgtagc cacaatgcc gccacctac cagctccagt	1080
	cagtacccca gcctgtggtc tgtgagcaac ggcgccgtca ccccgggctc ccaggcagca	1140
	gccgtgtcca acgggctggg ggcccagttc ttccggggct ccccgcgca ctacacaccc	1200
10	ctcaccacatc cggctctcggc gccctcttcc tcgggatccc cactgtacga agggcgggcc	1260
	gcggccacag acatcggtga cagccagtac gacgccgag cccaaggccg cctcatagcc	1320
	tcatggacac ctgtgtcgcc accttccatg tga	1353
	<210> 69	
	<211> 1350	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Кодирующая последовательность, кодирующая слитый белок, содержащий изоформу 1	
	<400> 69	
20	atgagtaaga aacaagtaaa aactcaaagt aaatgtaata atatcagctc ccctggcacc	60
	gagagcgcgg gaaagagcct gcagtaccga gtggaccacc tgctgagcgc cgtggagaat	120
	gagctgcagg cgggcagcga gaaggcgac cccacagagc gcgaactgcg cgtgggcctg	180
	gaggagagcg agctgtggct gcgcttcaag gagctcacca atgagatgat cgtgaccaag	240
	aacggcagga ggatgtttcc ggtgctgaag gtgaacgtgt ctggcctgga cccaacgcc	300
25	atgtactcct tcctgctgga cttcgtggcg gcggacaacc accgctggaa gtacgtgaac	360
	ggggaatggg tgccgggggg caagccggag ccgcaggcgc ccagctgctg ctacatccac	420
	cccgactcgc ccaacttcgg ggccactgg atgaaggctc ccgtctcctt cagcaaagtc	480
	aagctcacca acaagctcaa cggagggggc cagatcatgc tgaactcctt gcataagtat	540
	gagcctcgaa tccacatagt gagagttagg ggtccacagc gcatgatcac cagccactgc	600
30	ttccctgaga cccagttcat agcgttgact gcttatcaga acgaggagat cacagctctt	660
	aaaattaagt acaatccatt tgcaaaagct ttccttgatg caaaggaaa aagtgatcac	720
	aaagagatga tggaggaacc cggagacagc cagcaacctg ggtactcca atgggggtgg	780
	cttcttcctg gaaccagcac cgtttgtcca cctgcaaatc ctcatcctca gtttgagggt	840
	gccctctccc tcccctccac gcacagctgt gacaggtag caaccctgag gagccaccgg	900
35	tcctcacccct accccagccc ctatgctcat cggaacaatt ctccaaccta ttctgacaac	960
	tcacctgcat gtttatccat gctgcaatcc catgacaatt ggtccagcct tggaatgcct	1020
	gcccatccca gcatgctccc cgtgagccac aatgccagcc cacctaccag ctccagtcag	1080
	tacccagcc tgtggtctgt gagcaacggc gccgtcacc cgggctcca ggcagcagcc	1140
	gtgtccaacg ggctgggggc ccagttcttc cggggctccc ccgcgacta cacaccctc	1200
40	acccatccgg tctcggcgcc ctcttcctcg ggatccccac tgtacgaagg ggcggccgcg	1260
	gccacagaca tcgtggacag ccagtacgac gccgcagccc aaggccgcct catagcctca	1320
	tggacacctg tgtcgccacc ttccatgtga	1350
	<210> 70	
	<211> 450	
45	<212> Белок	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый SEQ ID NO:68	

<400> 70

	Met	Ser	Lys	Lys	Gln	Val	Lys	Thr	Gln	Ser	Lys	Cys	Asn	Asn	Ile	Met
	1				5					10					15	
	Ser	Ser	Pro	Gly	Thr	Glu	Ser	Ala	Gly	Lys	Ser	Leu	Gln	Tyr	Arg	Val
5				20					25					30		
	Asp	His	Leu	Leu	Ser	Ala	Val	Glu	Asn	Glu	Leu	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu
				35					40				45			
	Lys	Gly	Asp	Pro	Thr	Glu	Arg	Glu	Leu	Arg	Val	Gly	Leu	Glu	Glu	Ser
				50				55				60				
10	Glu	Leu	Trp	Leu	Arg	Phe	Lys	Glu	Leu	Thr	Asn	Glu	Met	Ile	Val	Thr
	65					70					75					80
	Lys	Asn	Gly	Arg	Arg	Met	Phe	Pro	Val	Leu	Lys	Val	Asn	Val	Ser	Gly
					85					90					95	
	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Met	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Asp	Phe	Val	Ala	Ala
15				100					105					110		
	Asp	Asn	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Val	Asn	Gly	Glu	Trp	Val	Pro	Gly	Gly
				115					120				125			
	Lys	Pro	Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Ser	Cys	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Asp	Ser
				130				135				140				
20	Pro	Asn	Phe	Gly	Ala	His	Trp	Met	Lys	Ala	Pro	Val	Ser	Phe	Ser	Lys
	145					150					155					160
	Val	Lys	Leu	Thr	Asn	Lys	Leu	Asn	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile	Met	Leu	Asn
					165					170					175	
	Ser	Leu	His	Lys	Tyr	Glu	Pro	Arg	Ile	His	Ile	Val	Arg	Val	Gly	Gly
25				180					185					190		
	Pro	Gln	Arg	Met	Ile	Thr	Ser	His	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Gln	Phe	Ile
				195					200					205		
	Ala	Val	Thr	Ala	Tyr	Gln	Asn	Glu	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Lys
				210				215				220				
30	Tyr	Asn	Pro	Phe	Ala	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp
	225					230					235					240
	His	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr
					245					250					255	
	Ser	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Cys	Pro	Pro
35				260					265					270		
	Ala	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr
				275					280				285			
	His	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro
				290					295				300			
40	Tyr	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp
	305					310					315					320
	Asn	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser
					325					330					335	
	Ser	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn
45				340					345					350		
	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val
				355					360				365			
	Ser	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn

