



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.01

(21) Номер заявки
201791426

(22) Дата подачи заявки
2015.12.22

(51) Int. Cl. **A61K 38/00** (2006.01)
A61K 39/02 (2006.01)
A61K 35/741 (2015.01)
C07K 14/195 (2006.01)

(54) ПОЛИПЕПТИД И ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ

(31) **1423083.3**

(32) **2014.12.23**

(33) **GB**

(43) **2017.11.30**

(86) **PCT/GB2015/054113**

(87) **WO 2016/102951 2016.06.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
4Д ФАРМА РИСЕРЧ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Келли Дениз (GB)

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

(56) DATABASE UniProt [Online]
1 June 2003 (2003-06-01), "SubName:
Full=Possible Pirin family protein {ECO:0000313|
EMBL:AA075294.1}", XP002753666, retrieved from
EBI accession no. UNIPROT:Q8ABC3 Database
accession no. Q8ABC3 the whole document
WO-A2-2008055703

JUSTIN L. SONNENBURG ET AL.:
"Genomic and Metabolic Studies of the Impact
of Probiotics on a Model Gut Symbiont and
Host", METHODS IN ENZYMOLOGY, vol.
356, no. 12, 28 November 2006 (2006-11-28),
page 167, XP055246118, US ISSN: 0076-6879,

DOI: 0076-6879(2002)356[0167:LCMOMI]2.0.CO;
2 abstract

MAHOWALD M.A. ET AL.: "Characterizing
a model human gut microbiota composed of members
of its two dominant bacterial phyla", PROCEEDINGS
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES,
vol. 106, no. 14, 7 April 2009 (2009-04-07), pages
5859-5864, XP055087929, ISSN: 0027-8424, DOI:
10.1073/pnas.0901529106 abstract

KELLY DENISE ET AL.: "Commensal
anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by
regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-
[gamma] and RelA", NATURE IMMUNOLOGY,
vol. 5, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages
104-112, XP055030960, ISSN: 1529-2908, DOI:
10.1038/ni1018 abstract page 110

PANG H. ET AL.: "Crystal Structure of
Human Pirin: AN IRON-BINDING NUCLEAR
PROTEIN AND TRANSCRIPTION COFACTOR",
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol.
279, no. 2, 9 January 2004 (2004-01-09), pages
1491-1498, XP055246106, US ISSN: 0021-9258,
DOI: 10.1074/jbc.M310022200 abstract

XU J. ET AL.: "A Genomic View of
the Human-Bacteroides thetaiotaomicron Symbiosis",
SCIENCE, vol. 299, no. 5615, 28 March 2003
(2003-03-28), pages 2074-2076, XP055245807, US
ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1080029
abstract

(57) Изобретение относится к полипептиду НР или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетке-хозяину, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетке-хозяину, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, для использования в лечении и/или предотвращении заболевания у субъекта, которое представляет собой воспалительное заболевание и/или аутоиммунное заболевание; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными, и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к полипептиду НР или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетке-хозяину, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетке-хозяину, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, для различных вариантов терапевтического и пищевого применения.

Предпосылки создания изобретения

Бактерии *Bacteroides thetaiotaomicron* оказывают сильное противовоспалительное действие *in vitro* и *in vivo* (Kelly et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. Nat Immunol. 2004 Jan; 5(1): 104-12). Они модулируют молекулярные сигнальные пути NF-κB (Kelly et al., Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. Nat Immunol. 2004 Jan; 5(1): 104-12). В частности, они препятствуют связыванию активного компонента (RelA) NF-κB с ключевыми генами в ядре, тем самым предотвращая активацию провоспалительных путей (Kelly et al., Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. Nat Immunol. 2004 Jan; 5(1): 104-12).

Полный геном *B. thetaiotaomicron* был секвенирован и аннотирован Gordon Group (Washington University School of Medicine, USA) в 2003 г. [Xu et al., A genomic view of the human-*Bacteroides thetaiotaomicron* symbiosis. Science. 2003 Mar 28; 299 (5615): 2074-6].

Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что НР (гипотетический белок; ген № 1075517; символ гена BT_0187; регистрационный номер ААО75294), идентифицированный в геноме *Bacteroides thetaiotaomicron* (VPI5482), является родственным пирину белком; депонированным под номером ААО75294.1, который уменьшает воспаление в клетках.

Настоящее изобретение относится к полипептиду НР или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетке-хозяину, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетке-хозяину, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, для использования в лечении и/или предотвращении заболевания у субъекта; которое представляет собой воспалительное заболевание и/или аутоиммунное заболевание; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду НР или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетке-хозяину, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетке-хозяину, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, для использования с целью модуляции воспаления в клетке, ткани или органе у субъекта; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду НР или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетке-хозяину, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетке-хозяину, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, для использования с целью повышения целостности кишечного барьера у субъекта; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду НР или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетке-хозяину, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетке-хозяину, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, для использования с целью изменения бактериально-

го состава в ткани или органе для создания более полезной микробиоты. Например, изобретение может быть полезным для снижения уровня одного или более видов сбраживающих лактозу бактерий (таких как *E. coli*) в ткани или органе у субъекта и/или снижения уровня одного или более видов не сбраживающих лактозу бактерий в ткани или органе у субъекта; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду HP или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид HP, или клетке-хозяину, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетке-хозяину, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, для использования с целью поддержания длины толстого кишечника и/или тонкого кишечника у субъекта (например, указанный субъект имеет IBD); при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду HP или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид HP, или клетке-хозяину, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетке-хозяину, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, для использования с целью уменьшения разрыва кишечника (например, толстого кишечника) у субъекта (например, указанный субъект имеет IBD); при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду HP или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид HP, или клетке-хозяину, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетке-хозяину, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, для использования с целью регуляции экспрессии одного или более провоспалительных генов и/или одного или более влияющих на целостность барьера генов в клетке или клетках субъекта; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду HP или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид HP, или клетке-хозяину, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетке-хозяину, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, для использования с целью регуляции экспрессии в клетке или клетках у субъекта одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из гена белка 3-β из регенерирующих островков (Reg3b), гена резистинподобного γ/резистинподобного β белка (Retnlg|Retnlb), гена сахаразы-изомальтазы (α-глюкозидазы) (Si), гена дефензина-α 24 (Defa24), гена 11-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2), гена 17-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2), гена резистинподобной молекулы-β (RELMb) и гена ядерного рецептора 1D1/α-рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra); (например, указанный субъект имеет IBD); при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или про-

по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения разрыва кишечника (например, толстого кишечника) у субъекта, включающему введение субъекту полипептида НР или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетки-хозяина, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность; (например, указанный субъект имеет IBD); при этом указанный полипептид или полинуклеотидная последовательность, или клетка-хозяин способствует уменьшению разрыва кишечника (например, толстого кишечника) у субъекта; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу регуляции экспрессии одного или более провоспалительных или противовоспалительных генов в клетке или клетках у субъекта, включающему введение субъекту полипептида НР, или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетки-хозяина, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность; при этом указанный полипептид, или полинуклеотидная последовательность, или клетка-хозяин регулирует экспрессию одного или более провоспалительных или противовоспалительных генов в клетке или клетках у субъекта; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу регуляции экспрессии одного или более генов в клетке или клетках у субъекта, включающему введение указанному субъекту полипептида НР, или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетки-хозяина, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, при этом указанный полипептид или полинуклеотидная последовательность, или клетка-хозяин регулирует экспрессию одного или более генов в клетке или клетках у субъекта; при этом один или более генов выбирают из группы, состоящей из гена белка 3-β из регенерирующих островков (Reg3b), гена резистинподобного γ/резистинподобного β белка (Retnlg|Retnlb), гена сахаразы-изомальтазы (α-глюкозидазы) (Si), гена дефензина-α 24 (Defa24), гена 11-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2), гена 17-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2), гена резистинподобной молекулы-β (RELMb) и гена ядерного рецептора 1D1/α-рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra); (например, указанный субъект имеет IBD); при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения активации провоспалительных путей в клетке или клетках у субъекта, включающему введение указанному субъекту полипептида НР, или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетки-хозяина, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, при этом указанный полипептид, или полинуклеотидная последовательность, или клетка-хозяин способствует уменьшению активации провоспалительных путей в клетке или клетках у субъекта; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к применению полипептида НР, или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетки-хозяина, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, в производстве лекарственного средства для изменения бактериального состава в ткани или органе для создания более полезной микробиоты, предпочтительно, для снижения уровня одного или более видов сбраживающих лактозу бактерий (таких как *E. coli*) в ткани или органе у субъекта и/или снижения уровня одного или более видов не сбраживающих лактозу бактерий в ткани или органе у субъекта; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к применению полипептида НР или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид НР, или клетки-хозяина, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, в производстве лекарственного средства для регуляции экспрессии одного или более провоспалительных генов в клетке или клетках у субъекта; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

- 8 -

группы, состоящей из гена белка 3-β из регенерирующих островков (Reg3b), гена резистинподобного γ/резистинподобного β белка (Retnl|Retnlb), гена сахаразы-изомальтазы (α-глюкозидазы) (Si), гена дефенина-α 24 (Defa24), гена 11-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2), гена 17-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2), гена резистинподобной молекулы-β (RELMb) и гена ядерного рецептора 1D1/α-рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra); (например, указанный субъект имеет IBD); при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению полипептида HP, или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид HP, или клетки-хозяина, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, в производстве лекарственного средства для уменьшения активации провоспалительных путей в клетке или клетках у субъекта; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к применению полипептида HP, или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид HP, или клетки-хозяина, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, в производстве лекарственного средства для уменьшения активности и/или экспрессии NF-κβ в клетке или клетках (таких как эпителиальные клетки, эпидермальные клетки, нейрональные клетки и/или клетки поджелудочной железы) у субъекта; при этом указанный полипептид имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и при этом указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; и/или при этом указанная полинуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению полипептида HP, или полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид HP, или клетки-хозяина, содержащей указанную полинуклеотидную последовательность, или клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, в производстве лекарственного средства для улучшения состояния пищеварительного тракта у субъекта.

Описание чертежей

Изобретение описано со ссылкой на сопроводительные фигуры, на которых на фиг. 1A представлено выравнивание полинуклеотидных последовательностей, кодирующих HP (SEQ ID NO: 1), HP, оптимизированного для *E. coli* (Rec 1 HP - SEQ ID NO: 3), и HP, оптимизированного для *L. lactis* (Rec 2 HP - SEQ ID NO: 5). HP депонирован под регистрационным номером в GenBank: AAO75294.1 и описан в GenBank как возможный белок семейства пиринов [*Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482];

на фиг. 1B представлено выравнивание полипептидных последовательностей HP (SEQ ID NO: 2), HP, оптимизированного для *E. coli* (Rec 1 HP - SEQ ID NO: 4), и HP, оптимизированного для *L. lactis* (Rec 2 HP - SEQ ID NO: 6). HP депонирован под регистрационным номером в GenBank: AAO75294.1 и описан в GenBank как возможный белок семейства пиринов [*Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482];

на фиг. 2 показаны изменения в массе тела, потреблении воды и корма у крыс, получавших декстран сульфат натрия (DSS) в воде совместно с гипотетическим белком (HP) (DSS/HP) или без него (DSS);

на фиг. 3 показана длина толстого кишечника и тонкого кишечника у крыс, получавших декстран сульфат натрия в воде совместно с гипотетическим белком (HP) (DSS/HP) или без него (DSS);

на фиг. 4 представлены количества сбраживающих лактозу (преимущественно *E. coli*) и не сбраживающих лактозу бактерий в тканях крыс, получавших декстран сульфат натрия в воде совместно с гипотетическим белком (HP) (DSS/HP) или без него (DSS). [В случае Log10=1,0 бактерии не были обнаружены];

на фиг. 5 показана морфология восходящего и нисходящего отделов толстого кишечника у крыс, получавших декстран сульфат натрия в воде совместно с гипотетическим белком (HP) (DSS/HP) или без него (DSS);

на фиг. 6 приведены средние баллы по гистопатологической шкале и баллы по гистопатологической шкале в виде процентной доли полей зрения с патологией степени 0-3 для восходящего отдела толстого кишечника у крыс, получавших декстран сульфат натрия в воде совместно с гипотетическим белком (HP) (DSS/HP) или без него (DSS);

на фиг. 7 представлена карта интенсивности 377 дифференциально экспрессированных генов в тканях крыс, получавших декстран сульфат натрия в воде совместно с гипотетическим белком (HP) (DSS/HP) или без него (DSS);

на фиг. 8 показана экспрессия связанных с воспалением генов (ПЦР в реальном времени) в восходящих отделах толстого кишечника у крыс, получавших декстран сульфат натрия в воде совместно с гипотетическим белком (HP) (DSS/HP) или без него (DSS).

Подробное описание изобретения

HP.

Без привязки к конкретной теории полипептид HP по настоящему изобретению представляет собой родственный пирину белок.

Полипептид HP имеет по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности с полипептидной последовательностью, приведенной в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо ее вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

Одним примером полипептида HP по настоящему изобретению является полипептид SEQ ID NO: 2, депонированный в GenBank по регистрационному номеру AAO75294.1; бактерия *Bacteroides thetaiotaomicron*, содержащая SEQ ID NO: 1, депонирована под регистрационным номером DSM2079 [E50(VPI5482), VPI5482] в DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH). Полипептидная последовательность SEQ ID NO: 2 является следующей:

```

10 20 30 40 50 60
MKKVIDRASS RGYFNHGWLK THHTFSFANY YNPERIHFGA LRVLNDDSDV
PSMGFDTHPH
70 80 90 100 110 120
KNMEVISIPL KGYLRHGDSV QNTKTITPGD IQVMSTGSGI YHSEYNSKE
EQLEFLQIIV
130 140 150 160 170 180
FPRIENTKPE YNNFDIRPLL KPNELSLFIS PNGKTPASIK QDAWFSMGDF
DTERTIEYCM
190 200 210 220 230
HQEGNGAYLF VIEGEISVAD ENLAKRDGIG IWDTKSFSIR ATKGTKLLVM EVFM

```

Белок AAO75294.1 описан как возможный член семейства пирин. Белок AAO75294.1 был обнаружен в бактерии *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482.

Полипептидные последовательности, депонированные в GenBank под регистрационными номерами AAO76683.1 и CDE80552.1, являются примерами полипептидов, имеющих по меньшей мере 75% идентичности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6.

Полипептидная последовательность AAO76683.1 является следующей:

```

10 20 30 40 50 60
MKKVIHKADT RGHSQYDWLD SYHTFSFDEY FSDSRINFGA LRVLNDDKVA
PGEGFQTHPH
70 80 90 100 110 120
KNMEIISIPL KGHLLQHGDSK KNSRIITVGE IQTMSAGTGI FHSEVNASPV
EPVEFLQIWI
130 140 150 160 170 180
MPRERNTHPV YKDFSKELE RPNELAVIVS PDGSTPASLL QDTWFSIGKV
EAGKKLGYHL
190 200 210 220 230
HQSHGGVYIF LIEGEIVVDG EVLKRDRGMG VYDTKSFELE TLKDSHILLI EVFM

```

В настоящем документе полипептидную последовательность AAO76683.1 также называют SEQ ID NO: 7. Белок AAO76683.1 описан в GenBank как предполагаемый белок семейства пирин. AAO76683.1 был выделен из *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482 [E50(VPI5482), VPI5482]. Бактерия *Bacteroides thetaiotaomicron*, содержащая SEQ ID NO: 7, депонирована под регистрационным номером DSM2079 BT 1576 в DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH).

Полипептидная последовательность CDE80552.1 является следующей:

10 20 30 40 50 60

MKKVIHKADT RGHSQYDWLD SYHTFSFDEY FSDSRINFGA LRVLNDDKVA
PGEFGQTHPH

70 80 90 100 110 120

KNMEIISIPL KGHLLQHGDSK KNSRIITVGE IQTMSAGTGI FHSEVNASPV
EPVEFLQIWI

130 140 150 160 170 180

MPRERNTHPV YKDFSIKELE RPNELAVIVS PDGSTPASLL QDTWFSIGKV
EAGKKLGYHL

190 200 210 220 230

HQSHGGVYIF LIEGEIVVDG EVLKRDRDGMG VYDTKSFELE TLKDSHILLI EVPM

В настоящем документе полипептидную последовательность CDE80552.1 также называют SEQ ID NO: 8. Белок CDE80552.1 описан в GenBank как предполагаемый белок семейства пиринов. CDE80552.1 был выделен из *Bacteroides thetaiotaomicron* CAG:40.

В настоящем документе термины "полипептид HP", "HP полипептид" и "HP" использованы взаимозаменяемо.

В одном варианте осуществления полипептид HP представляет собой полипептид, приведенный в SEQ ID NO: 2.

В другом варианте осуществления полипептид HP представляет собой полипептид, приведенный в SEQ ID NO: 4.

В следующем варианте осуществления полипептид HP представляет собой полипептид, приведенный в SEQ ID NO: 6.

Полипептиды HP могут быть получены из определенных микроорганизмов. В одном аспекте полипептид HP получен из анаэробной грамотрицательной бактерии, живущей в пищеварительном тракте. В следующем аспекте полипептид HP получен из *Bacteroides* spp., например *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Примеры полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид HP, включают полинуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5; полинуклеотидные последовательности, кодирующие полипептид, приведенный в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6; полинуклеотидные последовательности, имеющие по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичности с SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо их вариантами, гомологами, фрагментами или производными; полинуклеотидные последовательности, кодирующие полипептид, имеющий по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичности с полипептидом, приведенным в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо его вариантами, гомологами, фрагментами или производными; а также полинуклеотидные последовательности, кодирующие SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8.

SEQ ID NOs 1, 3 и 5 представлены на фиг. 1A.

SEQ ID NO: 1 имеет следующую последовательность:

```
Atgaaaaaagtaatcgacagagcttcatcaagagctattttaatcatggctggctcaa
aaccaccacacattcagttttgctaactattacaatccggaagaatccatttcggagccttg
cgagtgcgtgaatgatgacagtgtagaccgctgatggatttgatactcatccacataaaaaata
tggaagtaatttccattccgttgaaagggtatctgagacatggcgacagtgtaaaaaatacga
aacgattactcccggtgatataccaagtgatgagtagcggcgagtggtatctatcatagtgagtat
aacgcacagcaaggaagaacaattggaattcctgcaaatatgggtattccccgaatcgagaata
cgaaacccgaatataacaatttcgatatacgtccgctgctgaaacccaacgagttatctctgtt
catttcaccggaacggcaagacaccggcctccatcaaacaggatgcctgggttctctatgggagac
ttcgatagcggaaagaaccatcgaaatattgtatgcatcaggaaggtaacggagcttatctgtttg
tgatagaaggagagatcagcgtggccgatgaacatctggccaaacgtgacggcatcggaatatg
ggataccaaaaagcttctctatccgtgctactaaagggaacaaacttctggtaatggaagtaccc
atgtaa
```

SEQ ID NO: 1 кодирует SEQ ID NO: 2, который депонирован в GenBank под регистрационным номером AAO75294.1.

Полинуклеотидная последовательность SEQ ID NO: 1 была оптимизирована по кодам для экспрессии в *E. coli*. Данная оптимизированная по кодам последовательность приведена в SEQ ID NO: 3. В настоящем документе данная последовательность также может быть названа "Рес 1 HP" или "рекомбинантный 1 HP".

SEQ ID NO: 3 имеет следующую последовательность:

ggtaccatgaaaaaagtgattgatcgctgcgagcagccgtggctattttaaccatggctg
 gctgaaaacccatcataccttttagcttcgcgaactattataatccggaacgcattcattttggc
 gcgctgcgtgtgctgaacgatgatagcgtggatccgagcatgggctttgatacccatccgcaca
 aaaacatggaagtgattagcattccgctgaaaggctatctgcgtcatggcgatagcgtgcagaa
 caccaaaaccattaccccggtgatattcaggtgatgagcaccggcagcggcatttatcatagc
 gaatacaacgatagcaagaagaacagctggaattttctgcagatttgggtgtttccgcgtattg
 aaaacaccaaaccggaatataacaactttgatattcggcgtgctgaaaccgaacgaactgag
 cctgtttatttagcccgaacggcaaaaccccggcgagcattaaacaggatgctggttttagcatg
 ggcgattttgataccgaacgcaccattgaatattgcatgcatcaggaaggcaacggcgctacc
 tgtttgtgattgaaggcgaaattagcgtggcgatgaacatctggccaaacgtgatggcattgg
 catttgggataccaaaagcttcagcattcgtgcgaccaaaggcaccaaaactgctggtgatggaa
 gtgccgatgtaataagagctc

Полипептидная последовательность, кодируемая SEQ ID NO: 3, приведена в SEQ ID NO: 4. SEQ ID NO: 4 имеет следующую последовательность:

GTMKKVIDRASSRGYFNHGWLKTHTTFSFANYNPERIHFGALRVLNDDSVDPMSMGFDT
 HPHKNMEVISIPLKGYLRHGDSVQNTKTITPGDIQVMSTGSGIYHSEYNDSKEEQLEFLQIWVF
 PRIENTKPEYNNFDIRLLKPNELSLFISPNGKTPASIKQDAWFSMGDFDERTIEYCMHQEGN
 GAYLFVIEGEISVADEHLAKRDGIGIWDTKSFSIRATKGTKLLVMEVPM EL

Полинуклеотидная последовательность SEQ ID NO: 1 была оптимизирована по кодам для экспрессии в *Lactococcus lactis*. Данная оптимизированная по кодам последовательность приведена в SEQ ID NO: 5. В настоящем документе данная последовательность также может быть названа "Rec 2 HP" или "рекомбинантный 2 HP".

SEQ ID NO: 5 имеет следующую последовательность:

ggtaccatgaaaaaagttattgatcgcttcacgtggatattttaatcatggatg
 gcttaaaactcatcatacatttagttttgccaatattataatccagaacgtattcattttggc
 gctcttcgtgttcttaattgatgattcagttgatccatcaatgggatttgatacacatccacata
 aaaatatggaagttatttcaattccacttaaaaggatatcttcgtcatggtgattcagttcaaaa
 taaaaaacaattacacctggagatattcaagttatgtctacaggatcaggaatttatcattca
 gaatataatgattcaaaaagaagaacaacttgaattttcttcaaatgggtctttccacgtattg
 aaaatacaaaaaccagaatataataatttcgacattcgtccacttcttaaaccaaatgaacttc
 actttttatctcaccaaatggaaaaacaccagcttcaattaaacaagatgcttggttttcaatg
 ggagattttgatacagaacgtacaattgaatattgtatgcatcaagaaggtaacggcgcttatc
 tttttgttattgaaggtgaaatttcagttgctgatgaacatcttgctaaacgtgatggaattgg
 aatttgggatacaaaatcattttcaattcgtgctacaaaagggtacaaaacttcttgttatggaa
 gtccaatgtaataagagctc

Полипептидная последовательность, кодируемая SEQ ID NO: 5, приведена в SEQ ID NO: 6. SEQ ID NO: 6 имеет следующую последовательность:

GTMKKVIDRASSRGYFNHGWLKTHTTFSFANYNPERIHFGALRVLNDDSVDPMSMGFDT
 HPHKNMEVISIPLKGYLRHGDSVQNTKTITPGDIQVMSTGSGIYHSEYNDSKEEQLEFLQIWVF
 PRIENTKPEYNNFDIRLLKPNELSLFISPNGKTPASIKQDAWFSMGDFDERTIEYCMHQEGN
 GAYLFVIEGEISVADEHLAKRDGIGIWDTKSFSIRATKGTKLLVMEVPM EL

В одном варианте осуществления полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид HP, имеет по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичности с полинуклеотидной последовательностью, приведенной в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 либо с ее вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В одном варианте осуществления полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид HP, кодирует полипептид, приведенный в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6, или полипептид, имеющий по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичности с полипептидом, приведенным в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6 либо его вариантами, гомологами, фрагментами или производными.

В одном варианте осуществления полипептид HP представляет собой укороченный полипептид HP. Например, укороченный полипептид содержит по меньшей мере 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175 или 200 аминокислот полипептида, приведенного в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6.

В одном варианте осуществления полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид HP, кодирует укороченный полипептид HP.

В одном варианте осуществления полипептид НР представляет собой слитый полипептид. Например, полипептид слит с глутатион-S-трансферазой (GST).

Клетка-хозяин.

В одном аспекте клетка-хозяин, описанная в настоящем документе, содержит полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР.

В другом аспекте клетка-хозяин, описанная в настоящем документе, содержит экспрессионный вектор, содержащий полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР.

В следующем аспекте клетка-хозяин, описанная в настоящем документе, была трансформирована нуклеотидной последовательностью, приводящей к тому, что клетка-хозяин избыточно экспрессирует НР. Например, в геном клетки-хозяина вставлен промотор, позволяющий клетке-хозяину избыточно экспрессировать полинуклеотидную последовательность НР (такую как эндогенная полинуклеотидная последовательность), т.е. промотор способен обеспечивать избыточную экспрессию полинуклеотидной последовательности, кодирующей НР.

Используемый в настоящем документе термин "избыточно экспрессирует" в выражениях "нуклеотидная последовательность, приводящая к тому, что клетка-хозяин избыточно экспрессирует НР" и "промотор, способный обеспечивать избыточную экспрессию полинуклеотидной последовательности, кодирующей НР" означает увеличение экспрессии от нуля до некоторого уровня экспрессии или от более низкого уровня экспрессии до более высокого уровня экспрессии (например, повышающая регуляция) при сравнении трансформированной клетки-хозяина с эквивалентной клеткой-хозяином до трансформации.

В одном варианте осуществления уровень мРНК, кодирующей НР, в трансформированной клетке-хозяине, которая избыточно экспрессирует НР, повышен (т.е. имеет место повышающая регуляция) так, что уровень мРНК по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% повышен в трансформированной клетке-хозяине по сравнению с эквивалентной клеткой-хозяином до трансформации.

Примеры клеток-хозяев, избыточно экспрессирующих НР, включают: (i) клетки-хозяева, трансформированные экспрессионным вектором, кодирующим НР (до трансформации указанная клетка-хозяин была неспособна экспрессировать НР); и (ii) клетки-хозяева, трансформированные для повышающей регуляции экспрессии эндогенного НР (до трансформации указанная клетка-хозяин была способна экспрессировать указанный НР в конкретных условиях культивирования, однако после трансформации указанная клетка-хозяин способна экспрессировать указанный НР на более высоком уровне в тех же самых условиях культивирования).

Полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид НР, может быть оптимизирована по кодонам для клетки-хозяина. Например, полинуклеотидная последовательность может быть оптимизирована по кодонам для экспрессии в *E. coli* (например, SEQ ID NO: 3) или полинуклеотидная последовательность может быть оптимизирована по кодонам для экспрессии в *Lactococcus lactis* (например, SEQ ID NO: 5).

Используемый в настоящем документе термин "клетка-хозяин" включает любую клетку, содержащую либо полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, описанную в настоящем документе, либо экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, описанный в настоящем документе. Клетка-хозяин может быть использована для рекомбинантного продуцирования белка, обладающего конкретными свойствами, указанными в настоящем документе. Клетка-хозяин может содержать гетерологичную полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или может представлять собой клетку, экспрессирующую ее природный полинуклеотид НР. Например, клетка-хозяин может быть из *Bacteroides* spp., например *Bacteroides thetaiotaomicron*.

В настоящем документе термин "клетка-хозяин" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "организм-хозяин" и "микроорганизм-хозяин".

Таким образом, предложены клетки-хозяева, трансформированные или трансфицированные полинуклеотидной последовательностью, кодирующей НР, описанной в настоящем документе, или экспрессионным вектором, содержащим указанную полинуклеотидную последовательность, описанным в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин "трансфицированная клетка" или "трансфицированная клетка-хозяин" означает клетку-хозяина, трансфицированную так, что она содержит полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, описанную в настоящем документе, или экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, описанный в настоящем документе. Дополнительно или альтернативно, клетка-хозяин была трансформирована нуклеотидной последовательностью, приводящей к тому, что клетка-хозяин избыточно экспрессирует полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР. Например, в геном клетки-хозяина вставлен промотор, позволяющий клетке-хозяину избыточно экспрессировать эндогенную полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР.

Используемый в настоящем документе термин "трансформированная клетка" или "трансформированная клетка-хозяин" означает клетку-хозяина, имеющую модифицированную генетическую структуру.

Термин "клетка-хозяин" включает любую клетку, которую вектор способен трансфицировать или

трансдуцировать.

Клетки-хозяева будут выбраны так, чтобы быть совместимыми с вектором, и могут, например, представлять собой прокариотические (например, бактериальные), грибковые, дрожжевые или растительные клетки.

Клетки-хозяева, содержащие полинуклеотидные последовательности, кодирующие полипептид НР, или экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, можно использовать для экспрессии полипептида НР в *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* условиях.

В одном варианте осуществления клетка-хозяин представляет собой микроорганизм, такой как бактерия. Как правило, микроорганизм, который присутствует в пищеварительном тракте или секции пищеварительного тракта. Примерами подходящих бактериальных клеток-хозяев являются грамположительные или грамотрицательные виды бактерий. Например, клетка-хозяин может быть выбрана из группы, состоящей из *Bacteroides* spp. (например, *Bacteroides thetaiotaomicron*), *E. coli*, *Lactococcus* spp. (например, *L. lactis*), *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Streptococcus* spp. (например, *Streptococcus thermophilus*).

В одном варианте осуществления клетка-хозяин содержит экзогенную полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР.

В другом варианте осуществления клетка-хозяин содержит эндогенную полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР. Например, эндогенную полинуклеотидную последовательность под контролем неприродного промотора (например, конститутивного промотора). В следующем примере клетка-хозяин содержит несколько копий эндогенной полинуклеотидной последовательности.

Термин "клетка-хозяин" не включает случаи, когда клетка содержит природные нуклеотидные кодирующие последовательности в их естественном окружении, когда они находятся под контролем их природного промотора, который также находится в его естественном окружении. Примером клетки-хозяина, которая имеет природную нуклеотидную последовательность, находящуюся не в ее естественном окружении, является клетка *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482, содержащая SEQ ID NO: 1, в случае, когда SEQ ID NO: 1 находится под контролем неприродного промотора (такого как конститутивный промотор). В другом примере клетка *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482, содержащая SEQ ID NO: 1, имеет несколько копий SEQ ID NO: 1.

В зависимости от природы нуклеотидной последовательности и/или желательности дальнейшего процессинга экспрессированного белка можно использовать эукариотические хозяева, такие как дрожжи, или клетки других грибов или насекомых (например, клетки Sf9 насекомых). Как правило, дрожжевые клетки являются предпочтительными по сравнению с другими грибковыми клетками, поскольку с ними легче выполнять манипуляции. Однако некоторые белки либо плохо секретируются из дрожжевой клетки, либо в некоторых случаях не процессируются надлежащим образом (например, гипергликозилирование в дрожжах). В этих случаях следует выбирать другой грибковый организм-хозяин.

Использование подходящих клеток-хозяев, таких как дрожжевые, грибковые и растительные клетки-хозяева, может обеспечивать посттрансляционные модификации (например, миристилирование, гликозилирование, укорочение, липидирование, а также фосфорилирование остатков тирозина, серина или треонина), которые могут быть нужны для придания оптимальной биологической активности полипептиду, описанному в настоящем документе.