370 375 380
 Gly Leu Gly Ala Gln Phe Phe Arg Gly Ser Pro Ala His Tyr Thr Pro
 385 390 395 400
 Leu Thr His Pro Val Ser Ala Pro Ser Ser Ser Gly Ser Pro Leu Tyr
 5 405 410 415
 Glu Gly Ala Ala Ala Ala Thr Asp Ile Val Asp Ser Gln Tyr Asp Ala
 420 425 430
 Ala Ala Gln Gly Arg Leu Ile Ala Ser Trp Thr Pro Val Ser Pro Pro
 435 440 445
 10 Ser Met
 450
 <210> 71
 <211> 449
 <212> Белок
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Слитый белок, содержащий изоформу 1 белка Brachyury, кодируемый
 SEQ ID NO:69
 <400> 71
 20 Met Ser Lys Lys Gln Val Lys Thr Gln Ser Lys Cys Asn Asn Ile Ser
 1 5 10 15
 Ser Pro Gly Thr Glu Ser Ala Gly Lys Ser Leu Gln Tyr Arg Val Asp
 20 25 30
 His Leu Leu Ser Ala Val Glu Asn Glu Leu Gln Ala Gly Ser Glu Lys
 25 35 40 45
 Gly Asp Pro Thr Glu Arg Glu Leu Arg Val Gly Leu Glu Glu Ser Glu
 50 55 60
 Leu Trp Leu Arg Phe Lys Glu Leu Thr Asn Glu Met Ile Val Thr Lys
 65 70 75 80
 30 Asn Gly Arg Arg Met Phe Pro Val Leu Lys Val Asn Val Ser Gly Leu
 85 90 95
 Asp Pro Asn Ala Met Tyr Ser Phe Leu Leu Asp Phe Val Ala Ala Asp
 100 105 110
 Asn His Arg Trp Lys Tyr Val Asn Gly Glu Trp Val Pro Gly Gly Lys
 35 115 120 125
 Pro Glu Pro Gln Ala Pro Ser Cys Val Tyr Ile His Pro Asp Ser Pro
 130 135 140
 Asn Phe Gly Ala His Trp Met Lys Ala Pro Val Ser Phe Ser Lys Val
 145 150 155 160
 40 Lys Leu Thr Asn Lys Leu Asn Gly Gly Gly Gln Ile Met Leu Asn Ser
 165 170 175
 Leu His Lys Tyr Glu Pro Arg Ile His Ile Val Arg Val Gly Gly Pro
 180 185 190
 Gln Arg Met Ile Thr Ser His Cys Phe Pro Glu Thr Gln Phe Ile Ala
 45 195 200 205
 Val Thr Ala Tyr Gln Asn Glu Glu Ile Thr Ala Leu Lys Ile Lys Tyr
 210 215 220
 Asn Pro Phe Ala Lys Ala Phe Leu Asp Ala Lys Glu Arg Ser Asp His

RU 2 753 884 C2

	225				230					235					240	
	Lys	Glu	Met	Met	Glu	Glu	Pro	Gly	Asp	Ser	Gln	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser
					245					250					255	
	Gln	Trp	Gly	Trp	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Cys	Pro	Pro	Ala
5					260					265					270	
	Asn	Pro	His	Pro	Gln	Phe	Gly	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	His
					275					280					285	
	Ser	Cys	Asp	Arg	Tyr	Pro	Thr	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Ser	Ser	Pro	Tyr
					290					295					300	
10	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asn	Asn	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Asp	Asn
	305						310				315				320	
	Ser	Pro	Ala	Cys	Leu	Ser	Met	Leu	Gln	Ser	His	Asp	Asn	Trp	Ser	Ser
					325					330					335	
	Leu	Gly	Met	Pro	Ala	His	Pro	Ser	Met	Leu	Pro	Val	Ser	His	Asn	Ala
15					340					345					350	
	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Ser	Leu	Trp	Ser	Val	Ser
					355					360					365	
	Asn	Gly	Ala	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Asn	Gly
					370					375					380	
20	Leu	Gly	Ala	Gln	Phe	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	His	Tyr	Thr	Pro	Leu
	385						390				395				400	
	Thr	His	Pro	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu
					405					410					415	
	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Ile	Val	Asp	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ala	Ala
25					420					425					430	
	Ala	Gln	Gly	Arg	Leu	Ile	Ala	Ser	Trp	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Pro	Ser
					435					440					445	
	Met															
	<210>	72														
30	<211>	1516														
	<212>	ДНК														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	Экспрессионная кассета, обнаруженная в mBN345 -промотор + кДНК, кодирующая														
35		слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V)														
	<400>	72														
	atccgtacag	gtttgtttct	gaaattcact	ttgtaagata	cataattaac	aaattcaggg										60
	ggaaaaatct	ttacaaaatt	agtatagaag	ctatagatat	atcaaaaggt	agacaacaaa										120
	taatcagaac	ctaatttttt	tatcaaaaaa	ttaaaatata	aataaaatga	aaaataactt										180
40	gtatgaagaa	aaaatgaaca	tgagtaagaa	aagctcccct	ggcaccgaga	gcgcgggaaa										240
	gagcctgcag	taccgagtgg	accacctgct	gagcgccgtg	gagaatgagc	tgaggcgagg										300
	cagcgagaag	ggcgacccca	cagagcgaga	actgagcggtg	ggcctggagg	agagcgagct										360
	gtggctgcgc	ttcaaggagc	tcaccaatga	gatgatcggtg	accaagaacg	gcaggaggat										420
	gtttccgggtg	ctgaagggtga	acgtgtctgtg	cctggacccc	aacgccatgt	actccttcct										480
45	gctggacttc	gtggcggcgg	acaaccaccg	ctggaagtac	gtgaacgggg	aatgggtgcc										540
	gggggggcaag	ccggagccgc	aggcgcccag	ctgcgtctac	atccaccccg	actcgcccaa										600
	cttcgggggcc	cactggatga	aggctcccgt	ctccttcagc	aaagtcaagc	tcaccaacaa										660
	gctcaacgga	ggggggccaga	tcattgctgaa	ctccttgcat	aagtatgagc	ctcgaatcca										720