Клетки-хозяева можно культивировать в соответствующих условиях, допускающих экспрессию полипептида.

В некоторых вариантах осуществления полипептид можно экстрагировать из клеток-хозяев различными методами, известными в данной области, включая ферментативный, химический и/или осмотический лизис и физическое разрушение. Полипептид можно очищать и выделять известным способом.

Трансформация клеток-хозяев.

Методы трансформации прокариотических хозяев хорошо известны в данной области, например, см. Sambrook et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2-е изд., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press). В случае использования прокариотического хозяина может потребоваться соответствующим образом модифицировать нуклеотидную последовательность перед трансформацией, например, путем удаления интронов.

Клетки нитчатых грибов можно трансформировать различными методами, известными в данной области, например методом, включающим образование протопластов и трансформацию протопластов, с последующей регенерацией клеточной стенки известным способом. Использование *Aspergillus* в качестве микроорганизма-хозяина описано в EP 0238023.

Другим организмом-хозяином может быть растение. Обзор общих методов, используемых для трансформации растений, можно найти в статьях Potrykus (Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol [1991] 42: 205-225) и Christou (Agro-Food-Industry Hi-Tech March/April 1994 17-27). Дополнительные методы трансформации растений можно найти в EP-A-0449375.

Общие методы трансформации грибов, дрожжей и растений представлены в следующих разделах. Трансформированные грибки.

Клетка-хозяин может быть грибом, например плесневым грибом. Примеры таких соответствую-

щих хозяев включают любого представителя, принадлежащего к роду *Thermomyces*, *Acremonium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Neurospora*, *Trichoderma*, и т.п.

В одном варианте осуществления клетка-хозяин может представлять собой нитчатый грибок.

Трансформация нитчатых грибов описана в документе US-A-5741665, в котором приведены стандартные методики трансформации нитчатых грибов и культивирования грибов, хорошо известные в данной области. Подробный обзор методик, используемых в случае *N. crassa*, можно найти, например, в Davis and de Serres, *Methods Enzymol* (1971) 17A: 79-143.

Дополнительные методы, которые также можно использовать для трансформации нитчатых грибов, описаны в US-A-5674707.

Кроме того, экспрессия генов в нитчатых грибах описана в Punt et al. (2002) *Trends Biotechnol* 2002 May; 20(5):200-6, Archer & Peberdy *Crit Rev Biotechnol* (1997) 17(4): 273-306.

Настоящее изобретение включает получение трансгенных нитчатых грибов в соответствии с настоящим изобретением, полученных с использованием данных стандартных методов.

В одном аспекте организм-хозяин может быть представителем рода *Aspergillus*, например *Aspergillus niger*.

Трансгенный *Aspergillus* по настоящему изобретению также можно получать, следуя, например, методике, описанной в Turner G. 1994 (*Vectors for genetic manipulation*. In Martinelli S.D., Kinghorn J.R. (Editors) *Aspergillus: 50 years on*. Progress in industrial microbiology vol. 29. Elsevier Amsterdam 1994. pp. 641-666).

Трансформированные дрожжи.

В другом варианте осуществления трансгенный организм может представлять собой дрожжи.

Обзор принципов гетерологичной экспрессии генов в дрожжах приведен, например, в *Methods Mol. Biol.* (1995), 49: 341-54 и *Curr Opin Biotechnol* (1997) Oct; 8(5): 554-60.

В этом отношении дрожжи, такие как виды *Saccharomyces cerevisiae* или *Pichia pastoris* (см. *FEMS Microbiol Rev* (2000 24(1): 45-66), могут быть использованы в качестве носителя для гетерологичной экспрессии гена.

Обзор принципов гетерологичной экспрессии генов в *Saccharomyces cerevisiae* и секретируемых генных продуктов приведен в E. Hinchcliffe, E. Kenny (1993, "Yeast as a vehicle for the expression of heterologous genes", *Yeasts*, Vol. 5, Anthony H. Rose and J. Stuart Harrison, eds, 2-е изд., Academic Press Ltd.).

Для трансформации дрожжей разработано несколько протоколов трансформации. Например, трансгенные *Saccharomyces* по настоящему изобретению можно получать следующими методами, описанными в Hinnen et al. (1978, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 75, 1929); Beggs, J.D. (1978, *Nature*, London, 275, 104); и Ito, H. et al. (1983, *J. Bacteriology* 153, 163-168).

Трансформированные дрожжевые клетки можно отбирать с использованием различных селективных маркеров, таких как ауксотрофные маркеры, доминантные маркеры устойчивости к антибиотику.

Трансформированные растения/растительные клетки.

Клетка-хозяин, подходящая для настоящего изобретения, может представлять собой клетку растения. В этом отношении основным принципом конструирования генетически модифицированных растений является введение генетической информации в геном растения, чтобы добиться стабильного сохранения введенного генетического материала. Обзор общих методов можно найти в Potrykus (*Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* [1991] 42: 205-225) и Christou (*Agro-Food-Industry Hi-Tech March/April* 1994, 17-27).

Непосредственное инфицирование растительных тканей.

Agrobacterium является простым методом, который широко используют и который описан в Butcher D.N. et al., (1980), *Tissue Culture Methods for Plant Pathologists*, eds.: D.S. Ingrams and J.P. Helgeson, 203-208.

Другие методы трансформации растений включают баллистическую трансформацию, метод с использованием волокон карбида кремния (см. Frame B.R., Drayton P.R., Bagnaall S.V., Lewnau C.J., Bullock W.P., Wilson H.M., Dunwell J.M., Thompson J.A. & Wang K. (1994) Production of fertile transgenic maize plants by silicon carbide whisker-mediated transformation, *The Plant Journal* 6: 941-948) и методы вирусной трансформации (например, см. Meyer P., Heidmann I. & Niedenhof I. (1992) The use of cassava mosaic virus as a vector system for plants, *Gene* 110: 213-217).

Дополнительные методы трансформации растений можно найти в EP-A-0449375.

Растительные клетки можно наращивать и поддерживать хорошо известными методами культивирования тканей, например путем культивирования клеток в подходящей среде культивирования, содержащей необходимые факторы роста, такие как аминокислоты, растительные гормоны, витамины и так далее.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к векторной системе, несущей нуклеотидную последовательность или конструкт по настоящему изобретению, которая способна вводить нуклеотидную последовательность или конструкт в геном организма, такого как растение. Векторная система может включать один вектор, однако она также может включать два вектора. В случае двух векторов векторную систему обычно называют бинарной векторной системой. Бинарные векторные системы опи-

саны более подробно в Gynheung An et al., (1980), Binary Vectors, Plant Molecular Biology Manual A3, 1-19.

В одной часто применяемой системе для трансформации растительных клеток используют Ti-плазмиду из *Agrobacterium tumefaciens* или Ri-плазмиду из *Agrobacterium rhizogenes*, An et al., (1986), Plant Physiol. 81, 301-305 и Butcher D.N. et al., (1980), Tissue Culture Methods for Plant Pathologists, eds.: D.S. Ingrams and J.P. Helgeson, 203-208. После применения каждого метода введения промотора, или конструкта, или нуклеотидной последовательности по настоящему изобретению в растения может быть необходимо присутствие и/или вставка дополнительной последовательности ДНК. Если, например, для трансформации растительных клеток используют Ti- или Ri-плазмиду, по меньшей мере, правая граница и часто, однако, правая и левая граница Т-ДНК Ti- и Ri-плазмиды в качестве фланкирующих областей введенных генов могут быть связаны. Использование Т-ДНК для трансформации растительных клеток интенсивно изучалось и описание можно найти в EP-A-120516; Hoekema, в The Binary Plant Vector System Offset-drukkerij Ranters B.B., Alblasserdam, 1985, Chapter V.; Fraley, et al., Crit. Rev. Plant Sci., 4: 1-46; и An et al., EMBO J. (1985) 4: 277-284.

Культивирование и продуцирование.

Клетки-хозяева, трансформированные нуклеотидной последовательностью, описанной в настоящем документе, можно культивировать в условиях, подходящих для продуцирования закодированного полипептида и облегчающих извлечение полипептида из клеток и/или культуральной среды.

Среда, используемая для культивирования клеток, может быть любой общепринятой средой, подходящей для роста конкретной клетки-хозяина и обеспечения экспрессии полипептида.

Белок, продуцируемый рекомбинантной клеткой, может быть экспонирован на поверхности клетки.

Белок может секретироваться из клеток-хозяев и его можно извлекать из культуральной среды общепринятыми методами.

Секреция.

Часто может быть желательно, чтобы белок после экспрессии секретировался клеткой-хозяином в культуральную среду, из которой его можно с легкостью извлекать. В соответствии с настоящим изобретением лидерную последовательность секреции можно выбирать на основании предпочтительного для экспрессии хозяина. В контексте настоящего изобретения также можно использовать гибридные сигнальные последовательности.

Типичными примерами гетерологичных лидерных последовательностей секреции являются те, которые происходят из гена грибовой амилоглюкозидазы (AG) (glaA как 18-, так и 24-аминокислотный варианты, например, из *Aspergillus*), гена α -фактора (дрожжей, например, *Saccharomyces*, *Kluveromyces* и *Hansenula*) или гена α -амилазы (*Bacillus*).

В качестве примера обзор секреции гетерологичных белков в *E. coli* приведен в Methods Enzymol (1990), 182: 132-43.

Экспрессионные векторы.

Термин "экспрессионный вектор" означает конструкт, способный к *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro* экспрессии.

Термин "конструкт", который является синонимом таким терминам, как "конъюгат", "кассета" и "гибрид", включает нуклеотидную последовательность, описанную в настоящем документе, которая, необязательно, может быть прямо или опосредованно связана с промотором. Примером опосредованной связи является наличие подходящей спейсерной группы, такой как последовательность интрона, например, Sh1-интрона или ADH интрона, между промотором и нуклеотидной последовательностью по настоящему изобретению. В настоящем изобретении то же самое верно для термина "слитые", который охватывает прямое и опосредованное связывание. В некоторых случаях термины не включают природное сочетание нуклеотидной последовательности, кодирующей белок, с промотором гена дикого типа, которые связаны обычным образом, когда все они находятся в их естественном окружении.

Конструкт может даже содержать или экспрессировать маркер, что позволяет проводить отбор на генетический конструкт.

Для некоторых вариантов применения конструкт содержит, по меньшей мере, нуклеотидную последовательность, описанную в настоящем документе, функционально связанную с промотором.

Нуклеотидная последовательность по настоящему изобретению может присутствовать в векторе, в котором нуклеотидная последовательность функционально связана с регуляторными последовательностями, способными обеспечивать экспрессию нуклеотидной последовательности соответствующей клеткой-хозяином.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид НР экспрессионного вектора, может быть оптимизирована по кодонам для клетки-хозяина, которая будет или была трансформирована или трансфицирована полинуклеотидной последовательностью.

Термин "функционально связанные" означает непосредственное соседство описанных компонентов, которые находятся во взаимоотношениях, позволяющих им функционировать надлежащим образом. Регуляторная последовательность, "функционально связанная" с кодирующей последовательностью, лигирована таким образом, что экспрессия кодирующей последовательности достигается при условии со-

вместимости с контрольными последовательностями. Например, промотор является функционально связанным с кодирующей последовательностью, если он контролирует транскрипцию кодирующей последовательности.

Термин "регуляторные последовательности" включает промоторы и энхансеры, а также другие сигналы регуляции экспрессии.

Термин "промотор" использован в обычном для данной области смысле, например сайт связывания РНК-полимеразы. Промотор может быть гетерологичным или гомологичным по отношению к нуклеотидной последовательности.

Повышенная экспрессия нуклеотидной последовательности, описанной в настоящем документе, также может быть достигнута за счет выбора гетерологичных регуляторных областей, например промотора, лидерной последовательности секретиции и терминатора.

В одном варианте осуществления нуклеотидная последовательность, описанная в настоящем документе, функционально связана, по меньшей мере, с промотором.

Другие промоторы могут быть использованы даже для прямой экспрессии полипептида, описанного в настоящем документе.

Примеры подходящих промоторов для управления транскрипцией нуклеотидной последовательности в бактериальном, грибковом или дрожжевом хозяине, хорошо известны в данной области.

Кроме того, промотор может иметь определенные особенности для обеспечения или усиления экспрессии в подходящем хозяине. Например, особенностями могут быть консервативные области, такие как бокс Прибнова или ТАТА-бокс.

После введения трансформацией в соответствующего хозяина вектор может реплицироваться и функционировать независимо от генома хозяина или в некоторых случаях может встраиваться в геном соответствующей клетки-хозяина. В некоторых случаях термин "встроенный" охватывает стабильное встраивание в геном.

Векторы, используемые по настоящему изобретению, могут быть введены трансформацией в соответствующую клетку-хозяин, как описано в настоящем документе, для обеспечения экспрессии полипептида по настоящему изобретению.

Вектор может представлять собой плазмиду, фаговую частицу или просто потенциальную геномную вставку.

Выбор вектора, например плазмиды, космиды или фагового вектора, часто будет зависеть от клетки-хозяина, в которую его предстоит вводить.

Векторы, используемые по настоящему изобретению, могут содержать один или более генов селективных маркеров, например ген, придающий устойчивость к антибиотику, например, устойчивость к ампициллину, канамицину, хлорамфениколу или тетрациклину. Альтернативно, селекцию можно осуществлять путем совместной трансформации (как описано в WO 91/17243).

Векторы можно использовать *in vitro*, например, для продуцирования РНК, или использовать для трансфицирования, трансформации, трансдукции или инфицирования клетки-хозяина.

Вектор может дополнительно содержать нуклеотидную последовательность, позволяющую вектору реплицироваться в конкретной клетке-хозяине. Примерами таких последовательностей являются точки начала репликации плазмид pUC19, pACYC177, pUB110, pE194, pAMB1 и pIJ702.

В одном варианте осуществления экспрессионный вектор содержит одну или более полинуклеотидных последовательностей по настоящему изобретению. Полинуклеотидная последовательность может быть гетерологичной или гомологичной для клетки-хозяина, трансформированной или трансфицированной экспрессионным вектором.

Заболевания.

Полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, можно использовать для лечения и/или предотвращения заболевания у субъекта, которое представляет собой воспалительное заболевание и/или аутоиммунное заболевание. Заболевание также может быть заболеванием ЦНС, включая аутизм.

В одном варианте осуществления заболевание поражает пищеварительный тракт, секцию пищеварительного тракта, печень, клетки печени, эпителиальные клетки, эпидермальные клетки, нейрональные клетки, поджелудочную железу и/или клетки поджелудочной железы (например, островки Лангерганса), почки, селезенку, легкие и сердце и/или клетки этих органов.

Примеры секций (т.е. частей) пищеварительного тракта включают рот, пищевод, желудок и кишечник (такой как тонкий кишечник (например, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку) и/или толстый кишечник (например, слепую кишку, восходящий отдел, поперечный отдел, нисходящий отдел и сигмовидный отдел толстого кишечника)).

Примеры эпителиальных клеток включают эпителиальные клетки кишечника, ротовой полости, легких, носовой полости, влагалища.

В одном варианте осуществления заболевание выбирают из группы, состоящей из воспалительного

заболевания кишечника (IBD), колита, ревматоидного артрита, псориаза, рассеянного склероза, диабета I типа, целиакии, атопического дерматита, ринита, синдрома раздраженной кишки (IBS), язвенного колита, паучита, болезни Крона, функциональной диспепсии, атопических заболеваний, некротизирующего энтероколита, болезни неалкогольной жировой инфильтрации печени, желудочно-кишечной инфекции, волчанки, нефрита/гломерулонефрита, астмы, COPD, миокардита, а также их сочетаний.

В одном аспекте заболевание поражает кишечник.

В одном аспекте заболевание представляет собой воспалительное заболевание. Например, заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD), такое как болезнь Крона.

В одном аспекте заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание. Например, аутоиммунное заболевание выбирают из группы, состоящей из язвенного колита, паучита, ревматоидного артрита, псориаза, рассеянного склероза, диабета I типа, аллергии (включая целиакию), атопического дерматита, ринита, волчанки, нефрита/гломерулонефрита, астмы, COPD и миокардита.

Субъект.

В одном варианте осуществления субъект является моногастрическим животным.

Примеры моногастрических животных включают домашнюю птицу, людей, крыс, свиней, собак, кошек, лошадей и кроликов.

В другом варианте осуществления субъект является млекопитающим, таким как моногастрическое млекопитающее.

Примеры моногастрических млекопитающих включают всеядных животных (таких как люди, крысы и свиньи), плотоядных животных (таких как собаки и кошки) и травоядных животных (таких как лошади и кролики).

В одном варианте осуществления субъект является человеком.

В одном аспекте субъект имеет заболевание, выбранное из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника (IBD), колита, ревматоидного артрита, псориаза, рассеянного склероза, диабета I типа, целиакии, атопического дерматита, ринита, синдрома раздраженной кишки (IBS), язвенного колита, паучита, болезни Крона, функциональной диспепсии, атопических заболеваний, некротизирующего энтероколита, болезни неалкогольной жировой инфильтрации печени, желудочно-кишечной инфекции, волчанки, нефрита/гломерулонефрита, астмы, COPD, миокардита, а также их сочетаний. Например, субъект имеет IBD.

Модуляция/регуляция.

В настоящем документе термины "модуляция" и "регуляция" могут быть использованы взаимозаменяемо.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для модуляции воспаления клетки, ткани или органа у субъекта.

В одном варианте осуществления термин "модуляция" означает увеличение, и/или индукцию, и/или стимуляцию, и/или активацию. В альтернативном варианте осуществления термин "модуляция" означает уменьшение, и/или сокращение, и/или ингибирование.

В одном варианте осуществления термин "регуляция" означает повышающую регуляцию. В альтернативном варианте осуществления термин "регуляция" означает понижающую регуляцию.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют уменьшению воспаления клетки, ткани или органа. Например, воспаление пищеварительного тракта, секции (т.е. части) пищеварительного тракта (например, кишечника), печени, клеток печени, эпителиальных клеток, эпидермальных клеток, нейрональных клеток, поджелудочной железы и/или клеток поджелудочной железы (например, островков Лангерганса), почек, селезенки, легких и сердца и/или клеток этих органов уменьшается.

В одном примере воспаление пищеварительного тракта или его части (например, кишечника) уменьшается.

В другом примере воспаление эпителиальных клеток ткани или органа уменьшается.

Используемый в настоящем документе термин "воспаление" означает одно или более из следующего: покраснение, набухание, боль, чувствительность, жар и нарушение функции клетки, ткани или органа из-за воспалительного процесса, запускаемого в результате чрезмерной реакции иммунной системы.

В одном варианте осуществления число клеток, которые воспалены у субъекта, по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% ниже после введения полипептида или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с числом клеток, которые воспалены у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления количество ткани или органа, которые воспалены у субъекта, по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или

клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с количеством ткани или органа, которые воспалены у субъекта, до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид НР, или клетки-хозяева, описанные в настоящем документе, способствуют уменьшению воспаления эпителиальных клеток ткани или органа.

Например, эпителиальные клетки представляют собой эпителиальные клетки пищеварительного тракта или его части (например, кишечника).

Без привязки к конкретной теории полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют увеличению продуцирования Т-клеток (таких как регуляторные Т-клетки, которые также могут быть названы Treg) у субъекта. Это увеличение количества Treg может приводить к ослаблению эффектов других эффекторных Т-клеток (также называемых T_{eff}), таких как Th1, Th17 и Th2, которые вызывают воспаление, аутоиммунные и аллергические/атопические состояния. При болезни Крона и язвенном колите нарушен баланс T_{eff}/Treg клеток.

В одном варианте осуществления продуцирование Т-клеток у субъекта увеличивается так, что имеется по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% больше Т-клеток, или более чем на 100% больше Т-клеток после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с количеством Т-клеток у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Целостность кишечного барьера.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для повышения целостности кишечного барьера у субъекта.

Используемый в настоящем документе термин "повышение целостности кишечного барьера" означает уменьшение количеств и/или видов микроорганизмов, которые распространяются из кишечника в другие клетки субъекта, после введения полипептида, или полинуклеотида, или клеток-хозяев, описанных в настоящем документе, по сравнению с количествами и/или видами микроорганизмов, которые распространяются из кишечника в другие клетки субъекта, до введения полипептида, или полинуклеотида, или клеток-хозяев, описанных в настоящем документе.

В одном варианте осуществления количества микроорганизмов, которые распространяются из кишечника в другие клетки субъекта, становятся по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50 ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с количествами микроорганизмов, которые распространяются из кишечника в другие клетки субъекта, до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления имеется по меньшей мере на 5, 10, 15 или 20% меньше видов микроорганизмов, которые распространяются из кишечника в другие клетки субъекта, после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с видами микроорганизмов, которые распространяются из кишечника в другие клетки субъекта, до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Уровни бактерий.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для изменения бактериального состава в ткани или органе для создания более полезной микробиоты. Например, изобретение можно использовать для уменьшения уровня одного или более видов сбразивающих лактозу бактерий (например, *E. coli*) в ткани или органе у субъекта и/или уменьшения уровня одного или более видов не сбразивающих лактозу бактерий в ткани или органе у субъекта.

Используемый в настоящем документе термин "уменьшение уровня одного или более видов сбразивающих лактозу бактерий" означает уменьшение количеств сбразивающих лактозу бактерий в ткани или органе у субъекта после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с количествами сбразивающих лактозу бактерий в ткани или органе у субъекта до введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе.

В одном варианте осуществления количества сбразивающих лактозу бактерий в ткани или органе у субъекта являются по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с количествами

сбраживающих лактозу бактерий в ткани или органе у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Примеры сбраживающих лактозу бактерий включают *E. coli*, *Enterobacter* и *Klebsiella*.

Используемый в настоящем документе термин "уменьшение уровня одного или более видов не сбраживающих лактозу бактерий" означает уменьшение количеств не сбраживающих лактозу бактерий в ткани или органе у субъекта после введения полипептида, или полинуклеотида, или клеток-хозяев по сравнению с количествами не сбраживающих лактозу бактерий в ткани или органе у субъекта до введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе.

В одном варианте осуществления количества не сбраживающих лактозу бактерий в ткани или органе у субъекта являются по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с количествами не сбраживающих лактозу бактерий в ткани или органе у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Примеры не сбраживающих лактозу бактерий включают *Salmonella*, виды *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Shigella*.

В одном варианте осуществления ткань или орган выбирают из группы, состоящей из брыжеечных лимфатических узлов, печени, поджелудочной железы, селезенки, а также их сочетаний.

Регуляция аппетита и/или массы тела.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую указанный полипептид, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для регуляции аппетита (например, потребления пищи) у субъекта (например, субъекта с IBD).

Используемый в настоящем документе термин "регулировать аппетит" или "регуляция аппетита" означает способность модулировать (например, увеличивать или уменьшать) желание субъекта потреблять пищу.

В одном варианте осуществления термин "регулировать" или "регуляция" означает увеличение аппетита (например, потребления пищи). В альтернативном варианте осуществления термин "регулировать" или "регуляция" означает уменьшение аппетита (например, потребления пищи).

Например, полипептид, или полинуклеотид, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют поддержанию или стимуляции аппетита у субъекта.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую указанный полипептид, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для регуляции массы тела субъекта (например, субъекта с IBD).

В одном варианте осуществления термин "регулировать" или "регуляция" означает увеличение массы тела. В альтернативном варианте осуществления термин "регулировать" или "регуляция" означает уменьшение массы тела.

Например, полипептид, или полинуклеотид, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют поддержанию массы тела субъекта или увеличению массы тела субъекта.

Без привязки к конкретной теории полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, оказывают стимулирующий эффект на аппетит субъекта за счет понижающей регуляции экспрессии генов, связанных с подавлением аппетита (например, генов, кодирующих гормоны сытости). *Agt*, *Cartpt*, *Cck*, *Sxcl12* и *Gcg* являются примерами генов, связанных с регуляцией аппетита, и понижающая регуляция одного или более из этих генов связана с подавлением аппетита.

Холицистокинин (*Cck*) и глюкагон (*Gcg*) являются примерами гормонов сытости.

В одном аспекте полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, стимулируют аппетит у субъекта таким образом, что субъект потребляет по меньшей мере на 5, 10 или 15% больше пищи после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с субъектом до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту. Дополнительно или альтернативно, полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, стимулируют аппетит у субъекта таким образом, что через 1 месяц после первого введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, масса тела субъекта становится по меньшей мере на 2, 5 или 10% больше по сравнению с массой тела субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяина, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют снижению уровня холицистокинина (Cck) и/или глюкагона (Gcg) в крови у субъекта.

В одном аспекте полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют снижению уровня холицистокинина (Cck) и/или глюкагона (Gcg) в крови у субъекта по меньшей мере на 5, 10, 15 или 20% после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с их уровнем у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, вызывают понижающую регуляцию экспрессии гена, кодирующего холицистокинин (Cck), и/или экспрессии гена, кодирующего глюкагон (Gcg), в клетке или клетках у субъекта.

В одном аспекте полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют снижению экспрессии гена, кодирующего холицистокинин (Cck), так, что уровень экспрессии (например, уровень мРНК) становится по меньшей мере на 5, 10, 15 или 20% ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с уровнем экспрессии у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном аспекте полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют снижению экспрессии гена, кодирующего глюкагон (Gcg), так, что уровень экспрессии (например, уровень мРНК) становится по меньшей мере на 5, 10, 15 или 20% ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с уровнем экспрессии у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Поддержание длины части кишечника.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для поддержания длины части кишечника (например, толстого кишечника и/или тонкого кишечника) у субъекта.

Примеры секций (т.е. частей) кишечника включают тонкий кишечник (например, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку) и/или толстый кишечник (например, слепую кишку, восходящий отдел, поперечный отдел, нисходящий отдел и сигмовидный отдел толстого кишечника).

Используемый в настоящем документе термин "поддержание длины" означает, что длина части кишечника не меняется или меняется незначительно после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с длиной части кишечника до введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе.

В одном варианте осуществления полипептид, или полинуклеотидная последовательность, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, предотвращают уменьшение длины толстого кишечника. Дополнительно или альтернативно, полипептид, или полинуклеотидная последовательность, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, предотвращают увеличение длины тонкого кишечника.

В одном варианте осуществления незначительное изменение длины толстого кишечника у субъекта представляет собой уменьшение длины менее чем на 5, 2 или 1% после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с длиной толстого кишечника у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления незначительное изменение длины тонкого кишечника у субъекта представляет собой увеличение длины менее чем на 1, 2, 5, 7 или 10% после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с длиной тонкого кишечника у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Разрыв кишечника.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для уменьшения разрыва кишечника (например, толстого кишечника) у субъекта (например, субъекта с IBD).

Используемый в настоящем документе термин "разрыв кишечника у субъекта" означает нарушение целостности эпителия слизистой оболочки, и/или изменение количества бокаловидных клеток в эпите-

лии, и/или изменение количества иммунных клеток, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки кишечника.

В одном варианте осуществления полипептид, или полинуклеотидная последовательность, или клетка-хозяин по изобретению уменьшают или предотвращают нарушение целостности эпителия слизистой оболочки, и/или уменьшают или предотвращают сокращение количества бокаловидных клеток в эпителии, и/или уменьшают или предотвращают инфильтрацию иммунных клеток в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника.

В одном варианте осуществления уменьшение нарушения целостности эпителия слизистой оболочки представляет собой уменьшение по меньшей мере на 5, 10, 15 или 20% количества бактерий, выходящих из просвета кишечника в клетки кишечника, после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с количеством бактерий, выходящих из просвета кишечника в клетки кишечника, у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления увеличение количества бокаловидных клеток в эпителии представляет собой увеличение по меньшей мере на 2, 5, 10, 15 или 20% количества бокаловидных клеток в эпителии у субъекта после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с количеством бокаловидных клеток в эпителии у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления уменьшение инфильтрации иммунных клеток в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника является таким, что за определенный период времени (например, 24 ч) имеет место уменьшение по меньшей мере на 5, 10, 15, 20 или 30% количества иммунных клеток (например, Т-клеток), проникающих в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника, после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с количеством иммунных клеток (например, Т-клеток), проникающих в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника клетки, у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Провоспалительные гены и гены, влияющие на целостность барьера.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для регуляции экспрессии одного или более провоспалительных генов, и/или противовоспалительных генов, и/или одного или более генов, влияющих на целостность барьера в клетке или клетках у субъекта.

В одном варианте осуществления термин "регуляция" означает повышающую регуляцию экспрессии одного или более провоспалительных генов или противовоспалительных генов. В альтернативном варианте осуществления термин "регуляция" означает понижающую регуляцию экспрессии одного или более провоспалительных генов или противовоспалительных генов.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют понижающей регуляции экспрессии одного или более провоспалительных генов в клетке или клетках у субъекта.

Используемый в настоящем документе термин "провоспалительный ген" означает ген, который при его экспрессии стимулирует воспаление. Примеры провоспалительных генов включают гены, кодирующие, но без ограничения, IL1- β , IL4, IL5, IL6, IL8, IL12, IL13, IL17, IL21, IL22, IL23, IL27, IFN γ , CCL2, CCL3, CCL5, CCL20, CXCL5, CXCL10, CXCL12, CXCL13 и TNF- α .

В одном варианте осуществления провоспалительный ген выбирают из группы, состоящей из IL6, CXCL10 и TNF- α .

В одном варианте осуществления уровень экспрессии (например, уровень мРНК) одного или более провоспалительных генов снижается (т.е. имеет место понижающая регуляция) так, что уровень становится по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с уровнем у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Используемый в настоящем документе термин "гены, влияющие на целостность барьера" означает ген, который при его экспрессии играет роль в функции барьера кишечника, такой как восстановление барьера и предотвращение проникновения микроорганизмов за барьер. Примеры генов, влияющих на целостность барьера, включают гены, кодирующие Retnlg|Retnlb, Si, Defa24, Hsd11b2, Hsd17b2 и Nr1d1|Thra.

В одном варианте осуществления термин "регуляция" означает повышающую регуляцию экспрессии одного или более генов, влияющих на целостность барьера. В альтернативном варианте осуществления термин "регуляция" означает понижающую регуляцию экспрессии одного или более генов, влияющих на целостность барьера.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют повышающей регуляции экспрессии генов, влияющих на целостность барьера, в клетке или клетках у субъекта.

В одном варианте осуществления ген, влияющий на целостность барьера, выбирают из группы, состоящей из Retnlг|Retnlb, Si, Defa24, Hsd11b2, Hsd17b2 и Nr1d1|Thra.

В одном варианте осуществления уровень экспрессии (например, уровень мРНК) одного или более генов, влияющих на целостность барьера, повышается (т.е. имеет место повышающая регуляция) так, что уровень становится по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% выше после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с уровнем у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид НР, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют повышающей регуляции экспрессии противовоспалительных генов.

Регуляция экспрессии генов.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для регуляции экспрессии в клетке или клетках у субъекта (например, субъекта с IBD) одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из гена белка 3-β из регенерирующих островков (Reg3b), гена резистинподобного γ/резистинподобного β белка (Retnlг|Retnlb), гена сахаразы-изомальтазы (α-глюкозидазы) (Si), гена дефензина-α 24 (Defa24), гена 11-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2), гена 17-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2), гена резистинподобной молекулы-β (RELMb) и гена ядерного рецептора 1D1/α-рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra).