	catagtgaga	gttggggggtc	cacagcgcat	gatcaccagc	cactgcttcc	ctgagaccca	780
	gttcatagcg	gtgactgctt	atcagaacga	ggagatcaca	gctcttaaaa	ttaagtacaa	840
	tccatttgca	aaggctttcc	ttgatgcaaa	ggaaagaagt	gatcacaaag	agatgatgga	900
	ggaacccgga	gacagccagc	aacctgggta	ctcccaatgg	gggtggcttc	ttcctggaac	960
5	cagcaccggt	tgtccacctg	caaatcctca	tcctcagttt	ggaggtgccc	tctccctccc	1020
	ctccacgcac	agctgtgaca	ggtacccaac	cctgaggagc	caccggtcct	caccctaccc	1080
	cagcccctat	gctcatcgga	acaatttctc	aacctattct	gacaactcac	ctgcatgttt	1140
	atccatgctg	caatcccatg	acaattgggtc	cagccttgga	atgcctgccc	atcccagcat	1200
	gctccccgtg	agccacaatg	ccagcccacc	taccagctcc	agtcagtacc	ccagcctgtg	1260
10	gtctgtgagc	aacggcgccg	tcaccccggg	ctcccaggca	gcagccgtgt	ccaacgggct	1320
	ggggggccag	ttcttccggg	gctccccgc	gcactacaca	cccctcacc	atccggtctc	1380
	ggcgccctct	tcctcgggat	ccccactgta	cgaaggggcg	gccgcggcca	cagacatcgt	1440
	ggacagccag	tacgacgccg	cagcccaagg	ccgcctcata	gcctcatgga	cacctgtgtc	1500
	gccaccttcc	atgtga					1516
15	<210>	73					
	<211>	1552					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
20	<223>	Экспрессионная кассета, обнаруженная в mBN355 - промотор+ кДНК, кодирующая с					
	<400>	73					
	atccgtacag	gtttgtttct	gaaattcact	ttgtaagata	cataattaac	aaattcaggg	60
	ggaaaaatct	ttacaaaatt	agtatagaag	ctatagatat	atcaaaaagg	agacaacaaa	120
	taatcagaac	ctaatttttt	tatcaaaaaa	ttaaaatata	aataaaaatga	aaaataactt	180
25	gtatgaagaa	aaaatgaaca	tgagtaagaa	acaagtaaaa	actcaaagta	aatgtaataa	240
	tatcatgagc	tcccctggca	ccgagagcgc	gggaaagagc	ctgcagtacc	gagtggacca	300
	cctgctgagc	gccgtggaga	atgagctgca	ggcgggcagc	gagaagggcg	acccacaga	360
	gcgcgaactg	cgcggtggcc	tggaggagag	cgagctgtgg	ctgcgcttca	aggagctcac	420
	caatgagatg	atcgtgacca	agaacggcag	gaggatgttt	ccggtgctga	aggtgaacgt	480
30	gtctggcctg	gaccccaacg	ccatgtactc	cttcctgctg	gacttcgtgg	cggcggacaa	540
	ccaccgctgg	aagtacgtga	acggggaatg	ggtgccgggg	ggcaagccgg	agccgcaggc	600
	gcccagctgc	gtctacatcc	accccgactc	gcccacttc	ggggccact	ggatgaaggc	660
	tcccgctctc	ttcagcaaag	tcaagctcac	caacaagctc	aacggagggg	gccagatcat	720
	gctgaactcc	ttgcataagt	atgagcctcg	aatccacata	gtgagagttg	ggggtccaca	780
35	gcgcatgata	accagccact	gcttccctga	gaccagttc	atagcgggtga	ctgcttatca	840
	gaacgaggag	atcacagctc	ttaaaattaa	gtacaatcca	tttgcaaagg	ctttccttga	900
	tgcaaaggaa	agaagtgatc	acaaagagat	gatggaggaa	cccggagaca	gccagcaacc	960
	tgggtactcc	caatgggggt	ggcttcttcc	tggaaaccagc	accgtttgtc	cacctgcaaa	1020
	tcctcatcct	cagtttgagg	gtgccctctc	cctcccctcc	acgcacagct	gtgacaggta	1080
40	cccaaccctg	aggagccacc	ggtcctcacc	ctaccccagc	ccctatgctc	atcggaacaa	1140
	ttctccaacc	tattctgaca	actcacctgc	atgtttatcc	atgctgcaat	cccatgacaa	1200
	ttgggtccagc	cttggaatgc	ctgcccatacc	cagcatgctc	cccgtgagcc	acaatgccag	1260
	cccacctacc	agctccagtc	agtaccccag	cctgtgggtct	gtgagcaacg	gcgccgtcac	1320
	ccggggctcc	caggcagcag	ccgtgtccaa	cgggctgggg	gccagttct	tccggggctc	1380
45	ccccgcgcac	tacacacccc	tcacccatcc	ggtctcggcg	ccctcttcc	cgggatcccc	1440
	actgtacgaa	ggggcgggcg	cggccacaga	catcgtggac	agccagtacg	acgccgcagc	1500
	ccaaggccgc	ctcatagcct	catggacacc	tgtgtcgcca	ccttccatgt	ga	1552
	<210>	74					

<211> 1464

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

5

<223> Экспрессионная кассета, обнаруженная в mBN343 - промотор + кДНК, кодирующая сл.

<400> 74

10

15

20

25

30

taatgtatag	aactaattta	taataaacat	agtaaatatg	ggtaacttct	taatagccat	60
aattaataatt	gaaaaaaaaa	tatcattata	aaacgtaaac	gaacaaaaaa	cattaattga	120
tcccccccct	gtctcccccc	tccagattga	gcaatcatga	gctcccctgg	caccgagagc	180
gcgggaaaga	gcctgcagta	ccgagtggac	cacctgctga	gcgccgtgga	gaatgagctg	240
caggcggggca	gcgagaaggg	cgacccccaca	gagcgcgaaac	tgcgcgtggg	cctggaggag	300
agcgagctgt	ggctgcgctt	caaggagctc	accaatgaga	tgatcgtgac	caagaacggc	360
aggaggatgt	ttccggtgct	gaagggtgaac	gtgtctggcc	tggaccccaa	cgccatgtac	420
tccttcctgc	tggacttcgt	ggcggcggac	aaccaccgct	ggaagtacgt	gaacggggaa	480
tgggtgccgg	ggggcaagcc	ggagccgcag	gcgcccagct	gcgtctacat	ccaccccgcac	540
tcgcccact	tcggggccca	ctggatgaag	gctcccgtct	ccttcagcaa	agtcaagctc	600
accaacaagc	tcaacggagg	gggccagatc	atgtgaaact	ccttgcataa	gtatgagcct	660
cgaatccaca	tagtgagagt	tgggggtcca	cagcgcatga	tcaccagcca	ctgcttcctt	720
gagacccagt	tcatagcggg	gactgcttat	cagaacgagg	agatcacagc	tcttaaaatt	780
aagtacaatc	catttgcaaa	ggctttcctt	gatgcaaagg	aaagaagtga	tcacaaagag	840
atgatggagg	aaccgggaga	cagccagcaa	cctgggtact	cccaatgggg	gtggcttctt	900
cctggaacca	gcaccgtttg	tccacctgca	aatcctcatc	ctcagtttgg	aggtgccctc	960
tcctctccct	ccacgcacag	ctgtgacagg	tacccaaccc	tgaggagcca	ccggtcctca	1020
ccctacccca	gccccctatg	tcctcggaac	aattctccaa	cctattctga	caactcacct	1080
gcatgtttat	ccatgctgca	atcccatgac	aattggtcca	gccttggaat	gcctgcccac	1140
cccagcatgc	tccccgtgag	ccacaatgcc	agcccaccta	ccagctccag	tcagtacccc	1200
agcctgtggg	ctgtgagcaa	cggcgcctgc	accccggtct	cccaggcagc	agccgtgtcc	1260
aacgggctgg	gggcccagtt	cttccggggc	tccccgcgcg	actacacacc	cctcacccat	1320
ccggtctcgg	cgccctcttc	ctcgggatcc	ccactgtacg	aaggggcggc	cgcgccaca	1380
gacatcgtgg	acagccagta	cgacgccgca	gcccgaaggcc	gcctcatagc	ctcatggaca	1440
cctgtgtcgc	caccttccat	gtga				1464

<210> 75

<211> 1478

<212> ДНК

35

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Экспрессионная кассета, обнаруженная в mBN343 - промотор + кДНК,
кодирующая слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V)

<400> 75

40

45

tatccgtaca	ggtttgtttc	tgaattcac	tttgtaagat	acataattaa	caaattcagg	60
gggaaaaaatc	tttacaaaat	tagtatagaa	gctatagata	tatcaaaagg	tagacaacaa	120
ataatcagaa	cctaattttt	ttatcaaaaa	attaaaatat	aaataaaatc	atgagctccc	180
ctggcaccga	gagcgcggga	aagagcctgc	agtaccgagt	ggaccacctg	ctgagcgccg	240
tggagaatga	gctgcaggcg	ggcagcgaga	agggcgaccc	cacagagcgc	gaactgcgcg	300
tgggcctgga	ggagagcgag	ctgtggctgc	gcttcaagga	gctcaccaat	gagatgatcg	360
tgaccaagaa	cggcaggagg	atgtttccgg	tgctgaaggt	gaacgtgtct	ggcctggacc	420
ccaacgccat	gtactccttc	ctgctggact	tcgtggcggc	ggacaaccac	cgctggaagt	480
acgtgaacgg	ggaatgggtg	ccgggggggca	agccggagcc	gcaggcgccc	agctgcgtct	540

	acatccacccc	cgactcgccc	aacttcgggg	cccactggat	gaaggctccc	gtctccttca	600
	gcaaagtcaa	gctcaccaac	aagctcaacg	gagggggcca	gatcatgctg	aactccttgc	660
	ataagtatga	gcctcgaatc	cacatagtga	gagttggggg	tccacagcgc	atgatcacca	720
	gccactgctt	ccctgagacc	cagttcatag	cggtgactgc	ttatcagaac	gaggagatca	780
5	cagctcttaa	aattaagtac	aatccatttg	caaaggcttt	ccttgatgca	aaggaaagaa	840
	gtgatcacia	agagatgatg	gaggaacccg	gagacagcca	gcaacctggg	tactcccaat	900
	gggggtggct	tcttcctgga	accagcaccg	tttgtccacc	tgcaaatcct	catcctcagt	960
	ttggaggtgc	cctctccctc	ccctccacgc	acagctgtga	caggtaccca	accctgagga	1020
	gccaccgggc	ctcacccctac	cccagcccct	atgctcatcg	gaacaattct	ccaacctatt	1080
10	ctgacaactc	acctgcatgt	ttatccatgc	tgcaatccca	tgacaattgg	tccagccttg	1140
	gaatgcctgc	ccatcccagc	atgctccccg	tgagccacaa	tgccagccca	cctaccagct	1200
	ccagtcagta	ccccagcctg	tggtctgtga	gcaacggcgc	cgtcaccccg	ggctcccagg	1260
	cagcagccgt	gtccaacggg	ctggggggccc	agttcttccg	gggctcccc	gcgactaca	1320
	cacccctcac	ccatccgggc	tcggcgccct	cttcctcggg	atccccactg	tacgaagggg	1380
15	cgggcgcggc	cacagacatc	gtggacagcc	agtacgacgc	cgcagcccaa	ggccgcctca	1440
	tagcctcatg	gacacctgtg	tcgccacctt	ccatgtga			1478
	<210>	76					
	<211>	1486					
	<212>	ДНК					
20	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Экспрессионная кассета, обнаруженная в mBN343 - промотор + κДНК, кодирующая слитый белок, содержащий белок Brachyury (L254V)					
	<400>	76					
25	atccgtacag	gtttgtttct	gaaattcact	ttgtaagata	cataattaac	aaattcaggg	60
	ggaaaaatct	ttacaaaaatt	agtatagaag	ctatagatat	atcaaaagg	agacaacaaa	120
	taatcagaac	ctaatttttt	tatcaaaaaa	ttaaaatata	aataaaatga	aaaataactt	180
	gagctcccc	ggcaccgaga	gcgcgggaaa	gagcctgcag	taccgagtgg	accacctgct	240
	gagcgccgtg	gagaatgagc	tgcaaggcgg	cagcgagaag	ggcgaccca	cagagcgcca	300
30	actgcgcgtg	ggcctggagg	agagcgagct	gtggctgcgc	ttcaaggagc	tcaccaatga	360
	gatgatcgtg	accaagaacg	gcaggaggat	gtttccgggtg	ctgaagggtga	acgtgtctgg	420
	cctggacccc	aacgccatgt	actccttcct	gctggacttc	gtggcggcgg	acaaccaccg	480
	ctggaagtac	gtgaacgggg	aatgggtgcc	ggggggcaag	ccggagccgc	aggcgcccag	540
	ctgcgtctac	atccaccccg	actcgcccaa	cttcggggcc	caactggatga	aggctcccgt	600
35	ctccttcagc	aaagtcaagc	tcaccaacaa	gctcaacgga	gggggcccaga	tcagtctgaa	660
	ctccttgcat	aagtatgagc	ctcgaatcca	catagtga	gttgggggtc	cacagcgcat	720
	gatcaccagc	caactgcttc	ctgagaccca	gttcataagc	gtgactgctt	atcagaacga	780
	ggagatcaca	gctcttaaaa	ttaagtacaa	tccatttgca	aaggctttcc	ttgatgcaaa	840
	ggaaagaagt	gatcacaaa	agatgatgga	ggaacccgga	gacagccagc	aacctgggta	900
40	ctcccaatgg	gggtggcttc	ttcctggaac	cagcaccgtt	tgtccacctg	caaactctca	960
	tcctcagttt	ggaggtgccc	tctccctccc	ctccacgcac	agctgtgaca	ggtacccaac	1020
	cctgaggagc	caccgggtcct	caccctaccc	cagcccctat	gctcatcgga	acaattctcc	1080
	aacctattct	gacaactcac	ctgcatgttt	atccatgctg	caatcccatg	acaattgggtc	1140
	cagccttgga	atgcctgccc	atcccagcat	gtccccctg	agccacaatg	ccagcccacc	1200
45	taccagctcc	agtcagtacc	ccagcctgtg	gtctgtgagc	aacggcgccg	tcaccccg	1260
	ctcccaggca	gcagccgtgt	ccaacgggct	ggggggccag	ttcttccggg	gtcccccg	1320
	gcactacaca	cccctcacc	atccggtctc	ggcgccctct	tcctcgggat	ccccactgta	1380
	cgaagggg	gccgcggcca	cagacatcgt	ggacagccag	tacgacggc	cagcccaagg	1440