Используемые в настоящем документе термины "Reg", "Reg3" и "Reg3b" являются взаимозаменяемыми.

Используемые в настоящем документе термины "Hsd", "Hsd17b2" или "Hsd17b2" являются взаимозаменяемыми.

В одном варианте осуществления термин "регуляция" означает повышающую регуляцию экспрессии генов. В альтернативном варианте осуществления термин "регуляция" означает понижающую регуляцию экспрессии генов.

Настоящее изобретение полезно для регуляции экспрессии провоспалительных генов и/или генов, влияющих на целостность барьера.

Во избежание сомнений, провоспалительные гены включают гены IL-β, IL4, IL5, IL6, IL8, IL12, IL13, IL17, IL21, IL22, IL23, IL27, IFNα, CCL2, CCL3, CCL5, CCL20, CXCL5, CXCL10, CXCL12, CXCL13 и TNF-α.

Во избежание сомнений, гены, влияющие на целостность барьера, включают гены Retnlг|Retnlb, Si, Defa24, Hsd11b2, Hsd17b2 и Nr1d1|Thra.

В одном варианте осуществления полипептид, или полинуклеотидная последовательность, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют снижению экспрессии одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из гена белка 3-β из регенерирующих островков (Reg3b); гена резистинподобного γ/резистинподобного β белка (Retnlг|Retnlb); гена резистинподобной молекулы-β (RELMb); гена сахаразы-изомальтазы (α-глюкозидазы) (Si) и гена дефензина-α 24 (Defa24). Например, уровень экспрессии (например, уровень мРНК) одного или более генов, выбранных из группы, снижается (т.е. имеет место понижающая регуляция) так, что уровень становится по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с уровнем у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления полипептид, или полинуклеотидная последовательность, или клетка-хозяин, описанные в настоящем документе, способствуют увеличению экспрессии одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из гена 11-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2), гена 17-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2) и гена ядерного рецептора 1D1/α-рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra). Например, уровень экспрессии (например, уровень мРНК) одного или более генов, выбранных из группы, повышается (т.е. имеет место повышающая регуляция) так, что уровень становится по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% выше после введения полипепти-

да, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с уровнем у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Провоспалительные пути.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для уменьшения активации провоспалительных путей в клетке или клетках у субъекта.

Уменьшение активации провоспалительных путей можно определять путем определения воспаления у субъекта.

Воспаление у субъекта можно определять путем определения уровней провоспалительных цитокинов и хемокинов в ткани, сыворотке и/или образцах фекалий у субъекта до и после того, как полипептид, или полинуклеотид, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту. Например, можно контролировать уровни одного или более из следующих: IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, TNF α , IFN γ , CXCL1, CXCL10, CCL20, кальпротектина в сыворотке и фекалиях, SA1009/SA1008 кальцийсвязывающих белков и интерферонов 1 типа, CD-маркеров, таких как CD163, CD14, воспалительных факторов транскрипции, таких как NF- κ B, STAT, и MAPкиназ, с-реактивного белка (CRP), скорости оседания эритроцитов (ESR), белков комплемента, сывороточного альбумина, проводить гистологическую оценку целевых тканей и органов, индексов активности болезней.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для уменьшения активности и/или экспрессии NF- κ B в клетке или клетках (таких как эпителиальные клетки, эпидермальные клетки, нейрональные клетки, клетки печени, селезенки, почки, легкого, сердца и/или поджелудочной железы) у субъекта.

Например, активность NF- κ B уменьшается так, что активность NF- κ B становится по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с уровнем у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Например, уровень экспрессии (например, мРНК) NF- κ B уменьшается (т.е. имеет место понижающая регуляция) так, что уровень становится по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с уровнем у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Пищеварительный тракт.

Части пищеварительного тракта включают рот, пищевод, желудок и кишечник (такой как тонкий кишечник (например, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку) и/или толстый кишечник (например, слепую кишку, восходящий отдел, поперечный отдел, нисходящий отдел и сигмовидный отдел толстого кишечника)).

В настоящем документе термин "толстый кишечник" может быть использован взаимозаменяемо с термином "толстая кишка".

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для улучшения состояния пищеварительного тракта у субъекта.

Используемый в настоящем документе термин "улучшение состояния пищеварительного тракта" означает уменьшение уровня воспаления в пищеварительном тракте или его части и/или улучшение микробиоты кишечника.

В одном варианте осуществления уровень воспаления в пищеварительном тракте становится по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с уровнем у субъекта до того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, используют для улучшения микробиоты кишечника у субъекта.

Используемый в настоящем документе термин "микробиота кишечника" означает микроорганизмы,

которые живут в пищеварительном тракте животных-хозяев. Эти микроорганизмы выполняют самые различные метаболические, структурные, защитные и другие полезные функции.

Используемый в настоящем документе термин "улучшение микробиоты кишечника" означает увеличение количества и/или видов желательных микроорганизмов, присутствующих в кишечнике у субъекта (например, хозяина), и/или увеличение активности указанных желательных микроорганизмов при выполнении их метаболических, структурных, защитных и других полезных функций. Термин "улучшение микробиоты кишечника" также может означать уменьшение количества и/или видов нежелательных микроорганизмов, присутствующих в кишечнике у субъекта (например, хозяина), и/или уменьшение активности указанных нежелательных микроорганизмов при выполнении их метаболических, структурных, защитных и других полезных функций.

Микроорганизмы, присутствие которых желательно в кишечнике хозяина, являются такими микроорганизмами, которые выполняют защитные и полезные функции. Бактерии Firmicutes и/или Bacteroidetes являются примерами желательных микроорганизмов в кишечнике хозяина.

Микроорганизмы, присутствие которых нежелательно в кишечнике хозяина, являются такими микроорганизмами, которые могут препятствовать выполнению метаболических, структурных, защитных и других полезных функций желательными микроорганизмами в кишечнике. Дополнительно или альтернативно, нежелательными микроорганизмами являются такие, которые вызывают, например, воспаление и/или диарею. *E. coli* (ETEC, EPEC, EIEC, EHEC и/или EAEC) является примером нежелательного микроорганизма в кишечнике хозяина.

Например, количества (т.е. уровни) бактерий Firmicutes и/или Bacteroidetes увеличиваются, а количества *E. coli* уменьшаются; такое улучшение микробиоты кишечника может происходить у субъектов с воспалительным заболеванием кишечника (IBD) после того, как полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, ввели субъекту.

В одном варианте осуществления количество желательных микроорганизмов (таких как бактерии Firmicutes и/или Bacteroidetes), присутствующих в кишечнике у субъекта (например, хозяина), увеличивается так, что количество микроорганизмов становится по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% больше или более чем на 100% больше после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с уровнем у субъекта до того, как полипептид, или полинуклеотид, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту. Дополнительно или альтернативно, число видов желательных микроорганизмов (таких как бактерии Clostridium группы XIVa), присутствующих в кишечнике у субъекта (например, хозяина), увеличивается так, что становится по меньшей мере на 2, 5, 10 или 15% больше видов микроорганизмов после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с видами микроорганизмов у субъекта до того, как полипептид, или полинуклеотид, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

В одном варианте осуществления белок по изобретению приводит к изменению бактериального состава в кишечнике у субъекта для создания полезной микробиоты. Например, количество нежелательных микроорганизмов (таких как *E. coli* (ETEC, EPEC, EIEC, EHEC и/или EAEC)), присутствующих в кишечнике у субъекта (например, хозяина), уменьшается так, что количество микроорганизмов становится по меньшей мере на 10, 20, 30, 40 или 50% ниже после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с уровнем у субъекта до того, как полипептид, или полинуклеотид, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту. Дополнительно или альтернативно, число видов нежелательных микроорганизмов (таких как *E. coli*), присутствующих в кишечнике у субъекта (например, хозяина), уменьшается так, что становится по меньшей мере на 1, 2, 5, или 10% меньше видов нежелательных микроорганизмов после введения полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, по сравнению с видами микроорганизмов у субъекта до того, как полипептид, или полинуклеотид, или клетку-хозяин, описанные в настоящем документе, вводят субъекту.

Инкапсуляция.

В одном варианте осуществления полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид НР, или клетка-хозяин, содержащая указанную полинуклеотидную последовательность, или клетка-хозяин, содержащая экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, являются инкапсулированными.

В следующем варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяина, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяина, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, является инкапсулированной.

В другом варианте осуществления питательная добавка, содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указан-

ную полинуклеотидную последовательность, кодирующую указанный полипептид, является инкапсулированной.

В следующем варианте осуществления кормовой продукт, пищевой продукт, биологически активная пищевая добавка или пищевая добавка, описанные в настоящем документе, являются инкапсулированными.

Используемый в настоящем документе термин "инкапсуляция" означает средство защиты полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, от несовместимой среды путем физического разделения таким образом, что их можно доставлять в целевой участок (например, кишечник) без деградации или существенной деградации с тем, чтобы полипептид, или полинуклеотид, или клетка-хозяин могли проявлять свой эффект в целевом участке. Примером является капсула с энтеросолюбильным покрытием или энтеросолюбильная капсула.

Даже если целью инкапсуляции является изоляция полипептида, или полинуклеотида, или клетки-хозяина от окружающей их среды, защитное покрытие или оболочка должны разрываться во время оказания желательного действия. Разрыв защитного покрытия или оболочки, как правило, происходит в результате действия химических и физических факторов, таких как давление, атака ферментов, химическая реакция и физический распад.

Например, инкапсуляция является гарантией того, что полипептид, или полинуклеотид, или клетка-хозяин могут быть проглочены с тем, чтобы полипептид, или полинуклеотид, или клетка-хозяин могли быть доставлены в целевой участок (например, кишечник) в количестве, которое эффективно для оказания воздействия в целевом участке.

Фармацевтическая композиция.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит полипептид НР или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, и, необязательно, фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель или разбавитель.

Фармацевтическая композиция может быть любой фармацевтической композицией. В одном аспекте фармацевтическая композиция предназначена для перорального, энтерального или ректального введения. Например, композиция может быть съедобной композицией. "Съедобным" считают материал, который одобрен для приема внутрь человеком или животным.

Фармацевтические композиции могут быть предназначены для применения людьми и животными в медицинской и ветеринарной практике.

Примеры подходящих эксципиентов для различных форм фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, можно найти в "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2-е изд., (1994), под редакцией A. Wade и P.J. Weller.

Приемлемые носители или разбавители для терапевтического применения хорошо известны в фармацевтической области и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (под редакцией A.R. Gennaro, 1985).

Примеры подходящих носителей включают лактозу, крахмал, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п.

Примеры подходящих разбавителей включают одно или более из воды, этанола, глицерина, пропиленгликоля и глицерина, а также их сочетания.

Фармацевтический носитель, эксципиент или разбавитель можно выбирать на основании намеченного пути введения и стандартной фармацевтической практики. Фармацевтические композиции могут содержать в качестве или помимо носителя, эксципиента или разбавителя любое подходящее связывающее вещество(а), смазывающее средство(а), суспендирующее средство(а), покрывающее средство(а), солубилизирующее средство(а).

Примеры подходящих связывающих веществ включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза, безводная лактоза, свободно сыпучая лактоза, β -лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу и полиэтиленгликоль.

Примеры подходящих смазывающих средств включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п.

В фармацевтическую композицию можно включать консерванты, стабилизаторы, красители и даже вкусовые добавки. Примеры консервантов включают бензоат натрия, сорбиновую кислоту и сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты. Также можно использовать антиоксиданты и суспендирующие средства.

В одном аспекте полипептид, или полинуклеотидная последовательность, или клетка-хозяин в фармацевтической композиции являются инкапсулированными.

В другом аспекте полипептид в фармацевтической композиции представляет собой рекомбинантный полипептид.

В следующем аспекте полинуклеотидная последовательность в фармацевтической композиции ко-

дирует рекомбинантный полипептид.

В другом аспекте клетка-хозяин в фармацевтической композиции продуцирует или способна продуцировать рекомбинантный полипептид.

В следующем аспекте экспрессионный вектор содержит указанную полинуклеотидную последовательность в фармацевтической композиции.

Фармацевтический препарат может быть в форме раствора или в твердой форме в зависимости от применения, и/или способа нанесения, и/или способа введения.

Используемый в настоящем документе термин "лекарственное средство" охватывает лекарственные средства, используемые как для людей, так и для животных, в медицинской и ветеринарной практике. Кроме того, используемый в настоящем документе термин "лекарственное средство" означает любое вещество, которое обеспечивает терапевтический и/или полезный эффект. Используемый в настоящем документе термин "лекарственное средство" не обязательно ограничен веществами, для которых необходимо разрешение на продажу, но также может включать вещества, которые могут быть использованы в косметике, нутрицевтиках, пищевых продуктах (включая, например, корма и напитки), пробиотических культурах, питательных добавках и натуральных лечебных средствах. Кроме того, используемый в настоящем документе термин "лекарственное средство" охватывает продукты, предназначенные для включения в корма для животных, например корма для сельскохозяйственных животных и/или корма для домашних животных.

Питательные добавки.

Приемлемые для питания носители, разбавители и эксципиенты включают те, которые подходят для употребления людьми и животными и которые стандартно используют в пищевой промышленности. Типичные приемлемые для питания носители, разбавители и эксципиенты известны специалистам в данной области.

В одном варианте осуществления питательная добавка содержит полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, и приемлемый для питания эксципиент, носитель или разбавитель.

В одном примере полипептид, или полинуклеотидная последовательность, или клетка-хозяин в питательной добавке являются инкапсулированными.

В другом примере полипептид в питательной добавке представляет собой рекомбинантный полипептид.

В следующем аспекте полинуклеотидная последовательность в питательной добавке кодирует рекомбинантный полипептид.

В другом аспекте клетка-хозяин в питательной добавке продуцирует или способна продуцировать рекомбинантный полипептид.

В следующем аспекте полинуклеотид в питательной добавке содержится в экспрессионном векторе. Кормовые продукты/продукты.

Следующий аспект изобретения относится к кормовым продуктам, пищевым продуктам, биологически активным пищевым добавкам и пищевым добавкам, содержащим полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяин, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяин, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность.

Используемые в настоящем документе термины "кормовой продукт", "пищевой продукт", "пищевая добавка" и "биологически активная пищевая добавка" охватывают все предназначенные для потребления продукты, которые могут быть твердыми, желеобразными или жидкими.

Термин "пищевой продукт" используется в широком смысле и включает пищевые продукты для людей, а также пищевые продукты для животных (т.е. корм). В одном аспекте пищевой продукт предназначен для потребления человеком. Примеры пищевых продуктов включают молочные продукты (такие как молоко, сыр, напитки, содержащие белок молочной сыворотки, молочные напитки, молочнокислые напитки, йогурт, питьевой йогурт), хлебобулочные изделия, напитки и порошковые напитки.

"Кормовой продукт", "пищевой продукт", "пищевая добавка" и "биологически активная пищевая добавка" могут находиться в форме раствора или быть твердыми в зависимости от применения, и/или способа нанесения, и/или способа введения.

Используемый в настоящем документе термин "биологически активная пищевая добавка" включает препарат, который добавлен или может быть добавлен в пищевой продукт или кормовой продукт в качестве питательной добавки. Используемый в настоящем документе термин "биологически активная пищевая добавка" также относится к препаратам, которые могут быть использованы в небольших количествах в самых разнообразных продуктах, которые требуют желирования, текстурирования, стабилизации, суспендирования, пленкообразования и структурирования, сохранения сочности и улучшения вкуса без добавления вязкости.

Соответствующие пищевые продукты могут включать, например, функциональные пищевые про-

Соответственно, функциональные пищевые продукты представляют собой обычные пищевые продукты, которые имеют компоненты или ингредиенты (такие как те, которые описаны в настоящем документе) в их составе, придающие пищевому продукту конкретное функциональное, например лечебное или физиологическое, преимущество, кроме чисто питательной ценности.

В одном аспекте кормовой продукт, пищевой продукт, биологически активная пищевая добавка или пищевая добавка по настоящему изобретению предназначены для людей, домашних животных или сельскохозяйственных животных, таких как моногастрические животные. Кормовой продукт, пищевой продукт, биологически активная пищевая добавка или пищевая добавка могут быть предназначены для животных, выбранных из группы, состоящей из собак, кошек, свиней, лошадей или домашней птицы. В следующем варианте осуществления пищевой продукт, биологически активная пищевая добавка или пищевая добавка предназначена для взрослых особей, в частности взрослых людей.

Кормовые продукты, пищевые продукты, биологически активные пищевые добавки или пищевые добавки по настоящему изобретению могут представлять собой или могут быть добавлены в биологически активные добавки, также называемые в настоящем документе диетическими или питательными добавками, или пищевыми добавками.

Кормовые продукты, пищевые продукты, биологически активные пищевые добавки или пищевые добавки по настоящему изобретению также могут быть использованы в кормах для животных (например, в кормах для свиней), особенно в ранний период отлучения от матери и период роста и откармливания. Ожидается, что кормовые продукты, пищевые продукты, биологически активные пищевые добавки или пищевые добавки будут способствовать усилению иммунитета, уменьшению и предотвращению инфекционных заболеваний, созданию более полезного состава микробиоты, а также увеличению роста и производительности животных, например, за счет повышения эффективности усвоения пищи.

В одном варианте осуществления кормовой продукт, пищевой продукт, биологически активная пищевая добавка или пищевая добавка являются инкапсулированными.

В одном варианте осуществления полипептид в кормовом продукте, пищевом продукте, биологически активной пищевой добавке или пищевой добавке представляет собой рекомбинантный полипептид.

В одном примере полинуклеотид в кормовом продукте, пищевом продукте, биологически активной пищевой добавке или пищевой добавке содержится в экспрессионном векторе.

Фармацевтические композиции, питательные добавки, кормовые продукты, пищевые продукты, биологически активные пищевые добавки или пищевые добавки по настоящему изобретению могут быть приспособлены для перорального, ректального, вагинального, парентерального, внутримышечного, внутрибрюшинного, внутриартериального, интратекального, внутрибронхиального, подкожного, внутрикожного, внутривенного, назального, трансбуккального или подъязычного путей введения.

В одном аспекте фармацевтические композиции, питательные добавки, кормовые продукты, пищевые продукты, биологические активные пищевые добавки или пищевые добавки по настоящему изобретению приспособлены для перорального, ректального, вагинального, парентерального, назального, трансбуккального или подъязычного путей введения.

В следующем аспекте фармацевтические композиции, питательные добавки, кормовые продукты, пищевые продукты, биологически активные пищевые добавки или пищевые добавки по настоящему изобретению приспособлены для перорального введения.

- 28 -

гелевые капсулы, капли и капсулы.

Другие формы для введения включают растворы или эмульсии, которые можно вводить внутривенно, внутриартериально, интратекально, подкожно, внутривоочно, внутривбрюшинно или внутримышечно, и которые готовят из стерильных или стерилизуемых растворов. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут иметь форму суппозиториев, пессариев, суспензий, эмульсий, лосьонов, мазей, кремов, гелей, аэрозолей, растворов или присыпок.

Альтернативным способом чрескожного введения является введение при помощи кожного пластыря. Например, активный ингредиент может быть включен в крем, состоящий из водной эмульсии полиэтиленгликолей или вазелинового масла. В другом примере активный ингредиент также может быть включен в мазь, имеющую основу из белого воска или белого мягкого парафина с такими стабилизаторами и консервантами, которые могут потребоваться.

Фармацевтические композиции, питательные добавки, кормовые продукты, пищевые продукты, биологически активные пищевые добавки или пищевые добавки могут быть сформулированы в стандартной лекарственной форме, т.е. в форме отдельных порций, содержащих стандартную дозу, либо несколько стандартных доз или часть стандартной дозы.

Дозировка.

Рядовой специалист в данной области может с легкостью и без излишнего экспериментирования определять соответствующую дозу полипептида НР, или полинуклеотидной последовательности, или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, для введения субъекту. Как правило, врач определяет фактическую дозу, которая наилучшим образом подойдет для конкретного пациента, и она будет зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого бактериального штамма, метаболическую стабильность и продолжительность действия данного штамма, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выведения, сочетание лекарственных средств, степень тяжести конкретного состояния у индивидуума, получающего лечение. Дозы, раскрытые в настоящем документе, являются иллюстративными для усредненного случая. Безусловно, могут иметь место конкретные обстоятельства, когда следует использовать более высокие или низкие дозы, и такие дозы входят в объем данного изобретения.

Сочетания.

В одном аспекте полипептид НР, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяина, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяина, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, вводят в сочетании с одним или более другими активными средствами. В таких случаях полипептид НР или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид НР, или клетку-хозяина, содержащую указанную полинуклеотидную последовательность, или клетку-хозяина, содержащую экспрессионный вектор, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, можно вводить подряд, одновременно или последовательно с одним или более другими активными средствами.

Например, по меньшей мере два из полипептида НР, полинуклеотидной последовательности и клетки-хозяина, описанных в настоящем документе, вводят субъекту.

Например, один вид клетки-хозяина по настоящему изобретению (например, *L. lactis*, трансформированные полинуклеотидной последовательностью, кодирующей НР) можно комбинировать с другим видом клетки-хозяина по настоящему изобретению (например, *Lactobacillus* spp., трансформированными полинуклеотидной последовательностью, кодирующей НР).

В другом примере один вид клетки-хозяина по настоящему изобретению (например, *L. lactis*, трансформированные полинуклеотидной последовательностью, кодирующей НР) можно комбинировать с другим микроорганизмом, таким как *Bacteroides* spp. (например, *Bacteroides thetaiotaomicron*), *Lactococcus* spp. (например, *L. lactis*), *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Streptococcus* spp. (например, *Streptococcus thermophilus*).

Полинуклеотидная последовательность.

В объем настоящего изобретения входят полинуклеотидные последовательности, кодирующие полипептиды НР.

Используемый в настоящем документе термин "нуклеотидная последовательность" означает олигонуклеотидную последовательность или полинуклеотидную последовательность, а также ее варианты, гомологи, фрагменты и производные (например, ее части). Нуклеотидная последовательность может быть геномного, или синтетического, или рекомбинантного происхождения, может быть двухцепочечной или одноцепочечной, представлять собой или смысловую, или антисмысловую цепь.

Термин "нуклеотидная последовательность" в настоящем описании включает геномную ДНК, кДНК, синтетическую ДНК и РНК. В одном варианте осуществления он означает последовательность кДНК.

В одном варианте осуществления нуклеотидная последовательность, о которой идет речь, и которая как таковая входит в объем настоящего изобретения, не включает природную нуклеотидную последовательность, находящуюся в ее естественном окружении и связанную с ее естественным образом ассоциированной последовательностью(ями), которая/которые также находятся в ее/их естественном окружении.

В настоящем документе для удобства данный вариант осуществления называют "неприродная нуклеотидная последовательность". В этом отношении термин "природная нуклеотидная последовательность" означает целую нуклеотидную последовательность, которая находится в ее естественном окружении и функционально связана с целым промотором, с которым она связана естественным образом, и который также находится в его естественном окружении. Однако аминокислотная последовательность, входящая в объем настоящего изобретения, может быть выделена и/или очищена после экспрессии нуклеотидной последовательности в естественном для нее организме. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность, входящая в объем настоящего изобретения, может быть экспрессирована с нуклеотидной последовательности в естественном для нее организме, но при этом нуклеотидная последовательность не находится под контролем промотора, с которым она естественным образом связана в организме.

Как правило, нуклеотидная последовательность, входящая в объем настоящего изобретения, получена методами рекомбинантной ДНК (т.е. представляет собой рекомбинантную ДНК). Однако в альтернативном варианте осуществления изобретения нуклеотидная последовательность может быть синтезирована, полностью или частично, с использованием химических методов, хорошо известных в данной области (см. Caruthers M.H. et al., (1980) *Nuc Acids Res Symp Ser* 215-23 и Horn T. et al., (1980) *Nuc Acids Res Symp Ser* 225-232).

Полинуклеотид, входящий в объем настоящего изобретения, можно использовать в сочетании с другими полинуклеотидными последовательностями. Таким образом, настоящее изобретение также охватывает сочетание полинуклеотидных последовательностей в случае, когда сочетание включает полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР, и другую полинуклеотидную последовательность, которая может представлять собой другую полинуклеотидную последовательность, кодирующую НР.

Получение нуклеотидной последовательности.

Нуклеотидная последовательность, кодирующая любой пептид по настоящему изобретению, может быть идентифицирована, и/или выделена, и/или очищена из любой клетки или организма, продуцирующих указанный пептид. В данной области хорошо известны различные способы для идентификации, и/или выделения, и/или очистки нуклеотидных последовательностей. В качестве примера после того как соответствующая последовательность была идентифицирована, и/или выделена, и/или очищена, можно использовать методы амплификации ДНК для получения большего количества последовательности.

В качестве другого примера можно конструировать библиотеку геномной ДНК и/или кДНК с использованием хромосомной ДНК или матричной РНК из организма, продуцирующего пептид. Если известна аминокислотная последовательность, можно синтезировать меченые олигонуклеотидные зонды и использовать их для идентификации клонов из геномной библиотеки, полученной из организма. Альтернативно, для идентификации клонов можно использовать меченый олигонуклеотидный зонд, содержащий последовательности, гомологичные аналогичному известному гену. В последнем случае используют условия гибридизации и промывания пониженной строгости.

Альтернативно, клоны, содержащие пептиды по настоящему изобретению, можно идентифицировать путем вставки фрагментов геномной ДНК в экспрессионный вектор, такой как плазида, трансформации бактерий полученной библиотекой геномной ДНК, с последующим высеванием трансформированных бактерий на пластины агар, содержащего субстрат для пептида, что позволяет идентифицировать клоны, экспрессирующие пептид.

В качестве другой альтернативы нуклеотидную последовательность, кодирующую пептид, можно получать путем синтеза, используя разработанные стандартные методы, например фосфорамидитный метод, описанный в Beucage S.L. et al., (1981) *Tetrahedron Letters* 22, p. 1859-1869, или метод, описанный в Matthes et al., (1984) *EMBO J.* 3, p. 801-805. В фосфорамидитном методе олигонуклеотиды синтезируют, например, на автоматическом синтезаторе ДНК, очищают, проводят отжиг, лигируют и клонируют в соответствующие векторы.

Нуклеотидная последовательность может быть смешанного геномного и синтетического происхождения, смешанного синтетического и кДНК происхождения или смешанного геномного и кДНК происхождения и быть получена путем лигирования фрагментов синтетического, геномного или кДНК происхождения (в зависимости от ситуации) стандартными методами. Все лигированные фрагменты соответствуют разным частям целой нуклеотидной последовательности. Последовательность ДНК также можно получать полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с использованием специфических праймеров, например, как описано в US 4683202 или в Saiki R.K. et al., (*Science* (1988) 239, pp. 487-491).

Аминокислотные последовательности.

В объем настоящего изобретения также входят полипептиды НР, описанные в настоящем документе.

Аминокислотная последовательность может быть получена/выделена из подходящего источника, или может быть получена методом синтеза, или может быть получена методами рекомбинантной ДНК.

Полипептид по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с другими пептидами. Таким образом, настоящее изобретение также охватывает сочетание пептидов в случае, когда сочетание включает полипептид НР и другой пептид, который может представлять собой другой полипептид НР.

Аминокислотная последовательность, о которой идет речь, и которая как таковая входит в объем

настоящего изобретения, не является природным пептидом. В этом отношении термин "природный пептид" означает целый пептид, который находится в его естественном окружении и экспрессирован с его природной нуклеотидной последовательности.

Рекомбинантный полипептид.

В одном аспекте полипептидная последовательность, используемая по настоящему изобретению, представляет собой рекомбинантную последовательность, т.е. последовательность, которая получена методами рекомбинантной ДНК (например, путем экспрессии полипептида с использованием клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, кодирующий полипептид).

Данные методы рекомбинантной ДНК находятся в пределах компетенции специалиста в данной области. Такие методы описаны в литературе, например в J. Sambrook, E.F. Fritsch, and T. Maniatis, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, второе издание, книги 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Слитые белки.

Полипептидную последовательность, используемую по настоящему изобретению, можно получать в виде слитого белка, например, с целью облегчения экстрагирования и очистки. Примеры партнеров в слитом белке включают глутатион-S-трансферазу (GST), 6×His, GAL4 (домены связывания ДНК и/или активации транскрипции) и β-галактозидазу. Также может быть удобно включать сайт протеолитического расщепления между партнером в слитом белке и интересующей белковой последовательностью для создания возможности удаления последовательностей слитого белка.

Как правило, слитый белок не препятствует активности белковой последовательности.

Обзор систем экспрессии слитых генов в *E. coli* приведен в Curt Opin Biotechnol (1995) 6(5): 501-6.

В другом варианте осуществления изобретения полинуклеотидная последовательность может быть лигирована с гетерологичной последовательностью для кодирования слитого белка. Например, для скрининга пептидных библиотек на средства, способные влиять на активность молекулы, может быть полезным создание химерной молекулы, экспрессирующей гетерологичный эпитоп, узнаваемый коммерчески доступным антителом.

Идентичность последовательностей или гомология последовательностей.

В настоящем документе термины "полипептид", "полипептидная последовательность", "пептид", "белок" и "аминокислотная последовательность" используют взаимозаменяемо.

В настоящем документе термины "полинуклеотидная последовательность" и "нуклеотидная последовательность" используют взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение также относится к применению последовательностей, имеющих некоторую степень идентичности последовательностей или гомологии последовательностей с аминокислотной последовательностью(ми) полипептида, описанного в настоящем документе (например, вариантов, гомологов и производных), или с любой нуклеотидной последовательностью, кодирующей такой полипептид (далее в настоящем документе называемых "гомологичной последовательностью(ми)"). В настоящем документе термин "гомолог" означает структурную единицу, имеющую определенную гомологию с изучаемыми аминокислотными последовательностями и изучаемыми нуклеотидными последовательностями. В настоящем документе термин "гомология" может быть приравнен к термину "идентичность".

В контексте настоящего изобретения считается, что гомологичная последовательность содержит аминокислотную или нуклеотидную последовательность, которая может быть по меньшей мере на 50, 60, 70, 75, 80, 85 или 90% идентичной, в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере на 95, 96, 97, 98 или 99% идентичной изучаемой последовательности. Хотя гомологию также можно определять на основании сходства (т.е. аминокислотные остатки, имеющие сходные химические свойства/функции), в контексте настоящего изобретения гомологию предпочтительно определять на основании идентичности последовательностей.

В некоторых вариантах осуществления считается, что гомологичная последовательность содержит аминокислотную последовательность или нуклеотидную последовательность, которая имеет одно или несколько добавлений, делеций и/или замен по сравнению с изучаемой последовательностью.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению белка, аминокислотная последовательность которого представлена в настоящем документе, или белка, полученного из данного (исходного) белка путем замены, делеции или добавления одной или нескольких аминокислот, например 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 аминокислот, или более аминокислот, например, 10 или более 10 аминокислот, в аминокислотной последовательности исходного белка и имеющего активность исходного белка.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению нуклеотидной последовательности (или гена), кодирующей белок, аминокислотная последовательность которого представлена в настоящем документе, или кодирующей белок, полученный из данного (исходного) белка путем замены, делеции или добавления одной или нескольких аминокислот, например 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 аминокислот, или более аминокислот, например 10 или более 10 аминокислот, в аминокислотной последовательности исходного белка и имеющий активность исходного белка.

В контексте настоящего изобретения считается, что гомологичная последовательность содержит

нуклеотидную последовательность, которая может быть по меньшей мере на 50, 60, 70, 75, 80, 85 или 90% идентичной, в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере на 95, 96, 97, 98 или 99% идентичной нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид, описанный в настоящем документе (изучаемой последовательности). Как правило, гомолог содержит такие же или эквивалентные последовательности, кодирующие домен(ы) и так далее, что и изучаемая последовательность. Хотя гомологию также можно определять на основании сходства (т.е. аминокислотные остатки, имеющие сходные химические свойства/функции), в контексте настоящего изобретения гомологию предпочтительно определять на основании идентичности последовательностей.

Гомологичная аминокислотная последовательность и/или нуклеотидная последовательность может составлять и/или кодировать полипептид, функциональная активность пептида у которого сохранена и/или повышена.

В некоторых аспектах аминокислотная последовательность, описанная в настоящем документе, имеет по меньшей мере 50, 60, 70, 75, 80, 85 или 90% идентичности, в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности с изучаемой последовательностью.

В некоторых аспектах нуклеотидная последовательность, описанная в настоящем документе, имеет по меньшей мере 50, 60, 70, 75, 80, 85 или 90% идентичности, в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности с изучаемой последовательностью.

Сравнения для выявления гомологии можно проводить визуально или чаще с использованием доступных программ сравнения последовательностей. Эти коммерчески доступные компьютерные программы позволяют рассчитывать % гомологии между двумя или более последовательностями.

% гомологии можно рассчитывать для непрерывных последовательностей, т.е. одну последовательность выравнивают с другой последовательностью и каждую аминокислоту в одной последовательности напрямую сравнивают с соответствующей аминокислотой в другой последовательности, по одному остатку за раз. Это называют выравниванием "без разрывов". Как правило, такие выравнивания "без разрывов" выполняют только для последовательностей с относительно небольшим числом остатков.

Хотя это очень простой и унифицированный метод, в нем не учитывается, например, что в паре последовательностей, во всем остальном идентичных, одна вставка или делеция приведет к тому, что следующие аминокислотные остатки уже не будут выравниваться, что потенциально приведет к сильному уменьшению % гомологии при выполнении глобального выравнивания. Вследствие этого, большинство методов сравнения последовательностей разработаны для создания оптимальных выравниваний, в которых учтены возможные вставки и делеции без чрезмерного занижения общего показателя гомологии. Это достигается за счет вставки "разрывов" в выравниваемые последовательности в попытке максимально увеличить локальную гомологию.

Однако в этих более сложных методах предусмотрены "штрафы за внесение разрыва" для каждого разрыва, который возникает при выравнивании, так что в случае одинакового количества идентичных аминокислот выравниваемая последовательность с наименьшим возможным числом разрывов, что отражает более высокую степень родства между двумя сравниваемыми последовательностями, будет иметь более высокий балл, чем последовательность со множеством разрывов. Как правило, используют систему "аффинных штрафов", в которой назначаются достаточно высокие штрафы за внесение разрыва и меньшие штрафы за каждый последующий остаток в разрыве. Это является наиболее часто используемой системой назначения штрафов за разрывы. Высокие штрафы за разрывы, безусловно, будут приводить к оптимизированным выравниваниям с меньшим числом разрывов. Большинство программ выравнивания допускают изменение штрафов за разрывы. Как правило, когда такие программы используют для сравнения последовательностей, используют параметры по умолчанию.

Таким образом, для расчета максимального % гомологии, во-первых, необходимо добиться оптимального выравнивания, учитывая штрафы за разрывы. Подходящей компьютерной программой для выполнения такого выравнивания является Vector NTI (Invitrogen Corp.). Примеры программ для сравнения последовательностей включают, но не ограничиваются ими, пакет программ BLAST (см. Ausubel et al., 1999 Short Protocols in Molecular Biology, 4-е изд., гл. 18), BLAST 2 (см. FEMS Microbiol Lett 1999 174(2): 247-50; FEMS Microbiol Lett 1999 177(1): 187-8 и tatiana@ncbi.nlm.nih.gov), FASTA (Altschul et al., 1990 J. Mol. Biol. 403-410) и AlignX, например. По меньшей мере BLAST, BLAST 2 и FASTA доступны для офлайн и онлайн поиска (см. Ausubel et al., 1999, стр. 7-58 до 7-60).

Хотя окончательный % гомологии может быть определен на основании идентичности, сам по себе метод выравнивания, как правило, не основан на парном сравнении по принципу "все или ничего". Вместо этого, как правило, используют масштабированную матрицу для оценки сходства, которая оценивает в баллах каждое попарное сравнение на основании химического сходства или эволюционного расстояния. Примером обычно используемой такой матрицы является матрица BLOSUM62 - матрица по умолчанию для набора программ BLAST. В программах Vector NTI, как правило, используются либо общедоступные параметры по умолчанию, либо пользовательская таблица сравнения символов, в случае ее предоставления (см. руководство пользователя для более подробной информации). Для некоторых приложений предпочтительно использовать параметры по умолчанию пакета программ Vector NTI.

Альтернативно, процент гомологии можно рассчитывать с использованием функции множествен-

ного выравнивания в Vector NTI (Invitrogen Corp.), основанной на алгоритме, аналогичном CLUSTAL (Higgins DG & Sharp PM (1988), Gene 73(1), 237-244).

После получения с помощью программы оптимального выравнивания можно рассчитывать % гомологии, например % идентичности последовательностей. Программа, как правило, выполняет это при сравнении последовательностей и выдает числовой результат.

Если при определении идентичности последовательностей используют штрафы за разрывы, то можно использовать следующие параметры для парного выравнивания, например:

ДЛЯ BLAST			
ВНЕСЕНИЕ РАЗРЫВА		0	
УДЛИНЕНИЕ РАЗРЫВА		0	
ДЛЯ CLUSTAL	ДНК	БЕЛОК	
РАЗМЕР СЛОВА	2	1	К триплет
ШТРАФ ЗА РАЗРЫВ	15	10	
УДЛИНЕНИЕ РАЗРЫВА	6, 66	0, 1	

В одном варианте осуществления можно использовать CLUSTAL с величинами штрафа за разрыв и за удлинение разрыва, приведенными выше.

В одном варианте осуществления степень идентичности в случае нуклеотидной последовательности определяют на протяжении по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов, например на протяжении по меньшей мере 30 смежных нуклеотидов, например на протяжении по меньшей мере 40 смежных нуклеотидов, например на протяжении по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов, например на протяжении по меньшей мере 60 смежных нуклеотидов, например на протяжении по меньшей мере 100 смежных нуклеотидов, например на протяжении по меньшей мере 200 смежных нуклеотидов, например на протяжении по меньшей мере 300 смежных нуклеотидов.

В одном варианте осуществления степень идентичности в случае нуклеотидной последовательности можно определять на протяжении целой последовательности.

Последовательности также могут иметь делеции, вставки или замены аминокислотных остатков, которые вызывают "молчащее" изменение и приводят к образованию функционально эквивалентной молекулы. Можно намеренно выполнять аминокислотные замены на основании сходства полярности, заряда, растворимости, гидрофобности, гидрофильности и/или амфипатической природы остатков при условии, что вторичная связывающая активность молекулы сохраняется. Например, отрицательно заряженные аминокислоты включают аспарагиновую кислоту и глутаминовую кислоту; положительно заряженные аминокислоты включают лизин и аргинин; и аминокислоты с незаряженными полярными головными группами, имеющие сходную степень гидрофильности, включают лейцин, изолейцин, валин, глицин, аланин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, фенилаланин и тирозин.

Можно выполнять консервативные замены, например, в соответствии с приведенной ниже таблицей. Аминокислоты в одном и том же блоке во втором столбце и предпочтительно в одной и той же строке в третьем столбце могут быть заменены друг на друга.

АЛИФАТИЧЕСКИЕ	Неполярные	G A P
		I L V
	Полярные - незаряженные	C S T M
		N Q
	Полярные - заряженные	D E
		K R
АРОМАТИЧЕСКИЕ		H F W Y

Настоящее изобретение также охватывает гомологичную замену остатков (в настоящем документе оба термина "замещение" и "замена" означают замену существующего аминокислотного остатка альтернативным остатком), которая может иметь место, т.е. замену подобного подобным, например замену основного основным, кислого кислым, полярного полярным и так далее. Также может иметь место негомологичная замена, т.е. остатка из одного класса остатком другого класса или, альтернативно, с использованием включения неприродных аминокислот, таких как орнитин (далее в настоящем документе обозначенный Z), диаминамасляная кислота (далее в настоящем документе обозначенная B), норлейцин (далее в настоящем документе обозначенный O), пиридилаланин, тиенилаланин, нафтилаланин и фенилглицин.

Также могут быть выполнены замены неприродными аминокислотами, включая α^* и α -двузамещенные* аминокислоты, N-алкиламинокислоты*, молочную кислоту*, галогенидные производные природных аминокислот, такие как трифтортирозин*, p-Cl-фенилаланин*, p-Br-фенилаланин*, p-I-фенилаланин*, L-аллилглицин*, β -аланин*, L- α -аминомасляную кислоту*, L- γ -аминомасляную кислоту*, L- α -аминоизомасляную кислоту*, L- ϵ -аминокапроновую кислоту[#], 7-аминогептановую кислоту*, L-метионинсульфон[#]*, L-норлейцин*, L-норвалин*, p-нитро-L-фенилаланин*, L-гидроксипролин[#], L-тиопролин*, метильные производные фенилаланина (Phe), такие как 4-метил-Phe*, пентаметил-Phe*, L-Phe (4-амино)[#], L-Туг (метил)*, L-Phe (4-изопропил)*, L-Tic (1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-

карбоновую кислоту)*, L-диаминопропионовую кислоту[#] и L-Phe (4-бензил)*. Символ * использован в свете описанного выше (относительно гомологичных или негомологичных замен) для указания на гидрофобный характер производного, в то время как символ # использован для указания на гидрофильный характер производного, #* указывает на амфипатические характеристики.

Вариантные аминокислотные последовательности могут содержать соответствующие спейсерные группы, которые могут быть вставлены между любыми двумя аминокислотными остатками последовательности, включая алкильные группы, такие как метильные, этильные или пропильные группы, в дополнение к аминокислотным спейсерам, таким как остатки глицина или β-аланина. Другая форма вариации, предполагающая наличие одного или более аминокислотных остатков в пептоидной форме, должна быть хорошо известна специалистам в данной области. Во избежание сомнений термин "пептоидная форма" означает варианты аминокислотных остатков, в которых группа, замещающая α-атом углерода, находится в положении атома азота остатка, а не α-атома углерода. Способы получения пептидов в пептоидной форме известны в данной области и описаны, например, в Simon R.J. et al., PNAS (1992) 89(20), 9367-9371 и Horwell D.C., Trends Biotechnol. (1995) 13(4), 132-134.

Нуклеотидные последовательности, используемые по настоящему изобретению, могут содержать в своем составе синтетические или модифицированные нуклеотиды. В данной области известен целый ряд разных типов модификаций олигонуклеотидов. Сюда относятся метилфосфонатные и фосфоротиоатные каркасы и/или добавление акридиновых или полилизиновых цепей на 3'- и/или 5'-концах молекулы. Следует понимать, что для целей настоящего изобретения нуклеотидные последовательности, описанные в настоящем документе, могут быть модифицированы любым методом, известным в данной области. Такие модификации можно осуществлять с целью усиления *in vivo* активности или срока существования нуклеотидных последовательностей по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к применению нуклеотидных последовательностей, которые комплементарны последовательностям, представленным в настоящем документе, либо любому их производному или фрагменту. Если последовательность комплементарна фрагменту последовательности, то такую последовательность можно использовать в качестве зонда для выявления аналогичных кодирующих последовательностей в других организмах и так далее.

Полинуклеотиды, которые не являются на 100% гомологичными последовательностям по настоящему изобретению, однако входят в объем настоящего изобретения, могут быть получены различными методами. Другие варианты последовательностей, описанных в настоящем документе, могут быть получены, например, путем зондирования библиотек ДНК, созданных из материала от разных индивидуумов, например индивидуумов из разных популяций. Кроме того, могут быть получены другие гомологи, и такие гомологи, а также их фрагменты, как правило, будут способны к избирательной гибридизации с последовательностями, приведенными в списке последовательностей настоящего документа. Такие последовательности могут быть получены путем зондирования библиотек кДНК или библиотек геномной ДНК из животных других видов, и зондирования таких библиотек зондами, содержащими всю или часть любой из последовательностей в прилагаемом списке последовательностей, в условиях средней или высокой строгости. Аналогичные соображения применимы к получению видовых гомологов и аллельных вариантов полипептидных или нуклеотидных последовательностей по изобретению.

Варианты и гомологи из штамма/вида также можно получать с использованием ПЦР с вырожденными праймерами, в которой используют праймеры, разработанные на нацеливания на последовательности в составе вариантов и гомологов, кодирующие консервативные аминокислотные последовательности в составе последовательностей по настоящему изобретению. Консервативные последовательности могут быть предсказаны, например, на основании выравнивания аминокислотных последовательностей из нескольких вариантов/гомологов. Выравнивание последовательностей можно выполнять с использованием компьютерных программ, известных в данной области. Например, широко используется программа GCG Wisconsin PileUp.

Праймеры, используемые в ПЦР с вырожденными праймерами, будут содержать одно или более вырожденных положений и будут использованы в менее строгих условиях, чем те, которые используют для клонирования последовательностей, с праймерами одной последовательности против известных последовательностей.

Альтернативно, такие полинуклеотиды могут быть получены методом сайт-направленного мутагенеза охарактеризованных последовательностей. Это может быть полезным, например, когда требуются "молчащие" изменения последовательности кодона для оптимизации кодонов с учетом предпочтений конкретной клетки-хозяина, в которой полинуклеотидные последовательности экспрессируются. Другие изменения последовательности могут быть желательны для введения сайтов, узнаваемых ферментами рестрикции, или для изменения свойства или функции полипептидов, кодируемых полинуклеотидами.

Полинуклеотиды (нуклеотидные последовательности) по изобретению могут быть использованы для получения праймера, например праймера для ПЦР, праймера для альтернативной реакции амплификации, зонда, например, меченого выявляющей меткой общепринятым методом с использованием радиоактивных или нерадиоактивных меток, или полинуклеотиды можно клонировать в векторы. Такие

праймеры, зонды и другие фрагменты будут иметь длину по меньшей мере 15, предпочтительно по меньшей мере 20, например, по меньшей мере 25, 30 или 40 нуклеотидов, и они также охвачены используемым в настоящем документе термином "полинуклеотиды по изобретению".

Полинуклеотиды, такие как полинуклеотиды ДНК и зонды по изобретению, можно получать рекомбинантными методами, методами синтеза или любыми другими методами, известными специалистам в данной области. Они также могут быть клонированы стандартными методами.

Как правило, праймеры получают методами синтеза, включающими ступенчатое изготовление желаемой нуклеотидной последовательности, по одному нуклеотиду за раз. Такие методы с использованием автоматизированных приборов хорошо известны в данной области.

Более длинные полинуклеотиды, как правило, получают рекомбинантными методами, например методами клонирования с использованием ПЦР (полимеразной цепной реакции). Можно конструировать праймеры, содержащие соответствующие сайты узнавания для ферментов рестрикции, с тем, чтобы амплифицированную ДНК можно было клонировать в подходящий клонирующий вектор.

Рекомбинантная полинуклеотидная последовательность.

В одном аспекте полинуклеотидная последовательность, используемая по настоящему изобретению, представляет собой рекомбинантную полинуклеотидную последовательность, т.е. последовательность, которая была получена с использованием методов рекомбинантной ДНК (таких как экспрессия полипептида с использованием клетки-хозяина, содержащей экспрессионный вектор, кодирующий полипептид). Примеры рекомбинантных полинуклеотидных последовательностей включают оптимизированные по кодонам последовательности и полинуклеотидные последовательности, кодирующие слитый полипептид.

Эти методы рекомбинантной ДНК находятся в пределах компетенции специалиста в данной области. Такие методы описаны в литературе, например в J. Sambrook, E.F. Fritsch, and T. Maniatis, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, второе издание, книги 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Синтетические последовательности.

В одном аспекте последовательность, используемая по настоящему изобретению, представляет собой синтетическую последовательность, т.е. последовательность, которая получена *in vitro* методами химического или ферментативного синтеза. Сюда относятся, но без ограничения, последовательности, полученные с оптимизированным использованием кодонов для организмов-хозяев, таких как метилотрофные дрожжи *Pichia* и *Hansenula*.

Далее настоящее изобретение описано с помощью следующих неограничивающих примеров.

Примеры

При осуществлении на практике настоящего изобретения будут использованы, если нет иных указаний, общепринятые методы химии, молекулярной биологии, микробиологии, рекомбинантной ДНК и иммунологии, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области. Такие методы описаны в литературе. См., например, J. Sambrook, E.F. Fritsch, and T. Maniatis, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, второе издание, книги 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F.M. et al. (1995) и периодические приложения; *Current Protocols in Molecular Biology*, ch. 9, 13 и 16, John Wiley & Sons, New York, N.Y.); B. Roe, J. Crabtree, and A. Kahn, 1996, *DNA Isolation and Sequencing: Essential Techniques*, John Wiley & Sons; J.M. Polak and James O'D. McGee, 1990, *In Situ Hybridization: Principles and Practice*; Oxford University Press; M.J. Gait (Editor), 1984, *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, Irl Press; D.M.J. Lilley and J.E. Dahlberg, 1992, *Methods of Enzymology: DNA Structure Part A: Synthesis and Physical Analysis of DNA Methods in Enzymology*, Academic Press; и E.M. Shevach and W. Strober, 1992 и периодические приложения, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, New York, NY. Содержание каждого из этих литературных источников включено в настоящий документ посредством ссылки.

НР из *Bacteroides thetaiotaomicron* (BT0187, родственный пирину белок), как показано в анализе NF- κ B с репортером люциферазой, приводит к значительному снижению активности NF- κ B, стимулированной в культуре эпителиальных клеток флагеллином, РМА или IL-1.

Для крупномасштабного производства НР (называемого НР на фиг. 1А и 1В, при этом на фиг. 1А представлена полинуклеотидная последовательность и на фиг. 1В представлена полипептидная последовательность) использовали экспрессию белка в *E. coli* или *L. lactis*.

Последовательность была оптимизирована по кодонам для экспрессии в (i) *E. coli* (названа Rec 1 НР на фиг. 1В) и (ii) *L. lactis* (названа Rec 2 НР на фиг. 1В).

Выделенный рекомбинантный НР был протестирован *in vitro* и инкапсулирован.

Эффективность инкапсулированного препарата оценивали на крысиной модели воспалительного заболевания кишечника (индуцированного декстраном сульфатом натрия [DSS] колита).

Пример 1. Эффект НР на воспалительное заболевание кишечника.

Исследование на крысах. Капюшонных крыс Листера (линия Rowett; возраст 6 месяцев; ~480 г) выращивали, размещали и содержали в стандартных условиях высокого уровня в отделе биоресурсов Института питания и здоровья им. Роуэтта (Rowett Institute of Nutrition and Health). Животные имели свободный доступ к стерильной дистиллированной воде, содержащей декстран сульфат натрия (MP Bio-medicals UK, Cambridge; DSS; молекулярная масса 36000-50000) в течение 7 дней [дни 1-5, 40 г DSS/л и

дни 6-7, 20 г DSS/л]. Половине получавших DSS крыс вводили ежедневно (дни 1-7) белок HP и остальным шести получавшим DSS крысам вводили ежедневно (дни 1-7) плацебо. Интактные контрольные животные имели свободный доступ к стерильной дистиллированной воде, но не получали дозы препаратов. Интактные контрольные животные имели свободный доступ к стерильной дистиллированной воде. Все крысы имели свободный доступ к высококачественному корму для грызунов. Потребление корма, потребление воды и массу тела измеряли ежедневно.

Крыс подвергали эвтаназии (передозировка изофлурана и обескровливание) и проводили аутопсию в день 8. Полную длину толстого кишечника измеряли и фрагмент восходящего отдела толстого кишечника размером 3-6 см из участка соединения слепой кишки/толстой кишки помещали в OCT или фиксировали в нейтральном забуференном формалине, фрагмент размером 2-3 см из участка соединения слепой кишки/толстой кишки помещали в RNAlater и фрагмент размером 0-2 см из участка соединения слепой кишки/толстой кишки быстро замораживали. Фрагмент нисходящего отдела толстого кишечника размером 3-6 см из прямой кишки помещали в OCT или фиксировали в нейтральном забуференном формалине, фрагмент размером 2-3 см из прямой кишки помещали в RNAlater и фрагмент размером 0-2 см из прямой кишки быстро замораживали. Длину тонкого кишечника измеряли, фрагмент ткани подвздошной кишки размером 5-7 см из участка соединения подвздошной кишки/слепой кишки помещали в OCT или фиксировали в нейтральном забуференном формалине, фрагмент размером 7-9 см из участка соединения подвздошной кишки/слепой кишки собирали для микробиологического анализа, фрагмент размером 9-10 см из участка соединения подвздошной кишки/слепой кишки помещали в RNAlater и фрагмент размером 9-17 см из участка соединения подвздошной кишки/слепой кишки быстро замораживали. Поперечный отдел толстого кишечника собирали для микробиологического анализа, как и брыжечные лимфатические узлы, печень и селезенку. Количество сбраживающих лактозу и не сбраживающих лактозу бактерий в тканях оценивали с использованием агара № 3 MacConkey.

Фиксированные образцы из толстого кишечника заливали смолой 8100 Technovit. Делали срезы толщиной 4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Были получены и оцифрованы изображения полных поперечных срезов с помощью микроскопа Zeiss Axioskop, соединенного с камерой QImaging, управляемой программой ImageProPlus. Изображения анализировали "слепым" образом 2 независимых специалиста, степень тяжести повреждений кишечника оценивали методом, описанным в Berg et al. (1996), и данные выражали в процентных долях полей зрения, оценивая патологию по шкале от 0 [без патологии] до 3 баллов [серьезная патология].

У крыс, получавших декстран сульфат натрия (DSS), и крыс, получавших как DSS, так и HP (DSS/HP), наблюдали сопоставимое потребление воды, следовательно, потребление DSS также не отличалось у животных в двух группах лечения. В то же время было отмечено, что уровень потребления корма крысами из группы DSS был немного ниже, чем у крыс, получавших DSS/HP, и контролей. У получавших DSS крыс также наблюдалась тенденция к потере массы тела, в то время как у животных из группы DSS/HP и контрольных крыс масса тела сохранялась (фиг. 2).

Длина толстого кишечника у крыс, получавших DSS, уменьшалась, известный признак вызываемого DSS колита. Однако это изменение длины толстого кишечника было предотвращено, когда крысы дополнительно получали HP (фиг. 3). Напротив, длина тонкого кишечника увеличивалась при потреблении DSS, однако оставалась без изменения у крыс, получавших DSS/HP (фиг. 3).

Брыжечные лимфатические узлы, печень и селезенка у крыс, получавших DSS, были на субклиническом уровне инфицированы сбраживающими лактозу (преимущественно *E. coli*) и не сбраживающими лактозу бактериями (фиг. 4). Это явление не было отмечено в случае приема DSS/HP. Распространение бактерий в эти системные ткани, очевидно, являлось следствием нарушения целостности кишечного барьера вследствие повреждений, вызываемых DSS. Судя по всему, HP обеспечивал предотвращение этого нарушения целостности кишечного барьера.

Был проведен гистологический анализ восходящих и нисходящих отделов толстого кишечника (фиг. 5 и 6). Степень тяжести повреждений кишечника оценивали в баллах методом, описанным в Berg et al. (1996), и данные выражали в процентных долях полей зрения, оценивая патологию по шкале от 0 [без патологии] до 3 баллов [серьезная патология], или в средних баллах по гистопатологической шкале. Поражение ткани, вызванное DSS, было умеренным и очаговым, с различной степенью повреждений (от небольшого или нулевого до тяжелого), локализованных по всем участкам срезов. В целом, целостность эпителия слизистой оболочки была нарушена, имело место уменьшение количества бокаловидных клеток в эпителии и инфильтрация иммунных клеток в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника. В отличие от этого, общее поражение толстого кишечника, вызываемое DSS, было гораздо меньшим у крыс, дополнительно получавших HP. Таким образом, он обладал защитным эффектом в модели индуцированного DSS колита.

Анализ Affymetrix.

Анализ главных компонентов (PCA) выполняли на основании данных с микрочипов для 3-мерного разделения образцов. Данные контроля и DSS/HP группировались вместе, и данные DSS находились отдельно от этого кластера. Таким образом, данный анализ PCA указывал на то, что профиль транскриптома группы DSS сильно отличался от профилей контроля и группы DSS/HP, которые были очень сходны.

ми. В свою очередь, это указывало на то, что HP был эффективным для лечения воспаления, поскольку получавшие его животные производили впечатление здоровых животных.

Анализ ANOVA с неодинаковой дисперсией (Welch), $P < 0,05$, асимптотический, условие все против одного, апостериорный анализ Tukey HSD выполняли для получения списка дифференциально экспрессированных генов. В результате была составлена таблица 377 генов с дифференциальной экспрессией (табл. 1 и 3).

Таблица 1

Гены с дифференциальной экспрессией среди групп DSS и контроля, а также DSS/HP и контроля у крыс, получавших декстран сульфат натрия в воде с добавлением или без добавления гипотетического белка (HP)

Описание гена	Обозначение гена	Кратность изменения		p-значение
		DSS против контроля	DSS/HP против контроля	
3-бета из регенерирующих островков	Reg3b	11,400	2,107	0,016
Резистин-подобный гамма/резистин-подобный бета	Retnlgl Retnlb	3,957	1,556	0,020
Сахараза-изомальтаза (альфа-глюкозидаза)	Si	3,903	1,347	0,040
Дефензин-альфа 24	Defa24	3,045	1,552	0,026
11-бета-	Hsd11b2	-2,002	1,001	0,041
гидроксистероид-дегидрогеназа типа 2				
17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназа типа 2	Hsd17b2	-2,530	-1,603	0,040
Ядерный рецептор, подсемейство 3, группа C представитель 2	Nr3c2	-1,447	-1,092	0,009
Описание гена	GO_биологический процесс (до первых 10)			
3-бета из регенерирующих островков	GO:0006953 ответ острой фазы; GO:0006954 воспалительный ответ			
Резистин-подобный гамма/резистин-подобный бета				
Сахараза-изомальтаза (альфа-глюкозидаза)	GO:0005975 метаболизм углеводов; GO:0007568 старение; GO:0007584 ответ на питательные вещества; GO:0008152 метаболизм; GO:0009744 ответ на стимуляцию сахарозой; GO:0009750 ответ на стимуляцию фруктозой; GO:0032868 ответ на стимуляцию инсулином; GO:0033189 ответ на витамин A; GO:0042594 ответ на голодание; GO:0051384 ответ на стимуляцию глюкокортикоидом			
Дефензин-альфа 24	GO:0006952 защитный ответ; GO:0042742 защитный ответ на бактерии			
11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназа типа 2	GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0002017 регуляция объема крови почечным альдостероном; GO:0006950 ответ на стресс; GO:0007565 женская беременность; GO:0008152 метаболический процесс; GO:0008211 метаболизм			

	глюкокортикоидов; GO:0032094 ответ на пищу; GO:0032868 ответ на стимуляцию инсулином; GO:0042493 ответ на лекарственное средство; GO:0048545 ответ на стимуляцию стероидным гормоном
17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназа типа 2	GO:0006694 биосинтез стероидов; GO:0032526 ответ на ретиноевую кислоту; GO:0055114
Ядерный рецептор, подсемейство 1, группа D, представитель 1 /альфа-рецептор тиреоидного гормона	GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0007623 циркадный ритм; GO:0001502 конденсация хрящей; GO:0001503 окостенение; GO:0001822 развитие почек; GO:0001889 развитие печени; GO:0002155 регуляция опосредованного тиреоидным гормоном сигнального пути; GO:0006950 ответ на стресс; GO:0007420 развитие головного мозга; GO:0007611 обучение или память

Была составлена карта интенсивности для подмножества из 377 генов (фиг. 7). Эта карта продемонстрировала четкое группирование животных группы DSS отдельно от животных группы контроля и DSS/HP, которые сами также группировались отдельно, хотя и не слишком далеко друг от друга. Общие цветовые картины для животных группы контроля и DSS/HP были очень схожими, хотя у животных из группы DSS преимущественно наблюдали обратные кратные изменения для этого подмножества генов относительно других двух групп.

Семь из этих генов демонстрировали относительно высокую кратность изменений при сравнении с контролями. Из этих семи генов 4 имели повышающую регуляцию и другие 3 имели понижающую регуляцию относительно контролей (табл. 1). Эта кратность изменений, в целом, была выше у животных из группы DSS, чем у животных из группы DSS/HP. Наиболее затронутыми генами были ген белка 3-β из регенерирующих островков (Reg3b), ген резистинподобного γ/резистинподобного β белка (Retnlg|Retnlb), ген сахаразы-изомальтазы (α-глюкозидазы) (Si) и ген дефензина-α 24 (Defa24), которые отличались повышающей регуляцией, а также ген 11-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2), ген 17-β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2) и ген ядерного рецептора 1D1/α-рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra), которые отличались понижающей регуляцией относительно контроля (табл. 1).

ПЦР в реальном времени.

Экспрессия связанных с воспалением генов в восходящем отделе толстого кишечника, как правило, была ниже у крыс, получавших DSS и HP, чем в тканях крыс, получавших только DSS (фиг. 8; табл. 2). Экспрессия Reg3 и RELMb была особенно сильно снижена в результате лечения HP.

Таблица 2

Статистический анализ связанных с воспалением генов (ПЦР в реальном времени) в восходящем отделе толстого кишечника у крыс, получавших декстран сульфат натрия в воде с добавлением или без добавления гипотетического белка (HP)

DSS против контроля			DSS/HP против контроля		DSS против DSS/HP	
	Кратность изменения	p-значение	Кратность изменения	p-значение	Кратность изменения	p-значение
RELM-b	6,61	0,03	1,2	0,17	5,49	0,04
Reg3	61,25	0,04	4,04	0,24	15,15	0,01
Defa24	23,08	0,01	6,37	0,01	3,62	0,22
CXCL10	1,1	0,91	1,78	0,48	-1,63	0,39
TNF	-1,16	0,9	2,19	0,54	-2,55	0,11
Hsd	-3,17	0,01	-2,28	0,01	-1,39	0,36
IL6	3,2	0,43	1,35	0,81	2,37	0,11

Выводы.

Гипотетический белок способствовал облегчению умеренного индуцированного DSS колита. Эта защита частично была связана с уменьшением экспрессии провоспалительных маркеров в тканях кишечника.