ccgcctcata gcctcatgga cacctgtgtc gccaccttcc atgtga

1486

<210> 77

<211> 182

<212> ДНК

5 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Промоторная последовательность с нуклеотидами 5' гена FPV 088 + 15 нуклеотидов

<400> 77

10 tatccgtaca ggtttgtttc tgaaattcac tttgtaagat acataattaa caaattcagg 60
gggaaaaaatc tttaaaaaat tagtatagaa gctatagata tatcaaaagg tagacaacaa 120
ataatcagaa cctaattttt ttatcaaaaa attaaaaatat aaataaaatg aaaaataact 180
tg 182

(57) Формула изобретения

15 1. Экспрессионная кассета для экспрессии кодирующей последовательности Brachyury в векторе, где экспрессионная кассета содержит:

(а) последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую промотор, активный в качестве промотора поксвируса и содержащий последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9, или содержащий подпоследовательность SEQ ID NO: 9, которая содержит

любую из SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8, и (b) гетерологичную кодирующую последовательность, которая кодирует антиген Brachyury, функционально связанную с промотором для кодирования слитого белка, содержащего антиген Brachyury, причем экспрессия кодирующей последовательности

контролируется промотором.

2. Экспрессионная кассета по п.1, в которой подпоследовательность SEQ ID NO: 9 содержит SEQ ID NO: 4.

3. Экспрессионная кассета по п.1, в которой подпоследовательность SEQ ID NO: 9 содержит SEQ ID NO: 5.

4. Экспрессионная кассета по п.1, в которой подпоследовательность SEQ ID NO: 9 содержит SEQ ID NO: 6.

5. Экспрессионная кассета по п.1, в которой антиген Brachyury содержит мутацию L254V.

6. Экспрессионная кассета по п.1, в которой кодирующая последовательность кодирует антиген Brachyury, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO:13.

7. Экспрессионная кассета по п.1, в которой кодирующая последовательность кодирует антиген Brachyury, содержащий последовательность, представленную в SEQ ID NO: 18.

8. Экспрессионная кассета по п.1, в которой кодирующая последовательность кодирует антиген Brachyury, содержащий последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19.

9. Экспрессионная кассета по п.1, в которой кодирующая последовательность кодирует антиген Brachyury, содержащий последовательность, представленную в любой из: SEQ ID NO: 11, 13, 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 34-35, 38-39, 42-43, 46-47, 50-51, 54-55, 58-59, 62-63, 66-67, 70 или 71.