Таблица 3

Подробная информация обо все генах с дифференциальной экспрессией среди групп DSS и контроля, а также DSS/HP и контроля у крыс, получавших декстран сульфат натрия в воде с добавлением или без добавления гипотетического белка (HP)

Описание гена	Обозначение гена	Кратность изменения		P-значение	GO_биологический процесс (до первых 10)
		DSS против контроля	DSS/HP против контроля		
3-бета из регенерирующих островков	Reg3b	11,400	2,107	0,016	GO:0006953 ответ острой фазы; GO:0006954 воспалительный ответ
Резистин-подобный гамма/резистин-подобный бета	Retnlg Retn1b	3,957	1,556	0,020	
Сахараза-изомальтаза (альфа-глюкозидаза)	Si	3,903	1,347	0,040	GO:0005975 метаболизм углеводов; GO:0007568 старение; GO:0007584 ответ на питательные вещества; GO:0008152 метаболизм; GO:0009744 ответ на стимуляцию сахарозой; GO:0009750 ответ на стимуляцию фруктозой; GO:0032868 ответ на стимуляцию инсулином; GO:0033189 ответ на витамин А; GO:0042594 ответ на голодание; GO:0051384 ответ на стимуляцию глюкокортикоидом
Дефензин-альфа 24	Defa24	3,045	1,552	0,026	GO:0006952 защитный ответ; GO:0042742 защитный ответ на бактерии
Матриксный Gla-белок	Mgp	2,223	1,176	0,048	GO:0001503 окостенение; GO:0006461 сборка белковых комплексов; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007584 ответ на питательные вещества; GO:0009612 ответ на механическую стимуляцию; GO:0009725
					ответ на гормональную стимуляцию; GO:0030154 дифференциация клеток; GO:0030324 развитие легких; GO:0030500 регуляция минерализации костей; GO:0042221 ответ на химическую стимуляцию
Фосфолипаза A2, группа IIA (тромбоциты, синовиальная жидкость)	Pla2 p2a	2,006	1,262	0,027	GO:0006644 метаболизм фосфолипидов; GO:0008285 отрицательная регуляция клеточной пролиферации; GO:0016042 катаболизм липидов; GO:0035019 поддержание соматических стволовых клеток; GO:0042127 регуляция клеточной пролиферации; GO:0046473 метаболизм фосфатидной кислоты; GO:0050678 регуляция пролиферации эпителиальных клеток; GO:0050680 отрицательная регуляция пролиферации эпителиальных клеток
Гремлин 1, суперсемейство цистеиновых узлов, гомолог (<i>Xenopus laevis</i>)	Grem1	1,982	1,338	0,010	GO:0001658 ветвление в процессе морфогенеза зачатков мочеточников; GO:0002689 отрицательная регуляция хемотаксиса лейкоцитов; GO:0006915 апоптоз; GO:0007267 межклеточная сигнализация; GO:0009887 морфогенез органов; GO:0009954 формирование проксимальной/дистальной структуры; GO:0010717 регуляция эпителиально-мезенхимального перехода; GO:0030308 отрицательная регуляция роста клеток; GO:0030326 морфогенез эмбриональных конечностей; GO:0030514 отрицательная

					регуляция сигнального пути BMP
Рибосомный белок L10A аналогичный рибосомному белку L10a	Rp110a RGD1 559639 RGD1 566137	1,958	1,086	0,033	GO:0006396 процессинг РНК; GO:0006412 трансляция; GO:0006414 элонгация трансляции
11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназа типа 1	Hsd11b1	1,907	1,233	0,000	GO:0006278 РНК-зависимая репликация ДНК; GO:0006694 биосинтез стероидов; GO:0006704 биосинтез глюкокортикоидов; GO:0006713 катаболизм глюкокортикоидов; GO:0008152 метаболизм; GO:0030324 развитие легких; GO:0043456 регуляция пентозофосфатного шунта
Карбамоилфосфат-синтетаза 1	Cps1	1,858	1,245	0,020	GO:0000050 цикл мочевины; GO:0005980 катаболизм гликогена; GO:0006541 метаболизм глутамина; GO:0006807 метаболизм азотных соединений; GO:0014075 ответ на стимуляцию аминами; GO:0019433 катаболизм триглицеридов; GO:0032496 ответ на липополисахарид; GO:0033762 ответ на стимуляцию глукатоном; GO:0034201 ответ на олеиновую кислоту; GO:0042493 ответ на
					лекарственное средство
Параоксоназа 3	Pon3	1,816	1,358	0,033	GO:0019439 катаболизм ароматических соединений; GO:0046395 катаболизм
Орнитин карбамоилтрансфераза	Otc	1,816	1,190	0,032	GO:0000050 цикл мочевины; GO:0006526 биосинтез аргинина; GO:0006591 метаболизм орнитина; GO:0008652 биосинтез аминокислот в клетках; GO:0051259 олигомеризация белков; GO:0055081 анионный гомеостаз
Иммуноглобулиноподобный рецептор лейкоцитов, подсемейство В,	Lilrb4	1,769	1,185	0,013	
Кадгерин 19, тип 2	Cdh19	1,732	1,328	0,001	GO:0007155 клеточная адгезия; GO:0007156 гомофильная клеточная адгезия
Фактор комплемента Н	Cfh	1,723	1,509	0,031	GO:0006956 активация комплемента; GO:0030449 регуляция активации комплемента
Вомероназальный рецептор 1,	V1re14	1,715	1,369	0,004	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора,
Переносчик растворенных веществ, семейство 25 (митохондриальный переносчик; транслокатор адениновых нуклеотидов), представитель 4	Slc25a4	1,701	1,228	0,010	GO:0015866 транспорт АДФ; GO:0015867 транспорт АТФ; GO:0051935 поглощение глутамата в процессе синаптической передачи; GO:0055085 трансмембранный перенос; GO:0060547 отрицательная регуляция некротической гибели клеток

Белок немедленно раннего ответа 3	Ier3	1,692	1,227	0,037	
ST3 бета-галактозид-альфа-2,3-сиалилтрансфераза 4	St3 gal4	1,666	-1,069	0,047	GO:0006486 гликозилирование аминокислот в белках
Fc-фрагмента IgG, низкоаффинный рецептор IIa (CD32) Fc-фрагмента IgG, низкоаффинный рецептор IIb (CD32) Fc-гамма рецептор II бета Fc-области иммуноглобулина гамма, низкоаффинному рецептору III-подобный	Fcgr2a Fcgr2b LOC498276 LOC100362543	1,652	1,150	0,013	GO:0001788 антителозависимая клеточная цитотоксичность; GO:0001798 положительная регуляция гиперчувствительности типа IIa; GO:0001805 положительная регуляция гиперчувствительности типа III; GO:0001812 положительная регуляция гиперчувствительности типа I; GO:0001820 секрета серотонина; GO:0006910 фагоцитоз, узнавание; GO:0006911 фагоцитоз, поглощение; GO:0007166 сигнальный путь, связанный с рецептором клеточной поверхности; GO:0021675 развитие нервов; GO:0030593 хемотаксис нейтрофилов
Эукариотический фактор инициации трансляции 3,	Eif3e	1,647	1,287	0,025	GO:0000184 катаболизм транскрибируемой в ядре мРНК, нонсенс-опосредованная
Семейство со сходством последовательностей 96,	Fam96a	1,641	1,277	0,014	GO:0008150 биологический процесс
Белок мембраны пероксисом 3	Pxpr3	1,631	1,093	0,007	GO:0001764 миграция нейронов; GO:0006699 биосинтез желчных кислот; GO:0007031 организация пероксисом; GO:0007399 развитие нервной системы; GO:0008150 биологический процесс; GO:0042632 гомеостаз холестерина; GO:0045540 регуляция биосинтеза холестерина; GO:0001764 миграция
					нейронов; GO:0006699 биосинтез желчных кислот; GO:0007031 организация пероксисом
Фактор роста фибробластов 15	Fgf15	1,618	1,045	0,005	GO:0001755 миграция клеток нервного гребня; GO:0007507 развитие сердца; GO:0008284 положительная регуляция клеточной пролиферации; GO:0008543 сигнальный путь рецептора фактора роста фибробластов; GO:0046326 положительная регуляция импорта глюкозы; GO:0046330 положительная регуляция каскада JNK; GO:0070374 положительная регуляция каскада ERK1 и ERK2; GO:0070858 отрицательная регуляция биосинтеза желчных кислот
Фосфоламбан	Pln	1,616	1,194	0,021	GO:0002026 регуляция силы сердечных сокращений; GO:0006816 транспорт ионов кальция // неподтвержденное заявление автора; GO:0006874 гомеостаз ионов кальция в клетке; GO:0045822 отрицательная регуляция сердечных сокращений; GO:0048738 развитие ткани сердечной мышцы; GO:0051924 регуляция транспорта ионов кальция

Супрессор цитокиновой сигнализации 3	Socs3	1,613	1,157	0,007	GO:0001558 регуляция роста клеток; GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0001932 регуляция фосфорилирования аминокислот в белках; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007243 каскад внутриклеточной протеинкиназы; GO:0007259 каскад JAK-STAT; GO:0007568 старение; GO:0009408 ответ на тепловое воздействие; GO:0009617 ответ на бактерии; GO:0009725 ответ на гормональную стимуляцию
PQ петлевой повтор	Pqlc3	1,608	1,073	0,037	
Мидкин	Mdk	1,600	1,032	0,045	GO:0000087 фаза M митотического клеточного цикла; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0009611 ответ на ранение; GO:0009725 ответ на гормональную стимуляцию; GO:0016477 миграция клеток; GO:0030154 дифференциация клеток; GO:0030325 развитие надпочечников; GO:0042493 ответ на лекарственное средство; GO:0051384 ответ на стимуляцию глюкокортикоидом; GO:0051781 положительная регуляция деления клеток
MOB1, Mrs-один связывающей киназы активатор-подобный 3 (дрожжи)	Mobk13	1,593	1,310	0,047	GO:0006810 транспорт
Ядерный фактор, регулируемый интерлейкином 3	Nfil3	1,589	1,579	0,041	GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0048511 периодический процесс
Альфа-2u глобулин PGCL1 альфа-2u-глобулин (L типа) альфа-2u глобулин PGCL2 альфа2u глобулин альфа-2u глобулин PGCL3 альфа 2U глобулин	LOC259246 LOC298116 LOC298109 LOC298111 LOC259244 LOC366380	1,586	-1,100	0,021	GO:0006810 транспорт
Trp53rk-связывающий белок	Trprkb	1,580	1,187	0,018	
Аналогичный белку C33A12.3	RGD1359508	1,574	1,141	0,013	
Вирусного онкогена V-ras обезьяньего лейкоза гомолог A (родственный ras)	Rala	1,563	1,175	0,005	GO:0000910 цитокинез; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007264 опосредованная малой ГТФазой передача сигнала; GO:0007265 передача сигнала белка Ras; GO:0017157 регуляция экзоцитоза; GO:0031532 реорганизация актинового цитоскелета; GO:0051491 положительная регуляция сборки филоподий; GO:0051665 локализация мембранного рафта
Гемопозитическая простагландин D синтаза	Hpgds	1,539	1,220	0,009	GO:0001516 биосинтез простагландинов; GO:0006633 биосинтез жирных кислот;
Forkhead бокс E3	Foxe3	1,519	1,131	0,024	GO:0001654 развитие глаз; GO:0006350 транскрипция; GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0006366 транскрипция с промотора РНК-полимеразы II; GO:0008150 биологический процесс; GO:0045449 регуляция транскрипции; GO:0048468 развитие клеток; GO:0050679 положительная регуляция пролиферации эпителиальных клеток

Компонент 1 комплемента, подкомпонент s	C1s	1,513	1,170	0,006	GO:0006508 протеолиз; GO:0006958 активация комплемента, классический путь; GO:0010001 дифференциация глиальных клеток; GO:0045087 врожденный иммунный ответ; GO:0051591 ответ на цАМФ
Ретикулокальбин 2, кальций-связывающий домен EF-руки	Rcn2	1,512	1,223	0,035	
Переносчик растворенных веществ, семейство 7 (переносчик катионных аминокислот, cf. система)	Slc7a9	1,500	1,047	0,046	GO:0006865 транспорт аминокислот; GO:0055085 трансмембранный перенос; GO:0015804 транспорт нейтральных аминокислот
Бутирилхолинэстераза	Bche	1,488	1,042	0,019	GO:0007584 ответ на питательные вещества; GO:0007612 обучение; GO:0019695 метаболизм холина; GO:0042493 ответ на лекарственное средство; GO:0043279 ответ на алкалоид; GO:0050805 отрицательная регуляция синаптической передачи; GO:0051384 ответ на стимуляцию глюкокортикоидом; GO:0051593 ответ на фолиевую кислоту
SFT2 домен содержащий 1	Sft2d1	1,487	1,125	0,023	GO:0015031 транспорт белков; GO:0016192
TCF3 (E2A) партнер по	Tfpt	1,475	1,165	0,002	GO:0006917 индукция апоптоза
UDP-Gal:betaGlcNAc бета 1,4-галактозилтрансфераза,	B4 galt4	1,466	1,188	0,008	GO:0005975 метаболизм углеводов
Соматостатин	Sst	1,460	1,139	0,020	GO:0001101 ответ на кислоту; GO:0006972 гиперосмотический ответ; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0009408 ответ на тепловое воздействие; GO:0010243 ответ на органический азот; GO:0030334 регуляция миграции клеток; GO:0042493 ответ на лекарственное средство; GO:0043200 ответ на стимуляцию аминокислотами; GO:0048545 ответ на стимуляцию стероидным гормоном
Lin-7 гомолог C (C. elegans)	Lin7c	1,459	1,195	0,005	GO:0006887 экзоцитоз; GO:0007269 секреция нейромедиаторов
Гликопротеин (трансмембранный) nmb	Gpnm	1,452	1,100	0,036	GO:0001649 дифференциация остеобластов; GO:0007155 клеточная адгезия; GO:0030282 минерализация костей
Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix домен-содержащий 4 аналогичный coiled-coil-helix-coiled-coil-helix домен-содержащему 4	Chchd4 LOC685505	1,449	1,121	0,033	GO:0015031 транспорт белков; GO:0055085 трансмембранный перенос
Ольфакторный рецептор 63	Olr63	1,445	1,147	0,029	GO:0007165 передача сигнала; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, раздражающих п
Богатый пролином кислый белок 1	Prap1	1,444	1,055	0,035	
Суперсемейство иммуноглобулинов,	Igsf6	1,443	1,108	0,045	
Ly49 ингибирующий рецептор 9 гипотетический белок LOC497796 лектин-подобный рецептор клеток-киллеров, подсемейство A, член 17 аналогичный иммунорецептору Ly49s13	Ly49i9 LOC497796 Klra17 RGD1561306	1,440	1,026	0,034	
Фактор воспаления аллотрансплантата 1	Aif1	1,431	1,107	0,010	GO:0001934 положительная регуляция фосфорилирования аминокислот в белках; GO:0010629 отрицательная регуляция экспрессии генов; GO:0014739 положительная регуляция гиперплазии мышц; GO:0030335 положительная регуляция миграции клеток; GO:0031668 клеточный ответ на внеклеточную стимуляцию; GO:0032870 клеточный ответ на гормональную стимуляцию; GO:0034097 ответ на стимуляцию цитокинами; GO:0042116 активация макрофагов; GO:0043066 отрицательная регуляция апоптоза; GO:0045429 положительная регуляция биосинтеза оксида азота
Лепумин	Lgmn	1,427	1,268	0,003	GO:0006508 протеолиз; GO:0040015 отрицательная регуляция роста

Экспрессируемый в мозге X-связанный 2 экспрессируемый в мозге ген 1 экспрессируемый в мозге ген 4	Bex2 Bex1 Bex4	1,420	1,194	0,043	GO:0006915 апоптоз; GO:0007049 клеточный цикл; GO:0002052 положительная регуляция пролиферации нейробластов; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007399 развитие нервной системы; GO:0030154 дифференциация клеток; GO:0045665 отрицательная регуляция дифференциации нейронов; GO:0048011 сигнальный путь рецептора фактора роста нервов
Супрессор опухолей, кандидат	Tusc3	1,419	1,145	0,049	GO:0045454 окислительно-восстановительный
АТФ-синтаза, H ⁺ переносящая, митохондриальный комплекс F ₀ , субъединица d АТФ-синтаза, H ⁺ переносящая, митохондриальный комплекс F ₀ , субъединица d-подобный 1	Atp5h Atp5h11	1,415	1,072	0,036	GO:0006811 ионный транспорт; GO:0015986 связанный с синтезом АТФ протонный транспорт; GO:0015992 протонный транспорт; GO:0046034 метаболизм АТФ
Лектиновый домен C-типа, семейство 10, представитель	Clec10a	1,413	-1,051	0,034	
Натриевый канал, потенциалозависимый, типа	Scn7a	1,412	1,274	0,017	GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006814 транспорт ионов натрия; GO:0055085
	Cd55	1,412	1,065	0,015	GO:0007204 повышение концентрации ионов кальция в цитозоле
Галактокиназа 2	Galk2	1,409	1,182	0,000	GO:0006012 метаболизм галактозы; GO:0008152 метаболизм; GO:0046835 фосфорилирование углеводов
Некдин, гомолог (мышь)	Ndn	1,402	1,174	0,004	GO:0001764 миграция нейронов; GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0007409 аксоногенез; GO:0007413 аксональная фасцикуляция; GO:0007417 развитие центральной нервной системы; GO:0007585 дыхательный газообмен; GO:0008347 миграция глиальных клеток; GO:0019233 сенсорное восприятие боли; GO:0048011 сигнальный путь рецептора фактора роста нервов; GO:0048666 развитие нейронов
BUD31 гомолог (S. cerevisiae) с пентапептидным повтором домен 1	Bud31 Ptdcl	1,401	1,098	0,047	
Прозенкефалин	Penk	1,394	1,073	0,017	GO:0001662 поведенческий ответ на страх; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0007218 нейропептидный сигнальный путь; GO:0007610 поведение; GO:0019233 сенсорное восприятие боли
Скелетно-мышечный, эмбриональный ядерный белок 1	Mustn1	1,394	1,074	0,031	GO:0030326 морфогенез эмбриональных конечностей; GO:0042060 заживление ран; GO:0042246 регенерация ткани
EGF-подобный модуль содержащая, муциноподобная, гормональный рецептор-подобная последовательность	Emr4	1,380	1,175	0,025	GO:0007218 нейропептидный сигнальный путь

4					
Специфичный для семенников X-связанный ген	Tsx	1,378	1,245	0,000	
Лецитин-ретинол ацилтрансфераза (фосфатидилхолин-ретинол-О-ацилтрансфераза)	Lrat	1,369	1,058	0,004	GO:0006776 метаболизм витамина А; GO:0007601 зрительное восприятие; GO:0009790 эмбриональное развитие; GO:0042572 метаболизм ретинола; GO:0050896 ответ на стимуляцию
Интегрин, альфа-1	Itgal	1,366	1,089	0,013	GO:0000187 стимуляция активности МАРК; GO:0006936 сокращение мышц; GO:0007155 клеточная адгезия; GO:0007229 интегрин-опосредованный сигнальный путь; GO:0030593 хемотаксис нейтрофилов; GO:0042311 вазодилатация; GO:0043525 положительная регуляция апоптоза нейронов; GO:0045123 экстравазация клеток; GO:0048812 морфогенез нейрональных отростков; GO:0060326 хемотаксис клеток
Статмин-подобный 3	Stmn3	1,355	1,164	0,005	GO:0007019 деполимеризация микротрубочек; GO:0031122 организация цитоплазматических микротрубочек; GO:0031175 развитие нейрональных отростков; GO:0032314 регуляция Ras ГТфазной активности; GO:0035021 отрицательная регуляция передачи сигнала Ras белка; GO:0051493 регуляция организации цитоскелета
Семейство со сходством последовательностей 12, представитель В (эпидидимальный)	Fam12b	1,344	1,134	0,003	
Митохондриальный рибосомный белок L13	Mrp113	1,344	1,089	0,022	GO:0006412 трансляция
Аналогичный кДНК RIKEN 1700023M03	RGD1305457	1,344	1,078	0,000	
Фактор роста, дифференциации 9	Gdf9	1,343	1,019	0,029	GO:0001555 рост ооцитов; GO:0030308 отрицательная регуляция роста клеток
Ольфакторный рецептор 826 ольфакторный рецептор 825 ольфакторный рецептор 829	Olr826 Olr825 Olr829	1,334	1,264	0,001	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха; GO:0007165 передача сигнала
Окисленного липопротеина низкой плотности рецептор 1 (лектин-подобный)	Olr1	1,333	1,081	0,022	GO:0006954 воспалительный ответ; GO:0006955 иммунный ответ; GO:0007155 клеточная адгезия; GO:0007159 межклеточная адгезия лейкоцитов; GO:0008219 гибель клеток; GO:0042157 метаболизм липопротеинов; GO:0042542 ответ на пероксид водорода
Белок теплового шока, альфа 2	Hspa2	1,325	1,044	0,023	GO:0006950 ответ на стресс; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007283 сперматогенез; GO:0030154 дифференциация клеток

Трансмембранный 4-доменный, подсемейство A, представитель 2 (высокоаффинный рецептор I для Fc-фрагмента IgE; бета-полипептид)	Ms4a2	1,321	1,129	0,031	GO:0006954 воспалительный ответ; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007166 сигнальный путь, связанный с рецептором клеточной поверхности; GO:0007202 стимуляция активности фосфолипазы C; GO:0007205 стимуляция активности протеинкиназы C сигнальным путем белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0043306 положительная регуляция дегрануляции тучных клеток; GO:0050663 секреция цитокинов; GO:0051279 регуляция высвобождения секвестированных ионов кальция в цитозоль
Мезенхимный гомеобокс 2	Meox2	1,320	1,087	0,013	GO:0001525 ангиогенез; GO:0001757 специализация сомитов; GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007519 развитие скелетно-мышечной ткани; GO:0060021 развитие неба; GO:0060173 развитие конечностей
Ангиопоэтин-подобный 3	Angptl3	1,319	1,166	0,002	GO:0006071 метаболизм глицерина; GO:0006631 метаболизм жирных кислот; GO:0006644 метаболизм фосфолипидов; GO:0007160 адгезия клеточного матрикса; GO:0007165 передача сигнала; GO:0008203 метаболизм холестерина; GO:0009395 катаболизм фосфолипидов; GO:0009725 ответ на гормональную стимуляцию; GO:0010519 отрицательная регуляция активности фосфолипазы;
					GO:0019915 накопление липидов
Родственный фосфотриэстеразе	Pter	1,318	1,091	0,008	GO:0009056 катаболизм
Связанный с G-белками рецептор 119	Gpr119	1,317	1,164	0,036	GO:0007165 передача сигнала; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0030073 секреция инсулина
Аналогичный 14-3-3 белку сигма I стратифин	LOC298795 Sfn	1,309	1,084	0,036	GO:0000079 регуляция активности циклинзависимой протеинкиназы; GO:0001836 высвобождение цитохрома c из митохондрий; GO:0008285 отрицательная регуляция клеточной пролиферации; GO:0008630 ответ на повреждение ДНК, передача сигнала, приводящая к индукции апоптоза; GO:0030216 дифференциация кератиноцитов; GO:0030307 положительная регуляция роста клеток; GO:0043154 отрицательная регуляция активности каспазы; GO:0043588 развитие кожи; GO:0043616 пролиферация кератиноцитов; GO:0000079 регуляция активности циклинзависимой протеинкиназы
мРНК серпина 1 связывающий белок 1	Serbp1	1,307	1,136	0,041	GO:0045767 регуляция антиапоптоза
Гранзим F	Gzmf	1,300	1,043	0,027	GO:0006508 протеолиз

Ингибитор пути тканевого фактора (липопротеин-ассоциированный ингибитор коагуляции)	Tfpi	1,298	1,198	0,000	GO:0007596 коагуляция крови; GO:0007598 коагуляция крови, внешний путь
Фактор роста фибробластов 3	Fgf3	1,294	1,138	0,036	GO:0001759 индукция органов; GO:0008284 положительная регуляция клеточной пролиферации; GO:0008543 сигнальный путь рецептора фактора роста фибробластов; GO:0048538 развитие тимуса
Секретируемый и трансмембранный 1A	Sectm1a	1,292	1,096	0,003	GO:0043123 положительная регуляция каскада I-каппаВ киназы/NF-каппаВ
Убиквитин-конъюгирующий фермент	RGD69425	1,288	1,059	0,040	GO:0008150 биологический процесс; GO:0043687 посттрансляционная модификация белков; GO:0051246 регуляция метаболизма белков
Нейропептид W	Npw	1,287	1,009	0,029	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0007218 нейропептидный сигнальный путь; GO:0007631 пищевое поведение
	LOC362526	1,282	1,026	0,014	
Ольфакторный рецептор 1075	Olr1075	1,279	-1,179	0,027	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха
Белок миелина ноль-подобный 1	Mpz11	1,278	1,269	0,001	
Кератин 18	Krt18	1,276	1,124	0,048	GO:0006915 апоптоз; GO:0008150 биологический процесс; GO:0033209 опосредованный фактором некроза опухоли сигнальный путь; GO:0043000 транспорт белка CFTR из аппарата Гольджи к плазматической мембране; GO:0043066 отрицательная регуляция апоптоза
Холин фосфотрансфераза 1	Chpt1	1,273	1,198	0,033	GO:0006656 биосинтез фосфатидилхолина; GO:0006663 биосинтез фактора активации тромбоцитов; GO:0008654 биосинтез фосфолипидов
Нейрогенной дифференциации 1	Neurod1	1,271	1,152	0,020	GO:0003326 коммитирование панкреатических А-клеток; GO:0003329 коммитирование панкреатических РР-клеток; GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0007263 опосредованная оксидом азота передача сигнала; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007399 развитие нервной системы; GO:0009749 ответ на стимуляцию глюкозой; GO:0009952 формирование передней/задней структуры; GO:0021549 развитие мозжечка; GO:0030073 секретиция инсулина
Фактор роста фибробластов 2	Fgf2	1,264	1,032	0,042	GO:0000186 стимуляция активности MAPKK; GO:0000189 ядерная транслокация MAPK; GO:0001525 ангиогенез; GO:0001658 ветвление в процессе морфогенеза зачатков мочеточников; GO:0001759 индукция органов;

					GO:0001934 положительная регуляция фосфорилирования аминокислот в белках; GO:0002042 митозия клеток, вовлеченных в разрастание кровеносных сосудов; GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0006700 биосинтез C21-стероидного гормона; GO:0006915 апоптоз
Fin bud фактора инициации гомолог (полосатый данио)	Fibin	1,264	1,014	0,001	
Ольфакторный рецептор 7	Olr7	1,261	1,228	0,011	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха
Стерол-О-ацитилтрансфераза 2	Soat2	1,256	-1,037	0,016	GO:0007584 ответ на питательные вещества; GO:0008202 метаболизм стероидов; GO:0008203 метаболизм холестерина; GO:0033344 отток холестерина; GO:0034379 сборка частиц липопротеинов очень низкой плотности; GO:0034435 эстерификация холестерина
Неурексин 1	Nrxn1	1,256	1,071	0,022	GO:0007268 синаптическая передача; GO:0007269 секреция нейромедиаторов; GO:0007416 сборка синапсов; GO:0051290 гетеротетрамеризация белков
MARCKS-подобный 1	Marcks11	1,251	1,104	0,033	GO:0008284 положительная регуляция клеточной пролиферации; GO:0016192 опосредованный везикулами транспорт
Кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II	Camk2n1	1,251	1,151	0,024	GO:0007268 синаптическая передача
ингибитор 1					
Повтор Atmadillo содержащий, X-связанный 1	Armsx1	1,247	1,042	0,003	
Протокадгерин бета-2	Pcdhb2	1,244	1,090	0,037	GO:0007155 клеточная адгезия; GO:0007156 гомофильная клеточная адгезия
ELAV (эмбриональный летальный, аномальное зрение, <i>Drosophila</i>)-подобный 2 (Hu антиген B)	Elav12	1,242	-1,022	0,041	
Регулируемой повреждением ДНК аутофагии модулятор 2 аналогичный CG4025-PA	Dram2 LOC689412	1,239	1,088	0,013	GO:0006915 апоптоз; GO:0006917 индукция апоптоза
Протеолипидный белок 1	Plp1	1,238	1,183	0,019	GO:0007229 интегрин-опосредованный сигнальный путь; GO:0008366 оболочка аксонов; GO:0010001 дифференциация глиальных клеток; GO:0022010 миелинизация в центральной нервной системе; GO:0042552 миелинизация; GO:0042759 биосинтез длинноцепочечных жирных кислот; GO:0048469 созревание клеток
Аспартоазилаза	Aspa	1,237	1,012	0,036	GO:0008152 метаболизм; GO:0022010 миелинизация в центральной нервной системе; GO:0048714 положительная регуляция дифференциации олигодендроцитов
Первый ген выше Nt5dc3	LOC362863	1,232	1,198	0,037	
PRKC, апоптоза, WT1, регулятор	Pawr	1,232	1,140	0,049	GO:0006915 апоптоз; GO:0030889 отрицательная регуляция пролиферации В-клеток; GO:0042094 биосинтез интерлейкина-

					2; GO:0042130 отрицательная регуляция пролиферации Т-клеток; GO:0042986 положительная регуляция биосинтеза белка-предшественника амилоида; GO:0045449 регуляция транскрипции; GO:0050860 отрицательная регуляция сигнального пути Т-клеточного рецептора
Глутаматный рецептор, ионотропный, AMPA4	Gria4	1,231	1,181	0,036	GO:0007268 синаптическая передача
Фумарилацетоацетат гидролазный домен-содержащий 1	Fahd1	1,229	1,152	0,039	GO:0008152 метаболизм
Синдром МакКьюсика-Кауфмана	Mkks	1,225	1,178	0,010	GO:0007286 развитие сперматид; GO:0007608 сенсорное восприятие запаха; GO:0008150 биологический процесс; GO:0009296 сборка жгутиков; GO:0021756 развитие стриатума; GO:0021766 развитие гиппокампа; GO:0021987 развитие коры головного мозга; GO:0035058 сборка сенсорных ресничек; GO:0035176 социальное поведение; GO:0042384 сборка ресничек
Ингибитор протеинкиназы, гамма	Pkig	1,223	1,226	0,017	GO:0000122 отрицательная регуляция транскрипции с промотора РНК-полимеразы II; GO:0006469 отрицательная регуляция активности протеинкиназы; GO:0007165 передача сигнала; GO:0042308 отрицательная регуляция импорта белков в ядро
Рецептор холицистокинина В	Cckbr	1,222	1,103	0,036	GO:0001821 секреция гистамина; GO:0002209
					поведенческая защитная реакция; GO:0006915 апоптоз; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0007204 повышение концентрации ионов кальция в цитозоле; GO:0007586 пищеварение; GO:0008284 положительная регуляция клеточной пролиферации; GO:0032230 положительная регуляция синаптической передачи, ГАМК-эргическая; GO:0032868 ответ на стимуляцию инсулином
Семейство RAS-подобных белков 11, представитель В	Ras111b	1,221	1,156	0,028	GO:0007165 передача сигнала; GO:0007264 опосредованная малой ГТФазой передача сигнала
Рецептор галанина 1	Galr1	1,219	1,117	0,047	GO:0007165 передача сигнала; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0007189 стимуляция активности аденилатциклазы сигнальным путем G-белка
Калиевый потенциалозависимый канал, подсемейство Shab, представитель 1	Kcnb1	1,217	1,040	0,038	GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006813 транспорт ионов калия; GO:0051259 олигомеризация белков; GO:0055085 трансмембранный перенос
Протеиндисульфидизомераза, семейство А, представитель 4	Pdia4	1,216	1,159	0,037	GO:0045454 окислительно-восстановительный гомеостаз клеток
Миозин, легкой цепи полипептид 1	My11	1,215	1,128	0,024	GO:0060048 сокращение сердечной мышцы
Персефин	Fspn	1,213	1,255	0,006	GO:0001658 ветвление в процессе морфогенеза

					зачатков мочеточников
Суперсемейства фактора некроза опухоли (лиганд), представитель 13	Tnfrsf13	1,212	1,228	0,001	GO:0002426 продуцирование иммуноглобулинов в слизистой ткани; GO:0002636 положительная регуляция образования зародышевого центра; GO:0006955 иммунный ответ; GO:0008150 биологический процесс; GO:0008284 положительная регуляция клеточной пролиферации; GO:0016064 опосредованный иммуноглобулинами иммунный ответ; GO:0048298 положительная регуляция переключения изотипов на изотип IgA; GO:0050776 регуляция иммунного ответа
Взаимодействующий с фактором АДФ-рибозилирования белок 1	Arfip1	1,211	1,039	0,027	GO:0006886 внутриклеточный транспорт белков; GO:0050708 регуляция секреции белков
Цинковый палец, MYND-типа содержащий 19	Zmynd19	1,211	1,043	0,035	
Центросомальный белок 70 кДа	Cep70	1,210	1,158	0,024	
Рибосомный L24 домен-содержащий 1	Rsl24d1	1,210	1,139	0,035	GO:0006412 трансляция; GO:0042254 биогенез рибосом
Белок с Ring-пальцем 133	Rnf133	1,209	1,157	0,018	GO:0051865 аутоубиквитинирование белков
Плазматическая глутамат-карбоксипептидаза	Pgcp	1,205	1,147	0,044	GO:0006508 протеолиз; GO:0042246 регенерация ткани
DnaJ (Hsp40) гомолог, подсемейство A, представитель 1	DnaJ1	1,199	1,320	0,014	GO:0006457 сворачивание белков; GO:0007283 сперматогенез; GO:0009408 ответ на тепловое воздействие; GO:0030317 подвижность сперматозоидов; GO:0030521 сигнальный путь рецептора андротена; GO:0042769 ответ на
					повреждение ДНК, обнаружение повреждения ДНК
Трансмембранный и суперспиральный домены 1	Tmsol	1,198	1,057	0,011	GO:0008150 биологический процесс
Аррестин бета-1	Arb1	1,196	1,204	0,002	GO:0000187 стимуляция активности MAPK; GO:0002031 интернализация связанного с G-белком рецептора; GO:0002032 десенситилизация сигнального пути белка рецептора, связанного с G-белками, арретином; GO:0006366 транскрипция с промотора РНК-полимеразы II; GO:0006892 пост-Гольджи опосредованный везикулами транспорт; GO:0006897 эндоцитоз; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0007188 сигнализация G-белка, связанная с вторичным мессенджером нуклеотидом цАМФ // ; GO:0007600 сенсорное восприятие
Дистония 1	Dyt1	1,193	1,043	0,002	GO:0006457 сворачивание белков; GO:0006979 ответ на окислительный стресс; GO:0051085 опосредованное шаперонами сворачивание белков, нуждающееся в кофакторе
Латрофилин 3	Lphn3	1,191	1,172	0,025	GO:0007218 нейропептидный сигнальный путь; GO:0007420 развитие головного мозга
FK506-связывающий белок 14	Fkbp14	1,190	1,332	0,022	GO:0006457 сворачивание белков

Синтаза оксида азота 2, индуцируемая	Nos2	1,188	1,001	0,021	GO:0001542 овуляция из фолликулов яичников; GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0001935 пролиферация эндотелиальных клеток; GO:0001974 ремоделирование кровеносных сосудов; GO:0006527 катаболизм аргинина; GO:0006801 метаболизм супероксида; GO:0006809 биосинтез оксида азота; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007199 сигнализация G-белка, связанная с вторичным мессенджером нуклеотидом цГМФ; GO:0007243 каскад внутриклеточной протеинкиназы
Ольфакторный рецептор 1105	Olr1105	1,187	-1,050	0,026	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха
Белок теплового шока бета-2	Hspb2	1,186	-1,117	0,041	GO:0007525 развитие соматических мышц; GO:0009408 ответ на тепловое воздействие
Разобшающий белок 1 (митохондриальный, переносчик протонов)	Ucp1	1,185	1,100	0,009	GO:0006091 генерирование метаболитов предшественников и энергии; GO:0006839 митохондриальный транспорт; GO:0015992 протонный транспорт; GO:0032870 клеточный ответ на гормональную стимуляцию; GO:0044253 положительная регуляция метаболизма многоклеточного организма; GO:0048545 ответ на стимуляцию стероидным гормоном; GO:0050873 дифференциация бурых жировых клеток; GO:0055085 трансмембранный перенос
Анкириновый повтор и SOCS бокс-содержащий 2	Asb2	1,182	1,117	0,037	
Домен 31 с WD повтором	Wdr31	1,182	1,041	0,036	
Нейрексофилин 4	Nxph4	1,180	-1,046	0,047	
Кератин 82	Krt82	1,178	1,063	0,043	
Вирус кошачьего лейкоза подгруппы C, семейство клеточных рецепторов, представитель 2	Flvcr2	1,177	-1,071	0,028	GO:0055085 трансмембранный перенос
Альфа-2u глобулин PGCL4 основной белок мочи 4 альфа-2u глобулин PGCL3 альфа-2u глобулин PGCL1 альфа2u глобулин альфа-2u глобулин PGCL2 альфа 2U глобулин	Obp3 Mup4 LOC259244 LOC259246 LOC298111 LOC298109 LOC366380	1,176	-1,185	0,030	GO:0006810 транспорт
Рилин	Reln	1,176	1,055	0,037	GO:0000904 клеточный морфогенез, вовлеченный в дифференциацию; GO:0001764 миграция нейронов; GO:0007411 аксональное наведение; GO:0007417 развитие центральной нервной системы; GO:0007420 развитие головного мозга; GO:0007626 локомоторное поведение; GO:0010001 дифференциация глиальных клеток; GO:0018108 фосфорилирование пептидил-тирозина; GO:0021511 структурирование спинного мозга; GO:0021800 тангенциальная миграция в коре

					головного мозга
Связанный с везикулами мембранный белок 7	Vamp7	1,175	1,049	0,048	GO:0006888 опосредованный везикулами транспорт из ЭР в аппарат Гольджи; GO:0006906 слияние везикул; GO:0006911 фагоцитоз, поглощение; GO:0008333 транспорт из эндосом в лизосомы; GO:0015031 транспорт белков; GO:0016044 организация клеточной мембраны; GO:0016192 опосредованный везикулами транспорт; GO:0017156 зависимый от ионов кальция экзоцитоз; GO:0043308 дегрануляция эозинофилов; GO:0043312 дегрануляция нейтрофилов
Плазминоген	Plg	1,175	-1,022	0,037	GO:0006915 апоптоз; GO:0006917 индукция апоптоза; GO:0007596 коагуляция крови; GO:0042246 регенерация ткани; GO:0045445 дифференциация миобластов; GO:0046716 гомеостаз мышечных клеток; GO:0048771 ремоделирование тканей; GO:0051603 протеолиз, вовлеченный в катаболизм клеточных белков; GO:0051918 отрицательная регуляция фибринолиза; GO:0051919 положительная регуляция фибринолиза
Семейство со сходством последовательностей 131, представитель B	Fam131b	1,173	1,085	0,020	
Холинэргический рецептор, никотиновый, бета-2 (нейрональный)	Chrnb2	1,169	1,112	0,004	GO:0001508 регуляция потенциала действия; GO:0001661 условнорефлекторно выработанное отвращение к пище; GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006816 транспорт ионов кальция; GO:0006939 сокращение гладких мышц; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007271 холинэргическая синаптическая передача; GO:0007601 зрительное восприятие; GO:0007605 сенсорное восприятие звука
Динеин, легкая цепь LC8-типа 1	Dynl1l	1,169	1,153	0,033	GO:0006809 биосинтез оксида азота; GO:0007017 процесс, обусловленный микротрубочками; GO:0008633 активация продуктов проапоптотических генов; GO:0042133 метаболизм нейромедиаторов; GO:0042326 отрицательная регуляция фосфорилирования
Семейство кинезинов, представитель 27	Kif27	1,167	1,078	0,005	GO:0007018 движение, обусловленное микротрубочками
LOC362793	RGD1307315	1,165	1,033	0,021	
Unc-50 гомолог (C. elegans)	Unc50	1,163	1,035	0,044	GO:0007166 сигнальный путь, связанный с рецептором клеточной поверхности; GO:0015031 транспорт белков
Звуковой еж	Shh	1,163	1,202	0,010	GO:0001525 ангиогенез; GO:0001569 структурирование кровеносных сосудов; GO:0001570 васкулогенез; GO:0001656 развитие метанефроса; GO:0001658 ветвление в процессе морфогенеза зачатков мочеточников; GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0001708 определение судьбы клеток; GO:0001755 миграция клеток нервного гребня;

					GO:0001822 развитие почек; GO:0001841 образование нервной трубки
Гистидин-декарбоксилаза	Hdc	1,162	1,041	0,044	GO:0001692 метаболизм гистамина; GO:0006519 метаболизм аминокислот и производных в клетках; GO:0006547 метаболизм гистидина; GO:0006548 катаболизм гистидина; GO:0019752 метаболизм карбоновых кислот; GO:0042423 биосинтез катехоламинов
Ольфакторный рецептор 1593	Olr1593	1,162	1,083	0,037	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха
Белок «цинковый палец» 354A	Zfp354a	1,160	1,051	0,007	GO:0000122 отрицательная регуляция транскрипции с промотора РНК-полимеразы II; GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0001822 развитие почек; GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007576 фрагментация ядра; GO:0051593 ответ на фолиевую кислоту
Опухолевый белок p63	Trp63	1,157	1,048	0,026	GO:0000122 отрицательная регуляция транскрипции с промотора РНК-полимеразы II; GO:0001302 репликативное старение клеток; GO:0001501 развитие скелетной системы; GO:0001736 установление плоскостной полярности; GO:0001738 морфогенез поляризованного эпителия; GO:0001942 развитие волосных фолликулов; GO:0002053
					положительная регуляция пролиферации мезенхимальных клеток; GO:0002064 развитие эпителиальных клеток; GO:0006915 апоптоз; GO:0006916 антиапоптоз
Гистоновый кластер 1, H1t	Hist1h1t	1,155	1,034	0,015	GO:0006334 сборка нуклеосом; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007283 сперматогенез; GO:0007339 связывание сперматозоидов с вителлиновым слоем; GO:0030154 дифференциация клеток; GO:0030317 подвижность сперматозоидов
Недействующий гомолог 1 (Drosophila)	Dab1	1,154	-1,073	0,018	GO:0001764 миграция нейронов; GO:0007162 отрицательная регуляция клеточной адгезии; GO:0007264 опосредованная малой ГТФазой передача сигнала; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007399 развитие нервной системы; GO:0007420 развитие головного мозга; GO:0021589 структурная организация мозжечка; GO:0021795 миграция клеток в коре головного мозга; GO:0021799 радиальная миграция клеток в коре головного мозга; GO:0021813 межклеточная адгезия, вовлеченная в нейронально-глиальные взаимодействия, участвующие в радиальной направляемой глии мигриции в коре головного мозга
Богатый лейцином повтор- содержащий 66	Llgs66	1,154	1,139	0,045	
Нейрональный PAS-домен	Npas4	1,154	1,095	0,015	GO:0007165 передача сигнала; GO:0045941

содержащий белок 4					положительная регуляция транскрипции; GO:0045944 положительная регуляция транскрипции с промотора РНК-полимеразы II; GO:0045944 положительная регуляция транскрипции с промотора РНК-полимеразы II
N-ацетилнейраминовой кислоты фосфатаза	Nanp	1,154	1,165	0,042	GO:0005975 метаболизм углеводов; GO:0008152 метаболизм; GO:0046380 биосинтез N-ацетилнейрамина
MAD2L1-связывающий белок	Mad2l1bp	1,152	1,111	0,004	GO:0007093 контрольный пункт митотического клеточного цикла; GO:0007096 регуляция выхода из митоза
Нейромедин S	NMS	1,152	-1,015	0,045	GO:0006940 регуляция сокращения гладких мышц; GO:0007218 нейропептидный сигнальный путь; GO:0045475 двигательный ритм
Трансмембранная сериновая протеаза 8 (кишечная)	Trprss8	1,149	1,203	0,035	GO:0006508 протеолиз; GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006814 транспорт ионов натрия
Миоглобин	Myb	1,149	1,036	0,015	GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0006810 транспорт; GO:0007507 развитие сердца; GO:0009725 ответ на гормональную стимуляцию; GO:0015671 перенос кислорода; GO:0031444 сокращение волокон медленно сокращающихся скелетных мышц; GO:0042542 ответ на пероксид водорода; GO:0043353 дифференциация эритроцитов; GO:0050873 дифференциация бурых жировых клеток
Аналогичный кДНК RIKEN 1500031L02	RGD621352	1,145	1,411	0,006	
Дегидрогеназа/редуктаза (семейство SDR), представитель 7	Dhrs7	1,145	-1,013	0,046	GO:0055114 окисление-восстановление
Ассоциированный с ядерными порами белок	Nprp60	1,143	-1,073	0,033	GO:0001841 образование нервной трубки; GO:0015031 транспорт белков; GO:0046907 внутриклеточный транспорт; GO:0051028 транспорт мРНК; GO:0055085 трансмембранный перенос
Ольфакторный рецептор 484	Olr484	1,141	1,355	0,016	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха
Семейство торсинов 3, представитель A	Tor3a	1,140	1,088	0,020	GO:0051085 опосредованное шаперонами сворачивание белков, нуждающееся в кофакторе
Аналогичный предшественнику белка C20orf103	RGD1306991	1,139	-1,041	0,041	
Аналогичный белку RAN	RGD1306195	1,138	1,112	0,014	GO:0006886 внутриклеточный транспорт белков; GO:0006913 ядерно-цитоплазматический транспорт; GO:0007165 передача сигнала
Натрийуретического пептида рецептор A/гуанилатциклаза A (атрионатрийуретического пептида рецептор A)	Npr1	1,138	1,050	0,034	GO:0006182 биосинтез ЦГМФ; GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках; GO:0007166 сигнальный путь, связанный с рецептором клеточной поверхности; GO:0007168 сигнальный путь рецептора гуанилилциклазы; GO:0008217 регуляция

					кровенного давления; GO:0030828 положительная регуляция биосинтез цГМФ; GO:0042417 метаболизм дофамина
Ольфакторный рецептор 174	Olr174	1,138	1,294	0,040	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха
NADH дегидрогеназа (убихинон) 1, альфа подкомплекс, фактор сборки 3	Ndufaf3	1,131	-1,084	0,042	GO:0032981 сборка комплекса I митохондриальной дыхательной цепи
Переносчик сигнала интерлейкина 6	Il6st	1,128	1,061	0,001	GO:0005977 метаболизм гликогена; GO:0006642 мобилизация триглицеридов; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007259 каскад JAK- STAT; GO:0007584 ответ на питательные вещества; GO:0008284 положительная регуляция клеточной пролиферации; GO:0008593 регуляция сигнального пути Notch; GO:0014911 положительная регуляция миграции гладкомышечных клеток; GO:0019221 опосредованный цитокинами сигнальный путь; GO:0030307 положительная регуляция роста клеток
Синуклеин, альфа (не-A4 компонент предшественника амилоида)	SncA	1,127	1,096	0,005	GO:0001774 активация микроглиальных клеток; GO:0001921 положительная регуляция решиплинга рецепторов; GO:0001956 положительная регуляция секреции нейромедиаторов; GO:0001963 синаптическая передача, дофаминергическая; GO:0006631
					метаболизм жирных кислот; GO:0006638 метаболизм нейтральных липидов; GO:0006644 метаболизм фосфолипидов; GO:0006916 антиапоптоз; GO:0007006 организация митохондриальных мембран; GO:0008344 взрослое двигательное поведение
Интерферон-регулирующий фактор 3	Irf3	1,127	1,166	0,011	GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК- зависимая; GO:0007249 каскад I-каппаB киназа/NF-каппаB; GO:0009617 ответ на бактерии; GO:0031663 опосредованный липолисахаридами сигнальный путь; GO:0032496 ответ на липополисахарид; GO:0043330 ответ на экзотенную dsRNA; GO:0045351 биосинтез интерферона типа I
Асиалогликопротеина рецептор 1	Asgr1	1,121	1,051	0,028	GO:0006897 эндоцитоз; GO:0031668 клеточный ответ на внеклеточную стимуляцию
Белок теплового шока 1 105 кДа/110 кДа	HspH1	1,120	1,358	0,036	GO:0006950 ответ на стресс; GO:0051085 опосредованное шаперонами сворачивание белков, нуждающееся в кофакторе
Актин гамма-2, гладкомышечный, кишечный	Actg2	1,117	1,070	0,008	GO:0006936 сокращение мышц
Аналогичный предполагаемому белку, с по меньшей мере 9 трансмембранными доменами, эукариотического происхождения (43,9 кДа) (2G415)	RGD1309228	1,111	1,099	0,007	
Временный рецепторный	Trpv2	1,111	1,060	0,018	GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006816

потенциальный катионный канал, подсемейство V, представитель 2					транспорт ионов кальция; GO:0009266 ответ на температурный раздражитель; GO:0009408 ответ на тепловое воздействие; GO:0055085 трансмембранный перенос
Глутатион S-трансфераза, тета-2	Gstt2	1,108	1,123	0,033	GO:0006749 метаболизм глутатиона
Рецептор аденозина A3	Adora3	1,099	-1,150	0,048	GO:0001973 сигнальный путь рецептора аденозина; GO:0002553 секреция гистамина тучными клетками; GO:0002687 положительная регуляция миграции лейкоцитов; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0014061 регуляция секреции норадреналина; GO:0014068 положительная регуляция каскада фосфоинозитид-3-киназы; GO:0043306 положительная регуляция дегрануляции тучных клеток; GO:0050729 положительная регуляция воспалительного ответа; GO:0050850 положительная регуляция опосредованной кальцием сигнализации
Сарколипин	Sln	1,087	1,355	0,038	GO:0051924 регуляция транспорта ионов кальция
N-мус-подавляемый ген 4	Ndrp4	1,087	1,105	0,010	
Gyrase ретроинтеграза 1	Gin1	1,086	1,054	0,025	GO:0015074 интеграция ДНК
АТФ-связывающая кассета, подсемейство G (WHITE), представитель 3-подобный 1	Abcg311 Abcg312 RGD156 4709 LOC360	1,084	1,064	0,043	
АТФ-связывающая кассета, подсемейство G (WHITE), представитель 3-подобный 2 аналогичный АТФ-связывающей кассете, подсемейство G (WHITE), представитель 3	997				
Окситотин, препролептин аргинин вазопрессин	Oxt Avp	1,084	-1,112	0,013	GO:0001696 секреция кислоты желудочного сока; GO:0001975 ответ на амфетамин; GO:0002027 регуляция частоты сердечных сокращений; GO:0002125 материнское агрессивное поведение; GO:0003077 отрицательная регуляция диуреза; GO:0003079 положительная регуляция натрийуреза; GO:0006950 ответ на стресс; GO:0007204 повышение концентрации ионов кальция в цитозоле; GO:0007507 развитие сердца; GO:0007565 женская беременность
Тимет-олигопептидаза 1	Thop1	1,080	-1,013	0,049	GO:0006508 протеолиз; GO:0006518 метаболизм пептидов; GO:0007243 каскад внутриклеточной протеинкиназы
Отвечающий элемент цАМФ-связывающий белок 3	Creb3	1,078	1,137	0,021	GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая
Фактор 12 пероксисомного биогенеза	Pex12	1,071	1,149	0,001	GO:0007031 организация пероксисом; GO:0015031 транспорт белков; GO:0016558 импорт белков в матрикс пероксисом
Эндотелиновый рецептор типа A подобный рецептору эндотелина-1	Ednra LOC100366209	1,071	1,130	0,009	GO:0001569 структурирование кровеносных сосудов; GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0001701 in utero эмбриональное развитие;

					GO:0001934 положительная регуляция фосфорилирования аминокислот в белках; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007204 повышение концентрации ионов кальция в цитозоле; GO:0007205 стимуляция активности протеинкиназы С сигнальным путем белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0007507 развитие сердца; GO:0007585 дыхательный газообмен; GO:0008217 регуляция кровяного давления
	Mkl1	1,068	-1,152	0,038	GO:0030036 организация актинового цитоскелета
Белок геранилгеранилтрансфераза типа I, бета-субъединица	Pggt1b	1,062	1,162	0,039	GO:0008284 положительная регуляция клеточной пролиферации; GO:0018348 геранилгеранилирование аминокислот в белках; GO:0034097 ответ на стимуляцию цитокинами; GO:0045787 положительная регуляция клеточного цикла; GO:0051774 отрицательная регуляция биосинтеза синтазы оксида азота 2; GO:0051789 ответ на стимуляцию белком
Ольфакторный рецептор 1356	Olr1356	1,061	1,323	0,021	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха
Связанное с иммунитетом семейство ITFаз, cinema 1	Irgc1	1,060	-1,124	0,017	
Лишенный дистальной области	Dlx5	1,050	-1,140	0,008	GO:0001649 дифференциация остеобластов;
гомеобокс 5					GO:0001958 внутриклеточное окостенение; GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007399 развитие нервной системы; GO:0007409 аксоногенез; GO:0007411 аксональное наведение; GO:0008283 пролиферация клеток; GO:0030326 морфогенез эмбриональных конечностей; GO:0030855 дифференциация эпителиальных клеток
RELT-подобный 2 FCH и двойной SH3 домены 1	Rel12 Fchsd1	1,047	-1,088	0,041	GO:0010811 положительная регуляция адгезии клеток к субстрату
Мембранный переносчик магния 2	Mmg2	1,047	1,171	0,025	GO:0006810 транспорт; GO:0006824 транспорт ионов кобальта; GO:0006825 транспорт ионов меди; GO:0006828 транспорт ионов марганца; GO:0015674 транспорт неорганических двух-, трехвалентных катионов; GO:0015675 транспорт ионов никеля; GO:0015693 транспорт ионов магния
STEAP семейство, представитель 3	Steap3	1,046	1,177	0,004	GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006826 транспорт ионов железа; GO:0006915 апоптоз; GO:0006917 индукция апоптоза; GO:0007049 клеточный цикл; GO:0009306 секреция белков; GO:0055114 окисление-восстановление
Сиалидаза 2 (цитозольная сиалидаза)	Neu2	1,030	1,134	0,023	GO:0008152 метаболизм; GO:0010831 положительная регуляция дифференциации мышечных трубочек; GO:0045471 ответ на этанол; GO:0045663 положительная регуляция

					дифференциации миобластов
Сперматогенез-ассоциированный 6	Spata6	1,028	1,057	0,045	GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007283 сперматогенез; GO:0030154 дифференциация клеток
Фактор роста фибробластов 20	Fgf20	1,027	-1,096	0,044	GO:0008284 положительная регуляция клеточной пролиферации; GO:0008543 сигнальный путь рецептора фактора роста фибробластов; GO:0016049 рост клеток; GO:0030154 дифференциация клеток; GO:0060113 дифференциация рецепторных клеток внутреннего уха
Холинэргический рецептор, никотиновый, альфа 9	Chrna9	1,022	-1,124	0,006	GO:0006812 катионный транспорт; GO:0006816 транспорт ионов кальция; GO:0007204 повышение концентрации ионов кальция в цитозоле; GO:0007605 сенсорное восприятие звука; GO:0042472 морфогенез внутреннего уха; GO:0050910 обнаружение механических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии звука
Рецептор фактора коагуляции II (тромбина)	F2r	1,005	1,345	0,007	GO:0000186 стимуляция активности MAPKK; GO:0002248 замена соединительной ткани в процессе воспалительного ответа; GO:0006919 стимуляция активности каспазы; GO:0006954 воспалительный ответ; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0007205 стимуляция активности протеинкиназы C сигнальным путем белка
					рецептора, связанного с G-белками; GO:0007260 фосфорилирование остатков тирозина белка STAT; GO:0007262 ядерная транслокация белка STAT; GO:0007529 установление синаптической специфичности в нервно-мышечном соединении
Калиевый канал, подсемейство K, представитель 1	Kcnk1	1,004	1,241	0,015	GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006813 транспорт ионов калия; GO:0035094 ответ на никотин
Амелобластин	Ambn	-1,000	-1,046	0,025	
Молекула адгезии с Ig-подобным доменом 3	Amigo3	-1,023	1,147	0,022	GO:0007155 клеточная адгезия; GO:0007157 гетерофильная межклеточная адгезия; GO:0007399 развитие нервной системы
Анкириновый повтор и SOCS бокс-содержащий 6	Asb6	-1,028	-1,072	0,015	
АТФаза, Н-переносащая, лизосомальная V1 субъединица B2	Atp6v1b2	-1,039	1,046	0,011	GO:0006811 ионный транспорт; GO:0007035 закисление вакуолей; GO:0015986 связанный с синтезом АТФ протонный транспорт; GO:0015992 протонный транспорт; GO:0030641 регуляция pH клеток; GO:0046034 метаболизм АТФ
Миелоидный/лимфоидный или смешанный лейкоз (гомолотристоракс, <i>Drosophila</i>); перенесенный на, 10	Mllt10	-1,041	-1,001	0,023	GO:0008150 биологический_процесс
Киназа фосфоорилазы, бета	Phkb	-1,042	1,078	0,009	GO:0005976 метаболизм полисахаридов; GO:0005977 метаболизм гликогена
Ольфакторный рецептор 1409	Olr1409	-1,059	-1,105	0,038	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора,

					связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха
MIF4G домен содержащий	Mif4 rd	-1,063	-1,109	0,002	GO:0006417 регуляция трансляции; GO:0016070 метаболизм РНК
Ольфакторный рецептор 44	Olr44	-1,073	-1,122	0,039	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха
Сульфатазу модифицирующий фактор 2	Sumf2	-1,077	-1,088	0,034	
Домен 45 с WD повтором	Wdr45	-1,078	1,120	0,049	
Синдекан-связывающий белок	Sdcbp	-1,080	1,170	0,008	GO:0007265 передача сигнала белком Ras
Врожденная липодистрофия Верардинелли-Сейпа, 2 гомолог (человеческий)	Bscl2	-1,082	-1,006	0,047	GO:0008150 биологический_процесс
Дегидрогеназа/редуктаза (семейство SDR), представитель 1	Dhrs1	-1,083	1,116	0,006	GO:0055114 окисление-восстановление
Полимераза (ДНК-направляемая), гамма	Polg	-1,089	-1,102	0,029	GO:0006264 репликация митохондриальной ДНК; GO:0006287 нуклеотид-эксизионная репарация, заполнение брешей; GO:0007568 старение
Белок O-фукосилтрансфераза 1	Pofut1	-1,091	1,038	0,026	GO:0001525 ангиогенез; GO:0001756 сомитогенез; GO:0005975 метаболизм углеводов; GO:0006004 метаболизм фукозы; GO:0006493 O-связанное гликозилирование аминокислот в белках; GO:0007219 сигнальный
					путь Notch; GO:0007399 развитие нервной системы; GO:0007507 развитие сердца; GO:0008150 биологический_процесс
Наружное плотное волокно хвостов сперматозоидов 2	Odf2	-1,098	-1,005	0,044	GO:0007286 развитие сперматид
Фактору узнавания ядерного преламина A подобный	Narf1	-1,099	-1,006	0,017	GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0016226 сборка кластера железо-сера; GO:0032364 гомеостаз кислорода; GO:0045449 регуляция транскрипции
Переносчик растворенных веществ, семейство 6 (переносчик нейромедиатора, серотонина), представитель 4	Slc6a4	-1,105	-1,065	0,038	GO:0001504 поглощение нейромедиаторов; GO:0006837 транспорт серотонина; GO:0007626 двигательное поведение; GO:0009636 ответ на токсины; GO:0015844 транспорт моноаминов; GO:0021794 развитие таламуса; GO:0051610 поглощение серотонина
Ацил-коэнзим А оксидаза 3, пристаноил	Acox3	-1,106	-1,081	0,001	GO:0006629 метаболизм липидов; GO:0006631 метаболизм жирных кислот; GO:0006635 бета-окисление жирных кислот; GO:0033540 бета-окисление жирных кислот с использованием ацил-CoA оксидазы; GO:0055114 окисление-восстановление
Семейство Shroom, представитель 2	Shroom2	-1,115	1,191	0,035	GO:0000902 морфогенез клеток; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0016477 миграция клеток; GO:0030835 отрицательная регуляция деполимеризации волокон актина; GO:0032438 организация меланосом; GO:0045217 поддержание межклеточных соединений; GO:0051017 сборка

					пучков волокон актина
Аналогичный мДНК RIKEN A730011L01 ген	LOC498029	-1,115	-1,077	0,023	GO:0006281 репарация ДНК
Нейропептида FF рецептор 1	Npffr1	-1,117	-1,111	0,024	GO:0007165 передача сигнала; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками
Kelch-подобный 36 (<i>Drosophila</i>)	Klhl36	-1,119	-1,021	0,014	
Фосфатидил-инозитол-гликанового якоря биосинтез, класс S	Pigs	-1,128	1,007	0,033	GO:0006506 GPI биосинтез якоря; GO:0016255 присоединение GPI якоря к белку
PDZ и LIM домен 1	Pdlim1	-1,131	1,111	0,049	GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0045449 регуляция транскрипции
Альфа-1-В гликопротеин	Albg	-1,132	-1,048	0,005	
Домен 7 с WD повтором	Wdr7	-1,133	-1,041	0,017	
Белок O-связанная манноза бета-1,2-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза	Pomgnt1	-1,135	-1,056	0,012	GO:0006487 N-связанное гликозилирование аминокислот в белках; GO:0006493 O-связанное гликозилирование аминокислот в белках; GO:0008150 биологический_процесс
Фактор роста фибробластов 11	Fgfl1	-1,135	-1,162	0,016	
DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) бокс, полипептид 24	Ddx24	-1,139	1,006	0,027	
Гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин H1	Hnrph1	-1,143	1,100	0,040	GO:0006396 процессинг РНК
Rho-связанный БТВ домен-содержащий 2	Rhobtb2	-1,145	-1,024	0,013	GO:0007264 опосредованная малой ГТФазой передача сигнала
Белок с Ring-пальцем 135	Rnf135	-1,147	-1,045	0,013	GO:0006270 инициация ДНК-зависимой
					репликации ДНК; GO:0007264 опосредованная малой ГТФазой передача сигнала; GO:0047497 транспорт митохондрий по микротрубочкам
Связанная с вирусом осповакцины киназа 3	Vrk3	-1,150	1,011	0,046	GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках; GO:0032516 положительная регуляция активности фосфопротеинфосфатазы; GO:0070373 отрицательная регуляция каскада ERK1 и ERK2
Кардиотропин-подобный цитокин фактор 1	Cicf1	-1,150	-1,144	0,029	GO:0007166 сигнальный путь, связанный с рецептором клеточной поверхности; GO:0007259 каскад JAK-STAT; GO:0030183 дифференциация В-клеток
Избыточно экспрессируемый в опухоли предстательной железы белок 1	Ptov1	-1,154	-1,014	0,050	GO:0045449 регуляция транскрипции
Активированная митогеном киназа протеинкиназы 1	Map3k1	-1,158	-1,106	0,008	GO:0000165 каскад MAPKKK; GO:0000186 стимуляция активности MAPKK; GO:0000209 полиубиквитинирование белков; GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках; GO:0006970 ответ на осмотический стресс; GO:0007179 сигнальный путь рецептора трансформирующего фактора роста-бета; GO:0007249 каскад I-каппаВ киназа/NF-каппаВ; GO:0007254 каскад JNK; GO:0007256 стимуляция активности JNKK; GO:0007257 стимуляция активности JUN киназы
Связанный с гомеостазом кальция белок	Cherp RGD1311847	-1,160	-1,040	0,018	GO:0006396 процессинг РНК; GO:0006874 гомеостаз ионов кальция в клетках;