10. Экспрессионная кассета по п.1, содержащая нуклеиновую кислоту, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с любой SEQ ID NO:72 или SEQ

ID NO: 73.

11. Поксвирусный вектор для экспрессии кодирующей последовательности Brachyury, содержащий экспрессионную кассету по п.1.

12. Поксвирусный вектор по п.11, где поксвирус представляет собой авипоксвирус.

5 13. Поксвирусный вектор по п.12, где авипоксвирус представляет собой вирус оспы кур.

14. Способ экспрессии последовательности, кодирующей антиген Brachyury, в векторе, включающий:

10 а) получение промотора, активного в качестве промотора поксвируса и содержащего последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:5 или SEQ ID NO:4;

б) функциональное связывание промотора с гетерологичной кодирующей последовательностью, которая кодирует антиген Brachyury, для кодирования слитого белка, содержащего антиген Brachyury; и

15 с) введение промотора и кодирующей последовательности в вектор.

15. Способ по п.14, в котором промотор поксвируса содержит последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 9.

16. Способ по п.15, в котором промотор поксвируса содержит последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 4.

20 17. Способ по п.14, в котором вектор представляет собой вирусный вектор, выбранный из ортопоксвируса и авипоксвируса.

18. Способ по п.17, в котором вектор представляет собой авипоксвирус, который представляет собой вирус оспы кур.