эндоплазматического ретикулула I аналогичный 1700030K09Rik белку					GO:0008285 отрицательная регуляция клеточной пролиферации
Семейство рецепторов прогестина и адипоQ, представитель III	Pagr3	-1,161	-1,063	0,016	
Супрессор опухолевого роста глиомы ген-кандидат 2	Gltscr2	-1,162	-1,123	0,012	
Поли (гC)-связывающий белок 2	Pcbp2	-1,162	-1,015	0,014	GO:0008380 сплайсинг РНК
ТНО комплекс 5	Thoc5	-1,163	-1,025	0,036	GO:0006397 процессинг мРНК; GO:0006406 экспорт мРНК из ядра; GO:0006810 транспорт; GO:0008150 биологический процесс; GO:0008380 сплайсинг РНК; GO:0030154 дифференциация клеток; GO:0045650 отрицательная регуляция дифференциации макрофагов; GO:0046784 экспорт безыонной вирусной мРНК из ядра хозяина; GO:0051028 транспорт мРНК
Глицин-, глутамат-, тиенилциклогексилпептидин-связывающий белок	LOC246295	-1,165	1,035	0,045	
Семейство со сходством последовательностей 113, представитель A	Fam113a	-1,171	1,022	0,049	
Взаимодействующий с богатым лейцином повтором (в FLII) белок 1	Lrrfip1	-1,175	1,000	0,048	GO:0045449 регуляция транскрипции
AlkB, репарации после алкилирования гомолог 3 (E. coli)	Alkbh3	-1,177	-1,138	0,001	GO:0006281 репарация ДНК; GO:0055114 окисление-восстановление
Связывающий белок-предшественник бета-амилоида (A4) белок, семейство B, представитель 3	Apbb3	-1,181	1,016	0,018	
Ингибитор циклинзависимой киназы 2B (p15, ингибирует CDK4)	Cdkn2b	-1,185	-1,104	0,017	GO:0000079 регуляция активности циклинзависимой протеинкиназы; GO:0000086 G2/M переход митотического клеточного цикла; GO:0007050 арест клеточного цикла; GO:0008285 отрицательная регуляция клеточной пролиферации; GO:0014070 ответ на органическое циклическое вещество; GO:0030219 дифференциация мегакариоцитов; GO:0030511 положительная регуляция сигнального пути рецептора трансформирующего фактора роста-бета; GO:0030858 положительная регуляция дифференциации эпителиальных клеток; GO:0031575 контрольный пункт G1/S перехода; GO:0031668 клеточный ответ на внеклеточную стимуляцию
CD2-ассоциированный белок	Cd2ap	-1,189	-1,089	0,039	GO:0016337 межклеточная адгезия; GO:0016477 миграция клеток; GO:0043161 протеасомный убиквитин-зависимый катаболизм белков; GO:0048259 // регуляция рецептор-опосредованного эндоцитоза
АТФаза, Na ⁺ /K ⁺ переносная,	Atplb1	-1,192	-1,020	0,036	GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0006754

полипептид бета-1					биосинтез АТФ; GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006813 транспорт ионов калия; GO:0006814 транспорт ионов натрия; GO:0030001 транспорт ионов металлов
Белок с Ring-пальцем 114	Rnf114	-1,193	1,005	0,050	GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007283 сперматогенез; GO:0030154 дифференциация клеток
Инозитолполифосфат фосфатаза-подобный 1	Inpp11	-1,198	-1,022	0,046	GO:0006006 метаболизм глюкозы; GO:0007420 развитие головного мозга; GO:0008156 отрицательная регуляция репликации ДНК; GO:0008285 отрицательная регуляция клеточной пролиферации; GO:0009791 постэмбриональное развитие; GO:0010629 отрицательная регуляция экспрессии генов; GO:0010642 отрицательная регуляция сигнального пути рецептора фактора роста тромбоцитов; GO:0010977 отрицательная регуляция развития нейрональных отростков; GO:0032868 ответ на стимуляцию инсулином; GO:0032957 метаболизм инозитолтрифосфата
TAO киназа 2	Taok2	-1,200	-1,058	0,010	GO:0000186 стимуляция активности MAPKK; GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках; GO:0006950 ответ на стресс; GO:0008360 регуляция формы клеток; GO:0030036 организация актинового цитоскелета; GO:0046330 положительная регуляция каскада JNK; GO:0048041 сборка фокальных контактов; GO:0000186 стимуляция активности MAPKK
Динамин 2	Dnm2	-1,200	-1,085	0,036	GO:0006892 пост-Гольджи опосредованный везикулами транспорт; GO:0006897 эндцитоз; GO:0006898 рецептор-опосредованный эндцитоз; GO:0016044 организация клеточной мембраны; GO:0031623 интернализация рецепторов; GO:0033572 транспорт трансферрина
Кальциевый канал, потенциалозависимый, бета-3 субъединица	Cacnb3	-	1,200	0,009	GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006816 транспорт ионов кальция; GO:0050852 сигнальный путь T-клеточного рецептора
Аналогичный открытой рамке считывания 172 хромосомы 1	RGD1303271	-1,201	-1,049	0,048	
Пре-B-клеточного лейкоза гомеобокс 2	Pbx2	-1,202	-1,007	0,019	GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0009954 формирование проксимальной/дистальной структуры; GO:0030326 морфогенез эмбриональных конечностей; GO:0045944 положительная регуляция транскрипции с промотора РНК-полимеразы II
Scy1-подобный 1 (S. cerevisiae) латентный трансформирующий фактор роста-бета-связывающий белок 3	Scy11 Ltbp3	-1,204	1,032	0,034	GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках; GO:0006890 ретроградный опосредованный везикулами транспорт, из аппарата Гольджи в ЭР; GO:0016192 опосредованный везикулами транспорт
Ольфакторный рецептор 1765	Olr1765	-1,206	-1,436	0,003	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей,

Трансмембранный фрагмент ингибитора ВАН-содержащий белок 6	Tubim6	-1,209	-1,048	0,006	участвующих в сенсорном восприятии запаха GO:0007283 сперматогенез; GO:0030324 развитие легких; GO:0043066 отрицательная регуляция апоптоза
Переносчик растворенных веществ, семейство переносчиков органических анионов, представитель 2b1	Slco2b1	-1,210	1,027	0,030	GO:0001889 развитие печени; GO:0006811 ионный транспорт; GO:0015721 транспорт желчных кислот и желчных солей; GO:0071718 транспорт натрий-независимых эйкозаноидов
Ассоциированный с остаточным амином рецептор 8с	Taarg8c	-1,210	1,130	0,011	GO:0007165 передача сигнала; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками
Трансмембранный белок, ассоциированный с адипоцитами, 1	Tpral	-1,211	-1,019	0,033	
Синдром Диджорджа, критической области ген 2	Dgcr2	-1,211	-1,046	0,036	GO:0042493 ответ на лекарственное средство
Казеин киназа 1, дельта 1 переносчик растворенных веществ, семейство 16, представитель 3 (переносчик монокарбоновых кислот 4)	Csnk1d Slc16a3	-1,211	-1,042	0,021	GO:0000278 митотический клеточный цикл; GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках; GO:0032436 положительная регуляция протеасомного убиквитин-зависимого катаболизма белков; GO:0032922 циркадная регуляция экспрессии генов; GO:0042752 регуляция циркадного ритма; GO:0006090 метаболизм пирувата; GO:0015711 транспорт органических анионов; GO:0055085 трансмембранный перенос
Способный связываться с матриксом фактор В	Safb	-1,219	-1,003	0,016	GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0030520 сигнальный путь
					рецептора эстрогена; GO:0040007 рост; GO:0042445 метаболизм гормонов; GO:0050684 регуляция процессинга мРНК
MAP/регулируемая средством к микротрубочкам киназа 2	Mark2	-1,219	-1,025	0,044	GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках; GO:0006979 ответ на окислительный стресс; GO:0007243 каскад внутриклеточной протеинкиназы; GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0030154 дифференциация клеток; GO:0045197 создание или поддержание апикальной/базальной полярности эпителиальных клеток
Era (G-белок)-подобный 1 (E. coli)	Eral1	-1,219	1,006	0,040	
RT1 класс I, локус CE12 RT1 класс I, локус 1 RT1 класс I, локус CE14	RT1-CE12 RT1-CE14	-1,220	-1,156	0,002	GO:0002474 процессинг антигена и представление пептидного антигена через MHC класса I; GO:0006955 иммунный ответ; GO:0019882 процессинг и представление антигена
Инкорпоратор серина 3	Serinc3	-1,220	1,055	0,021	GO:0006658 метаболизм фосфатидилсерина; GO:0006665 метаболизм сфинголипидов; GO:0006917 индукция апоптоза; GO:0015825 транспорт L-серина; GO:0051347 положительная регуляция активности трансферазы
Предрасположенность к раку, кандидат 3	Casc3	-1,225	-1,024	0,048	GO:0000184 катаболизм транскрибируемой в ядре мРНК, nonsense-опосредованная деградация; GO:0006397 процессинг мРНК; GO:0006417 регуляция трансляции; GO:0006810

					транспорт; GO:0006950 ответ на стресс; GO:0008298 внутриклеточная локализация мРНК; GO:0008380 сплайсинг РНК; GO:0051028 транспорт мРНК
DAB2-взаимодействующий белок	Dab2ip	-1,233	-1,016	0,038	GO:0007165 передача сигнала; GO:0051056 регуляция опосредованной малой ГТфазой передачи сигнала
Гамма-глутамилтрансфераза 6	Ggt6	-1,233	-1,024	0,018	GO:0006750 биосинтез глутатиона
Десатураза жирных кислот 1	Fads1	-1,233	-1,192	0,021	GO:0006636 биосинтез ненасыщенных жирных кислот; GO:0006810 транспорт; GO:0006950 ответ на стресс; GO:0007568 старение; GO:0007584 ответ на питательные вещества; GO:0009267 клеточный ответ на голодание; GO:0009744 ответ на стимуляцию сахарозой; GO:0010033 ответ на органическое вещество; GO:0014070 ответ на органическое циклическое вещество; GO:0019369 метаболизм арахидоновой кислоты
PTK2B протеинтирозинкиназа 2-бета	Ptk2b	-1,233	-1,101	0,009	GO:0000165 каскад MAPKKK; GO:0000302 ответ на активные формы кислорода; GO:0001525 ангиогенез; GO:0001556 созревание ооцитов; GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках; GO:0006800 метаболизм кислорода и активных форм кислорода; GO:0006950 ответ на стресс; GO:0006970 ответ на осмотический стресс; GO:0007015 организация волокон актина
RAD23 гомолог A (S. cerevisiae)	Rad23a	-1,234	-1,089	0,008	GO:0006289 нуклеотид-эксцизионная репарация; GO:0006974 ответ на повреждение ДНК; GO:0043161 протеасомный убиквитин-зависимый катаболизм белков
Диссоциации ГДФ ингибитор 1	Gdi1	-1,235	-1,013	0,025	GO:0007264 опосредованная малой ГТфазой передача сигнала; GO:0015031 транспорт белков; GO:0043087 регуляция активности ГТфазы
Переносчик растворенных веществ, семейство 15, представитель 4	Sic15a4	-1,237	-1,100	0,029	GO:0006857 транспорт олигопептидов; GO:0015031 транспорт белков; GO:0015817 транспорт гистидина
DALR антикодон-связывающий домен-содержащий 3	Dalrd3	-1,242	1,008	0,026	GO:0006420 аминокислотирование аргинил-тРНК
Аксин 1	Axin1	-1,244	-1,077	0,006	GO:0007275 развитие многоклеточного организма; GO:0007605 сенсорное восприятие звука; GO:0010800 положительная регуляция фосфорилирования пептидил-треонина; GO:0016055 сигнальный путь рецептора Wnt; GO:0030163 катаболизм белков; GO:0030178 отрицательная регуляция сигнального пути рецептора Wnt; GO:0031398 положительная регуляция убиквитинирования белков; GO:0033138 положительная регуляция фосфорилирования пептидил-серина; GO:0046330 положительная регуляция каскада JNK; GO:0060070 сигнальный путь рецептора Wnt через бета-катенин
Связанный с аутофагией ATG7 гомолог 7 (S. cerevisiae)	Atg7	-1,247	-1,107	0,010	GO:0001889 развитие печени; GO:0006497 липидирование аминокислот в белках;

					GO:0006520 метаболизм клеточных аминокислот; GO:0006914 аутофагия; GO:0006996 организация органелл; GO:0007628 взрослое поведение при ходьбе; GO:0008152 метаболизм; GO:0009791 постэмбриональное развитие; GO:0015031 транспорт белков; GO:0016044 организация клеточной мембраны
Общий фактор транскрипции II I	Gtf2i	-1,247	1,033	0,046	GO:0009790 эмбриональное развитие; GO:0051481 уменьшение концентрации ионов кальция в цитозоле
Фосфатидил-инозитол-гликанового якоря биосинтез, класс V	Pigv	-1,253	1,010	0,005	GO:0006506 GPI биосинтез якоря; GO:0016254 предварительная сборка GPI якоря в мембране ЭР
Связанный с дефектом переднего отдела глотки 1, гомолог A (<i>C. elegans</i>)	Aph1a	-1,255	-1,029	0,046	GO:0001656 развитие метанефроса; GO:0006509 протеолиз эктодоменов мембранных белков; GO:0006915 апоптоз; GO:0007220 процессинг рецептора Notch; GO:0008624 индукция апоптоза внеклеточными сигналами; GO:0016485 процессинг белков; GO:0031293 протеолиз внутриклеточных доменов мембранных белков; GO:0042987 катаболизм белка-предшественника амилоида; GO:0043085 положительная регуляция каталитической активности
Пуринэргический рецептор P2X, зависимый от лиганда ионный канал 4	P2rx4	-1,260	-1,135	0,017	GO:0002028 регуляция транспорта ионов натрия; GO:0006809 биосинтез оксида азота; GO:0006810 транспорт; GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006816 транспорт ионов
					кальция; GO:0007165 передача сигнала; GO:0008217 регуляция кровяного давления; GO:0010524 положительная регуляция транспорта ионов кальция в цитозоль; GO:0010614 отрицательная регуляция гипертрофии сердечной мышцы; GO:0019228 регуляция потенциала действия в нейронах
Секреторный переносчик мембранный белок 2	ScAMF	-1,262	1,071	0,018	GO:0006886 внутриклеточный транспорт белков; GO:0006897 эндоцитоз; GO:0015031 транспорт белков
Bcl2-подобный 1	Bcl2l1	-1,264	-1,205	0,024	GO:0001541 развитие фолликулов яичников; GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0001701 <i>in utero</i> эмбриональное развитие; GO:0001836 высвобождение цитохрома c из митохондрий; GO:0006915 апоптоз; GO:0006916 антиапоптоз; GO:0006950 ответ на стресс; GO:0006979 ответ на окислительный стресс; GO:0007281 развитие половых клеток; GO:0007283 сперматогенез
Ольфакторный рецептор 1614	Olr1614	-1,267	-1,411	0,004	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха
LUC7-подобный (<i>S. cerevisiae</i>)	Luc7l	-1,270	1,061	0,043	
Теломераза-ассоциированный белок 1	Terp1	-1,271	-1,012	0,016	GO:0000722 поддержание теломеров за счет рекомбинации; GO:0000722 поддержание теломеров за счет рекомбинации; GO:0007004

					поддержание теломеров за счет теломеразы
Серин/треонин киназа 39, STE20/SFS1 гомолог (дрожжи)	Stk39	-1,272	-1,061	0,030	GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках; GO:0043268 положительная регуляция транспорта ионов калия
CREB-связывающий белок	Crebpb	-1,272	-1,102	0,002	GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0008283 пролиферация клеток; GO:0016573 ацетилирование гистонов; GO:0018076 N-концевое ацетилирование пептидил-лизина; GO:0030718 поддержание стволовых клеток зародышевой линии; GO:0033261 регуляция S-фазы; GO:0045449 регуляция транскрипции; GO:0045893 положительная регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0045941 положительная регуляция транскрипции; GO:0045944 положительная регуляция транскрипции с промотора РНК-полимеразы II
Серин/треонин киназа 40	Stk40	-1,272	-1,073	0,016	GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках
Протеинкиназа N1	Pkn1	-1,274	-1,095	0,035	GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках; GO:0006972 гиперосмотический ответ; GO:0007165 передача сигнала
Лигаза III, ДНК, АТФ-зависимая	Lig3	-1,276	-1,089	0,035	GO:0006260 репликация ДНК; GO:0006281 репарация ДНК; GO:0006310 рекомбинация ДНК; GO:0033151 V(D)J рекомбинация
Пост-GPI присоединение к белкам 2	Pgap2	-1,277	1,012	0,026	GO:0006916 апоптоз; GO:0006974 ответ на повреждение ДНК; GO:0042770 ответ на повреждение ДНК, передача сигнала
Глюкагон	Gcg	-1,280	-1,140	0,021	GO:0006109 регуляция метаболизма углеводов; GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0007188 сигнализация G-белка, связанная с вторичным мессенджером нуклеотидом цАМФ; GO:0009755 опосредованный гормонами сигнальный путь; GO:0019216 регуляция метаболизма липидов; GO:0019538 метаболизм белков; GO:0032099 отрицательная регуляция аппетита; GO:0050796 регуляция секреции инсулина
CDC42 малый эффектор 1	Cdc42se1	-1,280	-1,105	0,010	GO:0006909 фагоцитоз; GO:0008360 регуляция формы клеток
Переносчик растворенных веществ, семейство 25 (митохондриальный переносчик, переносчик фосфата), представитель 3	Slc25a3	-1,282	1,010	0,025	GO:0055085 трансмембранный перенос
Убиквитин-ассоциированный белок 1	Ubp1	-1,284	-1,090	0,006	
АТФ-цитрат-лиаза	Acly	-1,292	-1,138	0,025	GO:0006084 анализ метаболизма ацетил-CoA; GO:0006085 биосинтез ацетил-CoA; GO:0006101 метаболизм цитрата; GO:0006629 метаболизм липидов; GO:0006633 биосинтез жирных кислот; GO:0008152 метаболизм; GO:0044262 метаболизм клеточных углеводов
Калиевый канал, подсемейство K, представитель 6 CWC15 сплайсингосома-	Kcnk6 Cwc15 Fam35a	-1,294	1,142	0,019	GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006813 сплайсинг ядерных мРНК, через сплайсингосому; GO:0008150

ассоциированного белка гомолог (<i>S. cerevisiae</i>) семейство со сходством последовательностей 35, представитель A					биологический_процесс; GO:0008380 сплайсинг РНК
Инозитол (мио)-1 (или 4)- монофосфатаза 2	Imra2	-1,294	-1,024	0,018	GO:0008150 биологический_процесс; GO:0046855 дефосфорилирование инозитол- фосфата
Трансмембранный белок 171	Tmem171	-1,296	1,129	0,022	
Цинковый палец, ДННС-типа содержащий 23	Zdhhc23	-1,301	-1,025	0,002	
A-киназа (PRKA) якорный белок 1	Akap1	-1,301	1,061	0,022	GO:0010614 отрицательная регуляция гипертрофии сердечной мышцы; GO:0010738 регуляция сигнального каскада протеинкиназы A; GO:0032869 клеточный ответ на стимуляцию инсулином; GO:0035308 отрицательная регуляция дефосфорилирования аминокислот в белках; GO:0051534 отрицательная регуляция импорта белков NFAT в ядро; GO:0070887 клеточный ответ на химический раздражитель
Shisa гомолог 5 (<i>Xenopus laevis</i>)	Shisa5	-1,302	1,022	0,010	GO:0006915 апоптоз; GO:0006917 индукция апоптоза; GO:0043123 положительная регуляция I-каппаВ киназы
Фосфатаза фосфатидной кислоты типа 2c	Fpap2c	-1,306	-1,145	0,048	
Фактор ядерного экспорта РНК 1	Nxf1	-1,307	1,174	0,026	GO:0006405 экспорт РНК из ядра; GO:0006406 экспорт мРНК из ядра; GO:0006810 транспорт; GO:0016973 экспорт поли(А)+ мРНК из ядра;
					GO:0051028 транспорт мРНК
Fas-активируемая серин/треонин киназа	Fastk	-1,308	-1,082	0,001	GO:0006915 апоптоз
Белок с Ring-пальцем 160	Rnf160	-1,317	1,091	0,042	
PCTAIRE протеинкиназа 1	Pctk1	-1,318	-1,126	0,029	GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках
Prickle гомолог 3 (<i>Drosophila</i>)	Prickle3	-1,326	-1,096	0,042	
Переносчик растворенных веществ, семейство 9 (натрий/водород обменивающий), представитель 3	Slc9a3	-1,333	1,233	0,025	GO:0002028 регуляция транспорта ионов натрия; GO:0006812 катионный транспорт; GO:0006814 транспорт ионов натрия; GO:0006885 регуляция pH; GO:0006898 рецептор-опосредованный эндоцитоз; GO:0007623 циркадный ритм; GO:0051384 ответ на стимуляцию глюкокортикоидом; GO:0055085 трансмембранный перенос
CDP-диацилглицерин-синтаза 1	Cds1	-1,339	-1,064	0,014	GO:0008654 биосинтез фосфолипидов
Тринуклеотидный повтор- содержащий 6B	Tnrc6b	-1,342	-1,089	0,040	
Цитохром P450, семейство 2, подсемейство d, полипептид 4 цитохром P450, семейство 2, подсемейство d, полипептид 5	Cyp2d4 Cyp2 d5	-1,347	-1,127	0,001	GO:0008202 метаболизм стероидов; GO:0009804 метаболизм кумарина; GO:0009820 метаболизм алкалоидов; GO:0009822 катаболизм алкалоидов; GO:0009892 отрицательная регуляция метаболизма; GO:0010033 ответ на органическое вещество; GO:0016098 метаболизм монотерпеноидов; GO:0017144 метаболизм лекарственных средств; GO:0019369 метаболизм арахидоновой кислоты;

Гипотетический белок MGC:72616	RGD735175	-1,347	-1,059	0,021	GO:0033076 метаболизм алкалоида изохинолина
Семейство основного домена спираль-петля-спираль, представитель e40	Bhlhe40	-1,347	-1,158	0,022	GO:0007399 развитие нервной системы; GO:0007623 циркадный ритм; GO:0009416 ответ на стимуляцию светом; GO:0009649 подгонка циркадных часов; GO:0045892 отрицательная регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0048168 регуляция нейрональной пластичности синапсов
Фосфатидилинозитол 4-киназа, каталитическая, альфа	P14ka	-1,348	-1,089	0,009	GO:0046854 фосфорилирование фосфоинозиотида; GO:0048015 фосфоинозитид-опосредованная сигнализация
Аналогичный 2310044H10R1k белок	MGC93975	-1,351	-1,168	0,001	
CDP-диацилглицерин-синтаза (фосфат цитидилил- трансфераза) 2	Cds2	-1,354	1,015	0,031	GO:0008654 биосинтез фосфолипидов
Пролил-эндопептидаза- подобный	Prep1	-1,354	1,006	0,045	GO:0006508 протеолиз
В-клеточной транслокации ген 1, антипролиферативный	Btg1	-1,360	-1,130	0,043	GO:0006479 метилирование аминокислот в белках; GO:0006979 ответ на окислительный стресс; GO:0007283 сперматогенез; GO:0007286 развитие сперматид; GO:0008285 отрицательная регуляция клеточной пролиферации; GO:0042981 регуляция апоптоза; GO:0043434 ответ на стимуляцию пептидным гормоном; GO:0045603
					положительная регуляция дифференциации эндотелиальных клеток; GO:0045663 положительная регуляция дифференциации миобластов; GO:0045766 положительная регуляция ангиогенеза
Клаудин 3	Cldn3	-1,373	-1,030	0,031	GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0016338 кальций-независимая межклеточная адгезия
Серин/треонин киназа 38	Stk38	-1,375	-1,058	0,006	GO:0006464 модификация белков; GO:0006468 фосфорилирование аминокислот в белках; GO:0007243 каскад внутриклеточной протеинкиназы; GO:0008150 биологический процесс
Муцин и кадгерин подобный	Mucdhl	-1,375	-1,064	0,009	GO:0007155 клеточная адгезия
Взаимодействующий с рецептором тиреоидного гормона 10	Trip10	-1,377	-1,103	0,011	GO:0006897 эндоцитоз; GO:0042538 ответ на гиперосмотическую засоленность
Переносчик растворенных веществ, семейство 44, представитель 1	Slc44a1	-1,381	-1,043	0,010	GO:0015871 транспорт холина
Митофузин 2	Mfn2	-1,382	-1,103	0,034	GO:0001825 образование бластоцист; GO:0006626 направление белков в митохондрии; GO:0007006 организация митохондриальных мембран; GO:0007050 арест клеточного цикла; GO:0008053 слияние митохондрий; GO:0008285 отрицательная регуляция клеточной пролиферации; GO:0046580 отрицательная регуляция передачи сигнала белка Ras; GO:0048593 морфогенез

					глаз камерного типа; GO:0048662 отрицательная регуляция пролиферации гладкомышечных клеток; GO:0051646 локализация митохондрий
Переносчик растворенных веществ, семейство 9 (натрий/водород обменивающий), представитель 3 регулятор 1	Slc9a3r1	-1,388	-1,041	0,037	GO:0016055 сигнальный путь рецептора Wnt; GO:0030643 гомеостаз клеточных ионов фосфата
АТФ-связывающая кассета, подсемейство В (MDR/TAP), представитель 6	Abcb6	-1,390	1,002	0,008	GO:0006810 транспорт; GO:0055085 трансмембранный перенос
Сперматогенез-ассоциированный 2	Spata2	-1,390	-1,165	0,039	
Сфингомиелин-синтаза 2	Sgms2	-1,398	-1,072	0,022	GO:0006629 метаболизм липидов; GO:0006665 метаболизм сфинголипидов; GO:0006686 биосинтез сфингомиелина
Семейство генов гомологов Ras, представитель T2	Rhot2	-1,404	1,018	0,049	GO:0006915 апоптоз; GO:0007264 опосредованная малой ГТФазой передача сигнала; GO:0019725 клеточный гомеостаз; GO:0047497 транспорт митохондрий по микротрубочкам
Онкогена V-erb-b2 вируса эритробластного лейкоза гомолог 2, гомолог онкогена, полученного из нейро/глиобластомы (птичий)	ErbB2	-1,417	-1,065	0,047	GO:0001889 развитие печени; GO:0007165 передача сигнала; GO:0007166 сигнальный путь, связанный с рецептором клеточной поверхности; GO:0007169 сигнальный путь рецептора трансмембранной протеинтирозинкиназы; GO:0007399 развитие
					нервной системы; GO:0007417 развитие центральной нервной системы; GO:0007422 развитие периферической нервной системы; GO:0007507 развитие сердца; GO:0007519 развитие скелетно-мышечной ткани; GO:0007528 развитие нервно-мышечного соединения
Интегрин-альфа FG-GAP повтор-содержащий 3	Itfg3	-1,420	-1,003	0,039	
Эндотелин 2	Edn2	-1,424	-1,091	0,001	GO:0001516 биосинтез простагландинов; GO:0001543 разрыв фолликулов яичников; GO:0002690 положительная регуляция хемотаксиса лейкоцитов; GO:0003100 регуляция системного артериального кровяного давления эндотелином; GO:0007204 повышение концентрации ионов кальция в цитозоле; GO:0007205 стимуляция активности протеинкиназы C сигнальным путем белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0008217 регуляция кровяного давления; GO:0008284 положительная регуляция клеточной пролиферации; GO:0010460 положительная регуляция частоты сердечных сокращений; GO:0014824 гладкие мышцы артерий
Белок с Ring-пальцем 10	Rnf10	-1,440	-1,069	0,013	GO:0008150 биологический процесс; GO:0045941 положительная регуляция транскрипции

Альдолоза А, фруктозо-бисфосфат	Aldoa	-1,442	1,024	0,016	GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0006000 метаболизм фруктозы; GO:0006096 гликолиз; GO:0006754 биосинтез АТФ; GO:0006941 сокращение поперечнополосатых мышц; GO:0008152 метаболизм; GO:0008360 регуляция формы клеток; GO:0009408 ответ на тепловое воздействие; GO:0030388 метаболизм фруктозо-1,6-бисфосфата; GO:0032496 ответ на липополисахарид
Аденилатциклаза б	Adcy6	-1,442	-1,031	0,036	GO:0006171 биосинтез цАМФ; GO:0007193 ингибирование активности аденилатциклазы сигнальным путем G-белка; GO:0009755 гормон-опосредованный сигнальный путь; GO:0034199 стимуляция активности протеинкиназы А
UDP-глюкоза церамид глюкозилтрансфераза	Ugcg	-1,443	-1,257	0,001	GO:0006665 метаболизм сфинголипидов; GO:0008610 биосинтез липидов
Ядерный рецептор, подсемейство 3, группа С, представитель 2	Nr3c2	-1,447	-1,092	0,009	GO:0006883 гомеостаз клеточных ионов натрия; GO:0007588 экскреция; GO:0031959 сигнальный путь минералокортикоидного рецептора; GO:0042127 регуляция клеточной пролиферации
Инозитол полифосфат-5-фосфатаза J	Inpp5j	-1,455	-1,112	0,023	GO:0010977 отрицательная регуляция развития нейрональных отростков; GO:0031115 отрицательная регуляция полимеризации микротрубочек; GO:0033137 отрицательная регуляция фосфорилирования пептидил-серина
Цитокин-подобный ядерный	N-rac	-1,456	-1,106	0,032	GO:0006098 пентозофосфатный шунт;
фактор n-rac					GO:0055114 окисление-восстановление
Глутамат-оксалоацетат трансминаза 2, митохондриальная (аспаратаминотрансфераза 2)	Got2	-1,458	-1,135	0,017	GO:0006103 метаболизм 2-оксоглутарата; GO:0006107 метаболизм оксалоацетата; GO:0006520 метаболизм клеточных аминокислот; GO:0006531 метаболизм аспартата; GO:0006532 биосинтез аспартата; GO:0006533 катаболизм аспартата; GO:0006536 метаболизм глутамата; GO:0009058 биосинтез; GO:0015908 транспорт жирных кислот; GO:0019550 катаболизм глутамата в аспартат
Взаимодействующий с MAX 1	Mxi1	-1,466	-1,047	0,018	GO:0000122 отрицательная регуляция транскрипции с промотора РНК-полимеразы II; GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая
Вакуолярной сортировки белка 52 гомолог (<i>S. cerevisiae</i>)	Vps52	-1,478	-1,160	0,025	GO:0015031 транспорт белков
Аденозилглюкозилтрансфераза	Ahcy	-1,487	-1,135	0,008	GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0002439 хронический воспалительный ответ на стимуляцию антигеном; GO:0006730 одноуглеродный метаболизм; GO:0007584 ответ на питательные вещества; GO:0008152 метаболизм; GO:0019510 катаболизм S-аденозилглюкозилтрансферазы; GO:0042745 циркадный цикл сна/бодрствования
Меприн 1-альфа	Mep1a	-1,502	-1,200	0,037	GO:0006508 протеолиз
Миозин IЕ	Myo1e	-1,516	-1,229	0,004	GO:0001570 васкулогенез; GO:0001701 <i>in utero</i> эмбриональное развитие; GO:0001822 развитие почек; GO:0006807 метаболизм