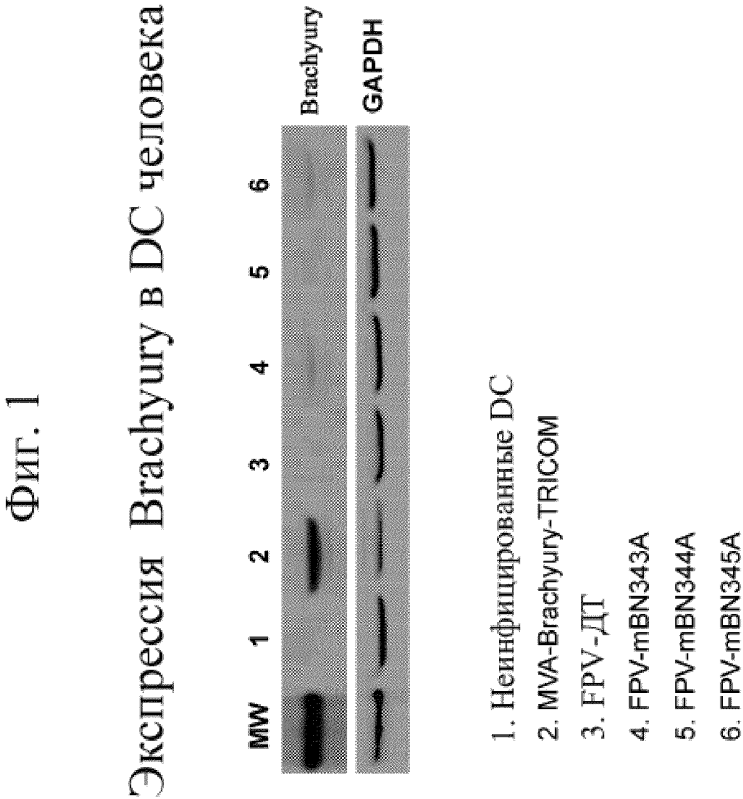
25

30

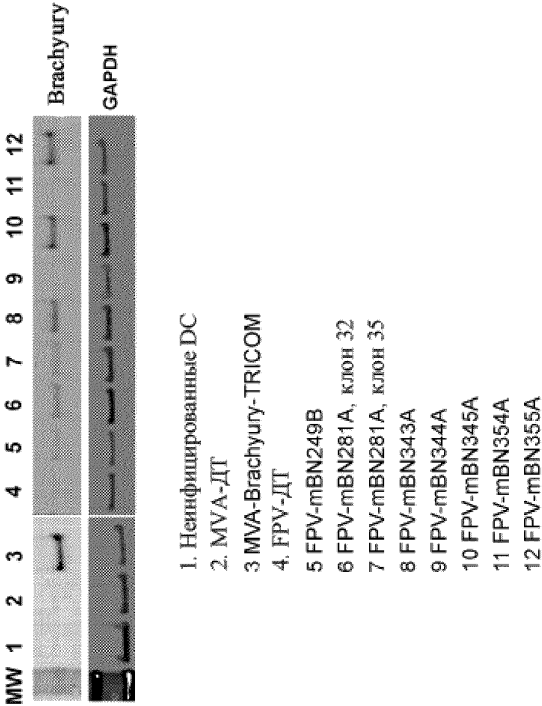
35

40

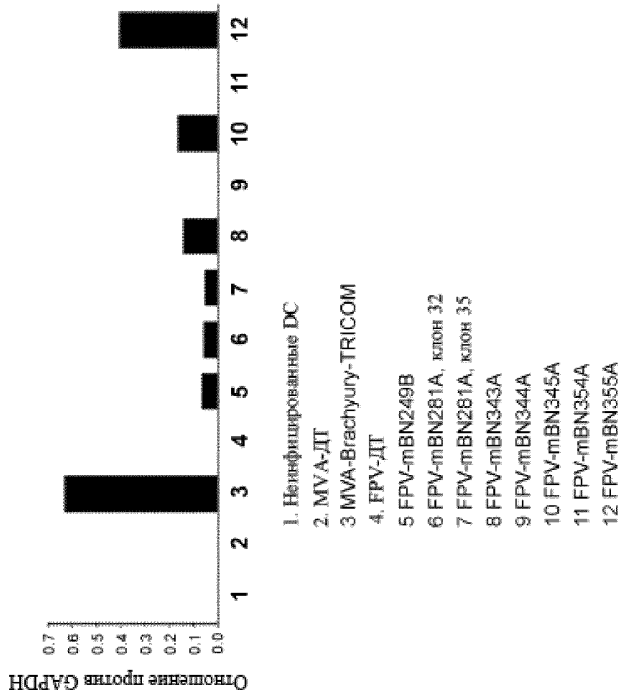
45



Фиг. 2
Экспрессия Brachyury в ДС человека

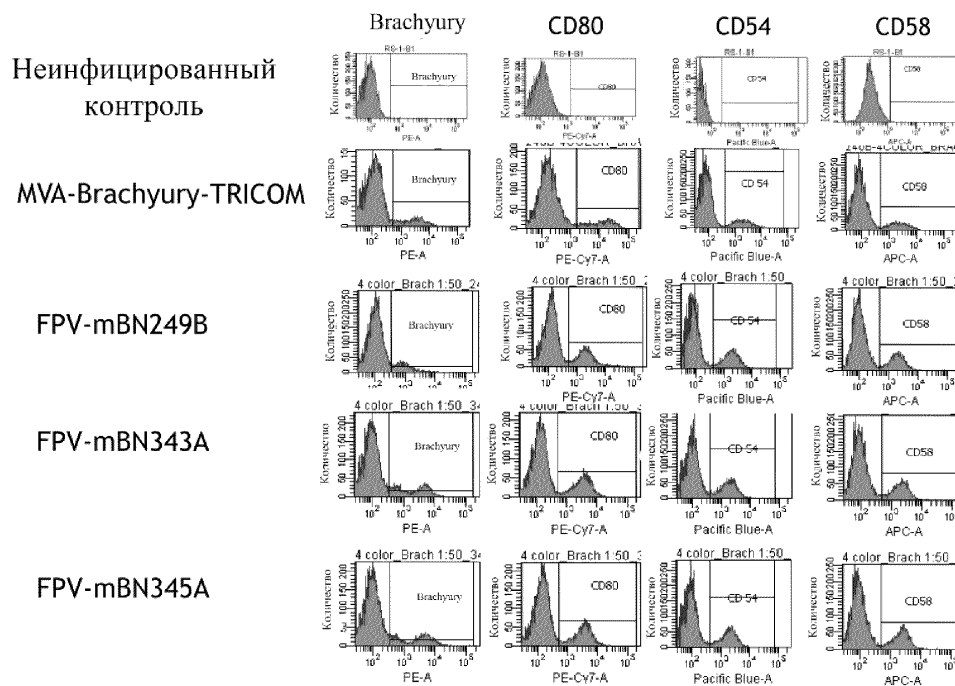


Фиг. 3
Относительная экспрессия Brachyury

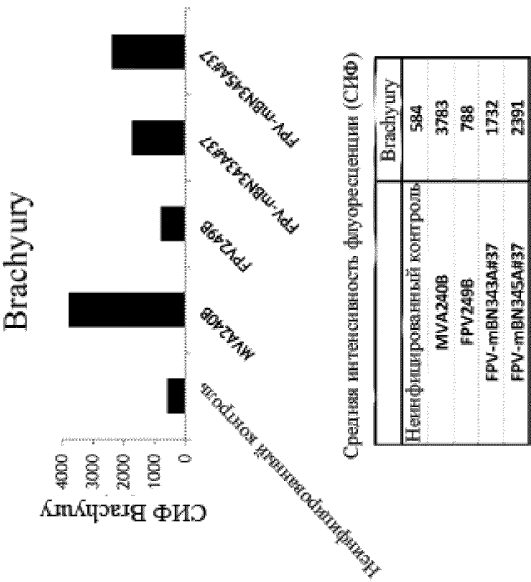


4/6

Фиг. 4
Экспрессия Brachyury и TRICOM в клетках СММТ



Фиг. 5
Уровень экспрессии Brachyury в
клетках СММТ



Фиг. 6
Экспрессия Brachyury и TRICOM из FPV-mBN345B