					азотистых соединений; GO:0030097 гемопоэз; GO:0035166 постэмбриональный гемопоэз; GO:0048008 сигнальный путь рецептора фактора роста тромбоцитов
Комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E	Lybe	-1,541	-1,316	0,001	GO:0001701 in utero эмбриональное развитие; GO:0030325 развитие надпочечников; GO:0035265 рост органов; GO:0042415 метаболизм норадреналина; GO:0048242 секрция адреналина; GO:0055010 морфогенез мышечной ткани желудочка сердца
Альдегид дегидрогеназа 1 семейства, представитель A1	Aldhlal	-1,553	1,170	0,023	GO:0001822 развитие почек; GO:0001889 развитие печени; GO:0002072 морфогенез глазного бокала, вовлеченный в развитие глаз камерного типа; GO:0006979 ответ на окислительный стресс; GO:0007494 развитие средней кишки; GO:0014070 ответ на органическое циклическое вещество; GO:0032355 ответ на стимуляцию эстрадиолом; GO:0032526 ответ на ретиноевую кислоту; GO:0042493 ответ на лекарственное средство; GO:0042572 метаболизм ретинола
Ольфакторный рецептор 434	Olr434	-1,560	-1,382	0,000	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками
Ольфакторный рецептор 1607	Olr1607	-1,578	-1,370	0,043	GO:0007186 сигнальный путь белка рецептора, связанного с G-белками; GO:0050911 обнаружение химических раздражителей, участвующих в сенсорном восприятии запаха
Ингибитор сериновой пептидазы, Kunitz типа 1	Spint1	-1,611	-1,093	0,011	GO:0001763 морфогенез ветвящейся структуры;
					GO:0001892 развитие плаценты эмбриона; GO:0030198 организация внеклеточного матрикса; GO:0060670 ветвление, вовлеченное в морфогенез плаценты эмбриона; GO:0060674 развитие кровеносных сосудов плаценты
D-сайт промотора альбумина (D-бокс альбумина) - связывающий белок	Dbp	-1,647	-1,918	0,000	GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0042127 регуляция клеточной пролиферации; GO:0048511 периодический процесс
Переносчик растворенных веществ, семейство 5 (натрий-зависимый переносчик витаминов), представитель 6	Slc5a6	-1,650	-1,222	0,021	GO:0006811 ионный транспорт; GO:0006814 транспорт ионов натрия; GO:0015878 транспорт биотина; GO:0015887 трансмембранный перенос пантотената; GO:0055085 трансмембранный перенос
Множественная инозитол-полифосфат-гистидин фосфатаза 1	Minpp1	-1,658	-1,225	0,010	GO:0048015 фосфоинозитид-опосредованная сигнализация
Tsukushin	Tsku	-1,682	1,012	0,014	
Переносчик растворенных веществ, семейство 26, представитель 3	Slc26a3	-1,724	-1,112	0,034	GO:0006820 анионный транспорт; GO:0008272 транспорт сульфатов; GO:0055085 трансмембранный перенос
Цистатионаза (цистатин гамма-лиаза)	Cth	-1,725	-1,172	0,046	GO:0006520 метаболизм клеточных аминокислот; GO:0006749 метаболизм глутатиона; GO:0008285 отрицательная регуляция клеточной пролиферации; GO:0008652 биосинтез аминокислот в клетках; GO:0018272 связывание белком пиридоксаль-5-фосфата через пептидил-N6-пиридоксаль

					фосфат-L-лизин; GO:0019344 биосинтез цистеина; GO:0019346 транссульфирование // подтвержденное заявление автора; GO:0030308 отрицательная регуляция роста клеток; GO:0050667 метаболизм гомоцистеина; GO:0051289 гомотетрамеризация белков
Белок периферического миелина 22	Rmp22	-1,955	-1,443	0,042	GO:0007049 клеточный цикл; GO:0007050 арест клеточного цикла; GO:0008285 отрицательная регуляция клеточной пролиферации; GO:0030154 дифференциация клеток; GO:0032288 сборка миелина; GO:0042552 миелинизация
11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназа типа 2	Hsd11b2	-2,002	1,001	0,041	GO:0001666 ответ на гипоксию; GO:0002017 регуляция объема крови за счет почечного альдостерона; GO:0006950 ответ на стресс; GO:0007565 женская беременность; GO:0008152 метаболизм; GO:0008211 метаболизм глюкокортикоидов; GO:0032094 ответ на пищу; GO:0032868 ответ на стимуляцию инсулином; GO:0042493 ответ на лекарственное средство; GO:0048545 ответ на стимуляцию стероидным гормоном
17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназа типа 2	Hsd17b2	-2,530	-1,603	0,040	GO:0006694 биосинтез стероидов; GO:0032526 ответ на ретиноевую кислоту; GO:0055114
Ядерный рецептор, подсемейство 1, группа D, представитель 1 альфа-рецептор тиреоидного гормона	Nr1d1 Thra	-2,844	-2,072	0,018	GO:0006355 регуляция транскрипции, ДНК-зависимая; GO:0007623 циркадный ритм; GO:0001502 конденсация хрящей; GO:0001503 окостенение; GO:0001822 развитие почек; GO:0001889 развитие печени; GO:0002155 регуляция опосредованного тиреоидным гормоном сигнального пути; GO:0006950 ответ на стресс; GO:0007420 развитие головного мозга; GO:0007611 обучение или память

Список литературы

Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, Pettersson S, Conway S. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. Nat Immunol. 2004 Jan;5(1):104-12.

Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JI. A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis. Science. 2003 Mar 28;299(5615):2074-6.

Wendler WM, Kremmer E, Förster R, Winnacker EL. Identification of pirin, a novel highly conserved nuclear protein. J Biol Chem. 1997 Mar 28;272(13):8482-9.

Berg, D.J., Davidson, N., Kühn, R., Müller, W., Menon, S., Holland, G., Thompson-Snipes, L., Leach, M.W., Rennick, D. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4+ Th1-like responses (1996) Journal of Clinical Investigation, 98 (4), 1010-1020.

Все публикации, упомянутые в приведенной выше спецификации, включены в настоящий документ посредством ссылки. Различные модификации и вариации описанных способов и системы по изобретению будут очевидны для специалистов в данной области без отклонения от сущности и объема изобретения. Хотя изобретение описано в связи с конкретными предпочтительными вариантами осуществления, следует понимать, что заявленное изобретение не должно быть чрезмерно ограничено такими кон-

кретными вариантами осуществления. Действительно, различные модификации описанных вариантов осуществления изобретения, которые очевидны для специалистов в области биохимии и молекулярной биологии или связанных областях, должны входить в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение полипептида для лечения и/или профилактики заболевания у индивидуума; причем указанное заболевание представляет собой воспалительное заболевание и/или аутоиммунное заболевание; причем указанный полипептид по меньшей мере на 75% идентичен последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6.
2. Применение по п.1, при котором указанное заболевание поражает пищеварительный тракт, отдел пищеварительного тракта, печень, клетки печени, эпителиальные клетки, эпидермальные клетки, нейронные клетки, почки, селезенку, легкие, сердце, поджелудочную железу и/или клетки поджелудочной железы.
3. Применение по п.1, при котором указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника (IBD), колита, ревматоидного артрита, псориаза, рассеянного склероза, диабета I типа, целиакии, атопического дерматита, ринита, синдрома раздраженной кишки (IBS), язвенного колита, синдрома воспаления резервуара, болезни Крона, функциональной диспепсии, атопических заболеваний, некротизирующего энтероколита, неалкогольной жировой инфильтрации печени, желудочно-кишечной инфекции, волчанки, нефрита/гломерулонефрита, астмы, ХОБЛ, миокардита и их комбинаций.
4. Применение по любому из пп.1-3, при котором указанный полипептид предназначен для уменьшения воспаления эпителиальных клеток ткани или органа у индивидуума.
5. Применение по любому из пп.1-3, при котором указанный полипептид предназначен для повышения целостности кишечного барьера у индивидуума.
6. Применение по любому из пп.1-3, при котором указанный полипептид предназначен для изменения бактериального состава в ткани или органе для создания полезной микрофлоры, предпочтительно указанный полипептид предназначен для снижения уровня одного или нескольких видов сбраживающих лактозу бактерий в ткани или органе у индивидуума и/или снижения уровня одного или нескольких видов не сбраживающих лактозу бактерий в ткани или органе у индивидуума.
7. Применение по пп.1-3, при котором указанный полипептид предназначен для уменьшения или предотвращения нарушения целостности слизистого эпителия, и/или уменьшения или предотвращения сокращения количества бокаловидных клеток в эпителии, и/или уменьшения или предотвращения инфильтрации иммунными клетками собственной пластинки слизистой оболочки индивидуума.
8. Применение по любому из пп.1-3, при котором указанный полипептид предназначен для регуляции экспрессии одного или нескольких провоспалительных генов и/или одного или нескольких генов целостности барьера в клетке или клетках индивидуума.
9. Применение по любому из пп.1-3, при котором указанный полипептид предназначен для регуляции экспрессии в клетке или клетках индивидуума одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из
 - гена белка 3-β из регенерирующих островков (Reg3b),
 - гена резистинподобного γ/резистинподобного β белка (Retnlg|Retnlb),
 - гена сахаразы-изомальтазы (α-глюкозидазы) (Si),
 - гена дефензина-α 24 (Defa24),
 - гена 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2),
 - гена 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2),
 - гена резистинподобной молекулы-β (RELMb) и
 - гена ядерного рецептора 1D1/α-рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra).
10. Применение по п.9, при котором указанный полипептид предназначен для уменьшения экспрессии одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из
 - гена белка 3-β из регенерирующих островков (Reg3b),
 - гена резистинподобного γ/резистинподобного β белка (Retnlg|Retnlb),
 - гена резистинподобной молекулы-β (RELMb),
 - гена сахаразы-изомальтазы (α-глюкозидазы) (Si) и
 - гена дефензина-α 24 (Defa24).
11. Применение по п.9, при котором указанный полипептид предназначен для увеличения экспрессии одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из
 - гена 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2),
 - гена 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2) и
 - гена ядерного рецептора 1D1/α-рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra).

12. Применение по любому из пп.1-3, при котором указанный полипептид предназначен для уменьшения активации провоспалительных путей в клетке или клетках индивидуума.

13. Применение по любому из пп.1-3, при котором полипептид предназначен для уменьшения активности и/или экспрессии NF- κ B в клетке или клетках индивидуума.

14. Применение по любому из пп.1-3, при котором полипептид предназначен для улучшения состояния пищеварительного тракта у индивидуума.

15. Применение полинуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид для лечения и/или профилактики заболевания у индивидуума;

причем указанное заболевание представляет собой воспалительное заболевание и/или аутоиммунное заболевание,

причем указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который по меньшей мере на 75% идентичен последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6, и/или

причем указанная полинуклеотидная последовательность по меньшей мере на 75% идентична последовательности SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5.

16. Применение по п.15, при котором указанное заболевание поражает пищеварительный тракт, отдел пищеварительного тракта, печень, клетки печени, эпителиальные клетки, эпидермальные клетки, нейрональные клетки, почки, селезенку, легкие, сердце, поджелудочную железу и/или клетки поджелудочной железы.

17. Применение по п.15, при котором указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника (IBD), колита, ревматоидного артрита, псориаза, рассеянного склероза, диабета I типа, целиакии, атопического дерматита, ринита, синдрома раздраженной кишки (IBS), язвенного колита, синдрома воспаления резервуара, болезни Крона, функциональной диспепсии, атопических заболеваний, некротизирующего энтероколита, неалкогольной жировой инфильтрации печени, желудочно-кишечной инфекции, волчанки, нефрита/гломерулонефрита, астмы, ХОБЛ, миокардита и их комбинаций.

18. Применение по любому из пп.15-17, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для уменьшения воспаления эпителиальных клеток ткани или органа индивидуума.

19. Применение по любому из пп.15-17, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для повышения целостности кишечного барьера у индивидуума.

20. Применение по любому из пп.15-17, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для изменения бактериального состава в ткани или органе для создания полезной микрофлоры, предпочтительно указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для снижения уровня одного или нескольких видов сбразивающих лактозу бактерий в ткани или органе индивидуума и/или снижения уровня одного или нескольких видов не сбразивающих лактозу бактерий в ткани или органе у индивидуума.

21. Применение по любому из пп.15-17, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для уменьшения или предотвращения нарушения целостности слизистого эпителия, и/или уменьшения или предотвращения сокращения количества бокаловидных клеток в эпителии, и/или уменьшения или предотвращения инфильтрации иммунными клетками собственной пластинки слизистой оболочки индивидуума.

22. Применение по любому из пп.15-17, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для регуляции экспрессии одного или нескольких провоспалительных генов и/или одного или нескольких генов целостности барьера в клетке или клетках индивидуума.

23. Применение по любому из пп.15-17, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для регуляции экспрессии в клетке или клетках индивидуума одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из

гена белка 3- β из регенерирующих островков (Reg3b),

гена резистинподобного γ /резистинподобного β белка (Retnlg|Retnlb),

гена сахаразы-изомальтазы (α -глюкозидазы) (Si),

гена дефензина- α 24 (Defa24),

гена 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2),

гена 17- β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2),

гена резистинподобной молекулы- β (RELMb) и

гена ядерного рецептора 1D1/ α -рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra).

24. Применение по п.23, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для уменьшения экспрессии одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из

гена белка 3- β из регенерирующих островков (Reg3b),

гена резистинподобного γ /резистинподобного β белка (Retnlg|Retnlb),

гена резистинподобной молекулы- β (RELMb),

гена сахаразы-изомальтазы (α -глюкозидазы) (Si) и

гена дефензина- α 24 (Defa24).

25. Применение по п.23, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для увеличения экспрессии одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из гена 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2), гена 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2) и гена ядерного рецептора 1D1/α-рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra).

26. Применение по любому из пп.15-17, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для уменьшения активации провоспалительных путей в клетке или клетках индивидуума.

27. Применение по любому из пп.15-17, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для уменьшения активности и/или экспрессии NF-κβ в клетке или клетках индивидуума.

28. Применение по любому из пп.15-17, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для улучшения состояния пищеварительного тракта у индивидуума.

29. Применение клетки-хозяина, содержащей вектор экспрессии, содержащий полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, для лечения и/или профилактики заболевания у индивидуума;

причем указанное заболевание представляет собой воспалительное заболевание и/или аутоиммунное заболевание;

причем указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который по меньшей мере на 75% идентичен последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6, и/или

причем указанная полинуклеотидная последовательность по меньшей мере на 75% идентична последовательности SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5.

30. Применение по п.29, при котором указанное заболевание поражает пищеварительный тракт, отдел пищеварительного тракта, печень, клетки печени, эпителиальные клетки, эпидермальные клетки, нейрональные клетки, почки, селезенку, легкие, сердце, поджелудочную железу и/или клетки поджелудочной железы.

31. Применение по п.29, при котором указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника (IBD), колита, ревматоидного артрита, псориаза, рассеянного склероза, диабета I типа, целиакии, атопического дерматита, ринита, синдрома раздраженной кишки (IBS), язвенного колита, синдрома воспаления резервуара, болезни Крона, функциональной диспепсии, атопических заболеваний, некротизирующего энтероколита, неалкогольной жировой инфильтрации печени, желудочно-кишечной инфекции, волчанки, нефрита/гломерулонефрита, астмы, ХОЗЛ, миокардита и их комбинаций.

32. Применение по любому из пп.29-31, при котором указанная клетка-хозяин предназначена для уменьшения воспаления эпителиальных клеток ткани или органа у индивидуума.

33. Применение по любому из пп.29-31, при котором указанная клетка-хозяин предназначена для повышения целостности кишечного барьера у индивидуума.

34. Применение по любому из пп.29-31, при котором указанная клетка-хозяин предназначена для изменения бактериального состава в ткани или органе для создания полезной микрофлоры, предпочтительно при котором указанная клетка-хозяин предназначена для снижения уровня одного или нескольких видов сбрасывающих лактозу бактерий в ткани или органе индивидуума и/или снижения уровня одного или нескольких видов не сбрасывающих лактозу бактерий в ткани или органе индивидуума.

35. Применение по любому из пп.29-31, при котором указанная клетка-хозяин предназначена для уменьшения или предотвращения нарушения целостности слизистого эпителия, и/или уменьшения или предотвращения сокращения количества бокаловидных клеток в эпителии, и/или уменьшения или предотвращения инфильтрации иммунными клетками собственной пластинки слизистой оболочки индивидуума.

36. Применение по любому из пп.29-31, при котором указанная клетка-хозяин предназначена для регуляции экспрессии одного или нескольких провоспалительных генов и/или одного или нескольких генов целостности барьера в клетке или клетках индивидуума.

37. Применение по любому из пп.29-31, при котором указанная клетка-хозяин предназначена для регуляции экспрессии в клетке или клетках индивидуума одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из

гена белка 3-β из регенерирующих островков (Reg3b),

гена резистинподобного γ/резистинподобного β белка (Retnlγ|Retnlβ),

гена сахаразы-изомальтазы (α-глюкозидазы) (Si),

гена дефензина-α 24 (Defa24),

гена 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2),

гена 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2),

гена резистинподобной молекулы-β (RELMβ) и

гена ядерного рецептора 1D1/α-рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra).

38. Применение по п.37, при котором указанная клетка-хозяин предназначена для уменьшения экспрессии одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из гена белка 3-β из регенерирующих островков (Reg3b), гена резистинподобного γ/резистинподобного β белка (Retnlg|Retnlb), гена резистинподобной молекулы-β (RELMb), гена сахаразы-изомальтазы (α-глюкозидазы) (Si) и гена дефензина-α 24 (Defa24).

39. Применение по п.37, при котором указанная клетка-хозяин предназначена для увеличения экспрессии одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из гена 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd11b2), гена 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (Hsd17b2) и гена ядерного рецептора 1D1/α-рецептора тиреоидного гормона (Nr1d1|Thra).

40. Применение по любому из пп.29-31, при котором указанная клетка-хозяин предназначена для уменьшения активации провоспалительных путей в клетке или клетках индивидуума.

41. Применение по любому из пп.29-31, при котором указанная полинуклеотидная последовательность предназначена для уменьшения активности и/или экспрессии NF-κβ в клетке или клетках индивидуума.

42. Применение по любому из пп.29-31, при котором указанная клетка-хозяин предназначена для улучшения состояния пищеварительного тракта у индивидуума.

43. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики воспалительного заболевания и/или аутоиммунного заболевания, содержащая полипептид, или полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, или клетку-хозяин, содержащую вектор экспрессии, содержащий указанную полинуклеотидную последовательность, и фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель или разбавитель;

причем указанный полипептид по меньшей мере на 75% идентичен последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6; и

причем указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который по меньшей мере на 75% идентичен последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6, и/или

причем указанная полинуклеотидная последовательность по меньшей мере на 75% идентична последовательности SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5.

44. Применение по любому из пп.1-14, при котором указанный полипептид является инкапсулированным.

45. Применение по любому из пп.15-28, при котором указанный полипептид является инкапсулированным.

46. Применение по любому из пп.29-42, при котором указанный полипептид является инкапсулированным.

47. Фармацевтическая композиция по п.43, при которой указанный полипептид, полинуклеотид или клетка-хозяин являются инкапсулированными.

48. Применение по любому из пп.1-14, при котором полипептид представляет собой рекомбинантный полипептид.

49. Применение по любому из пп.15-28, при котором указанный полипептид представляет собой рекомбинантный полипептид.

50. Применение по любому из пп.29-42, при котором указанный полипептид представляет собой рекомбинантный полипептид.

51. Фармацевтическая композиция по п.43, при которой указанный полипептид представляет собой рекомбинантный полипептид.

52. Применение по любому из пп.15-28, при котором вектор экспрессии содержит указанную полинуклеотидную последовательность.

53. Фармацевтическая композиция по п.43, при которой вектор экспрессии содержит указанную полинуклеотидную последовательность.

54. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.43, 47, 51 и 53, включающий смешивание указанного полипептида, или полинуклеотидной последовательности, или клетки-хозяина с фармацевтически приемлемым эксципиентом, носителем или разбавителем.

55. Способ по п.54, в котором указанный полипептид или полинуклеотидная последовательность инкапсулируется во время указанного процесса;

причем указанный полипептид по меньшей мере на 75% идентичен последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6; и

причем указанная полинуклеотидная последовательность кодирует полипептид, который по меньшей мере на 75% идентичен последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 6, и/или

причем указанная полинуклеотидная последовательность по меньшей мере на 75% идентична последовательности SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5.

```

HP      1  -----atgaaaaaagtaatcgacagagcttcatcaagaggctattttaatcatggctggctcaaaacccaccacacattcagttttgctaactattaca
Rec 1 HP 1  ggtaccatgaaaaaagtatttgatcgtgcgagcagcgtggctattttaaccatggctggctgaaaacccatcataccttttagcttcgcgaactattata
Rec 2 HP 1  ggtaccatgaaaaaagtatttgatcgtgcttcatcagtgatattttaatcatggatggcttaaaactcatcatacttttagtttgcgaattattata

HP      95  atccggaagaatcatttcggagccttgogagtgctgaatgatgacagtgtagaccgtcgatgggatttgatactcatccacataaaaaatggaagt
Rec 1 HP 101 atccggaacgcattcattttggcgcgctgctgctgaacgatgatagcgtggatccgagatgggctttgataccatccgcacaaaaacatggaagt
Rec 2 HP 101 atccagaacgtattcattttgtgctcttcgtgtcttaatgatgattcagttgatccatcaatgggatttgatacacatccacataaaaaatggaagt

HP      195  aatttcatttcgttgaagggtatctgagacatggcgacagtgtagacaaatcgaacacgattactccgggtgatccagatgatgacgggcagt
Rec 1 HP 201 gattagcattccgctgaaagcgtatctgctgctgctgctgagcagtgtagcgaacacccaaacattacccgggtgatattcaggtgatgacccggcagc
Rec 2 HP 201 tattttcaattccactaaagatatcttcgtcatggtgattcagttcgaatacacaacaaatcacacgtggagatattcaagtattgtctacagatca

HP      295  ggtatctatcatagtgagtataacgacagcaggaagaacaattggaattcgtcgaatattgggtattcccccgaatcgagaatcgaacacccgaatata
Rec 1 HP 301 ggcattttatcatagcgaatacaacgatagcaagaagaacagctggaattttctgcagatttgggtgtttccgcgtattgaaaaacacaaacccgaatata
Rec 2 HP 301 ggaattttatcattcagaataatgattcaaaagaagaacaactggaatttctcaaatttgggtctttccacgtattgaaaaacacaaacccagaatata

HP      395  acaatttcgatatacgtccgctgctgaaacggaacgagttatctctgttcatttcaccgaacggaagacacccggctccatcaaacaggatgctcgtgtt
Rec 1 HP 401 acaactttgatattcgccgctgctgaaacggaacgagcgtgttatttagccgaacggaacacccggcgagcattaaacaggatgctcgtgtgtt
Rec 2 HP 401 ataatttcgacatttcgctcactctttaaaccgaatgaactttcactttttatctcaccaatggaaaaacacccagcttcaattaaacaggatgctcgtgtt

HP      495  ctctatgggagacttcgatacggaaagaacatcgaatttgatgcatcaggaaggtaacggagcttatctgtttgtatagaaggagagatcagcgtg
Rec 1 HP 501 tagcatggcgattttgatacgaacgcacattggaatttgcatgcatcaggaaggcaacggcgctacctgtttgtgtatgaaggcgaatttagcgtg
Rec 2 HP 501 ttcaatgggagattttgatacagaacgtacaattggaatttgatgcatcaggaaggtaacggcgcttatctctttgtttatggaaggtgaatttcagttt

HP      595  gcgatgaacatctggccaaacgtgacggcatggaatatgggatacacaagcttctctatcogtgcataaagggaocaaactctgtgtaatggaag
Rec 1 HP 601 qcggatgaacatctqccaaacgtgacggcatggaatttggaatttggaatttggaatttggaatttggaatttggaatttggaatttggaatttggaatt
Rec 2 HP 601 gctgatgaacatctgctaaacgtgacggcatggaatttggaatttggaatttggaatttggaatttggaatttggaatttggaatttggaatttggaatt

HP      695  taccatgtaa-----
Rec 1 HP 701 tccgatgtaataagagctc
Rec 2 HP 701 ttccaatgtaataagagctc

```

Фиг. 1А

```

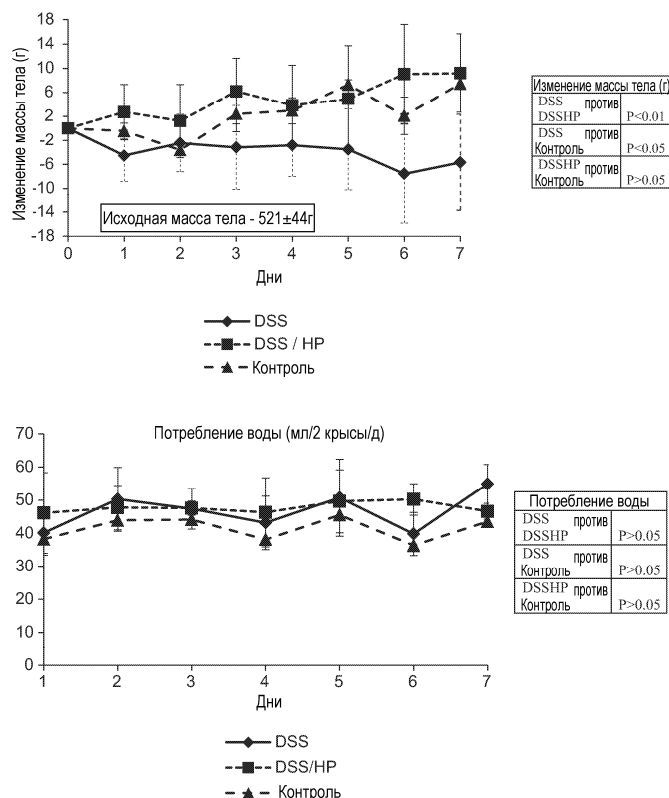
HP      1  --mkkvidrassrgyfnhgwklthtfsfanyynperihfgalrvlnddsvdpsmgfdthphknevisiplkgyrlhgd
Rec 1 HP 1  gtmkkvidrassrgyfnhgwklthtfsfanyynperihfgalrvlnddsvdpsmgfdthphknevisiplkgyrlhgd
Rec 2 HP 1  gtmkkvidrassrgyfnhgwklthtfsfanyynperihfgalrvlnddsvdpsmgfdthphknevisiplkgyrlhgd

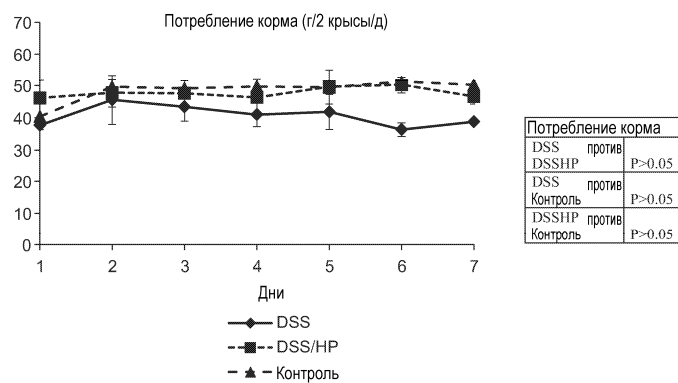
HP      235  svqntktitpgdiqvmstgsgiyhseyndskeeqlfqiwwfprientkpeynnfdirpllkpnelslfspngktpas
Rec 1 HP 241  svqntktitpgdiqvmstgsgiyhseyndskeeqlfqiwwfprientkpeynnfdirpllkpnelslfspngktpas
Rec 2 HP 241  svqntktitpgdiqvmstgsgiyhseyndskeeqlfqiwwfprientkpeynnfdirpllkpnelslfspngktpas

HP      475  ikqdawfsmgdfdtterieymhqengaylfviegeisvadehlakrdgigiwtdksfsiratgkllvmvpm ---
Rec 1 HP 481  ikqdawfsmgdfdtterieymhqengaylfviegeisvadehlakrdgigiwtdksfsiratgkllvmvpm el
Rec 2 HP 481  ikqdawfsmgdfdtterieymhqengaylfviegeisvadehlakrdgigiwtdksfsiratgkllvmvpm el

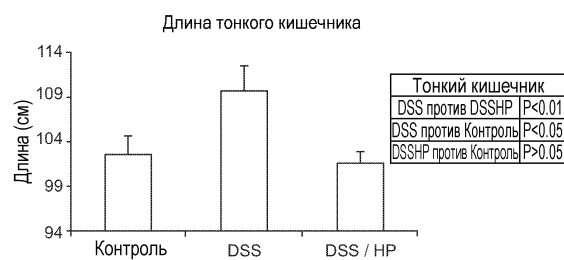
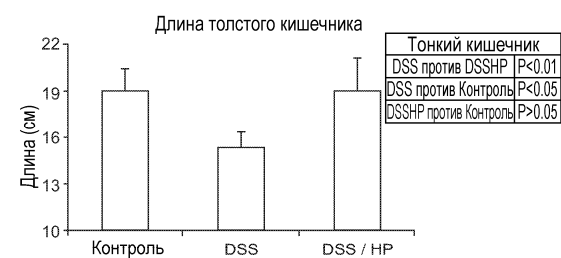
```

Фиг. 1В

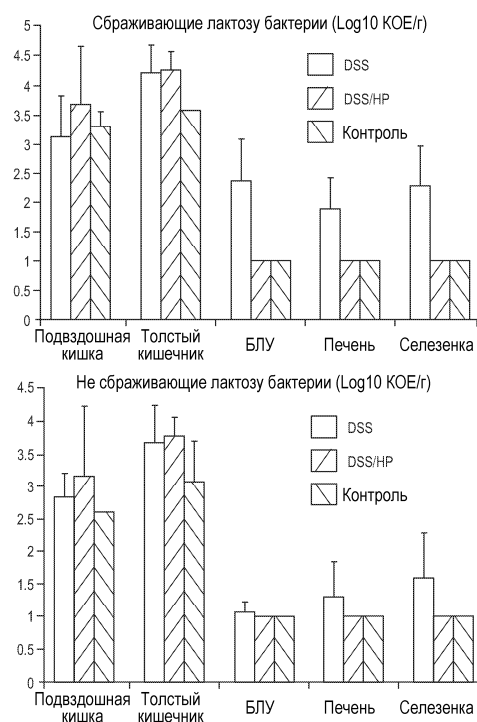




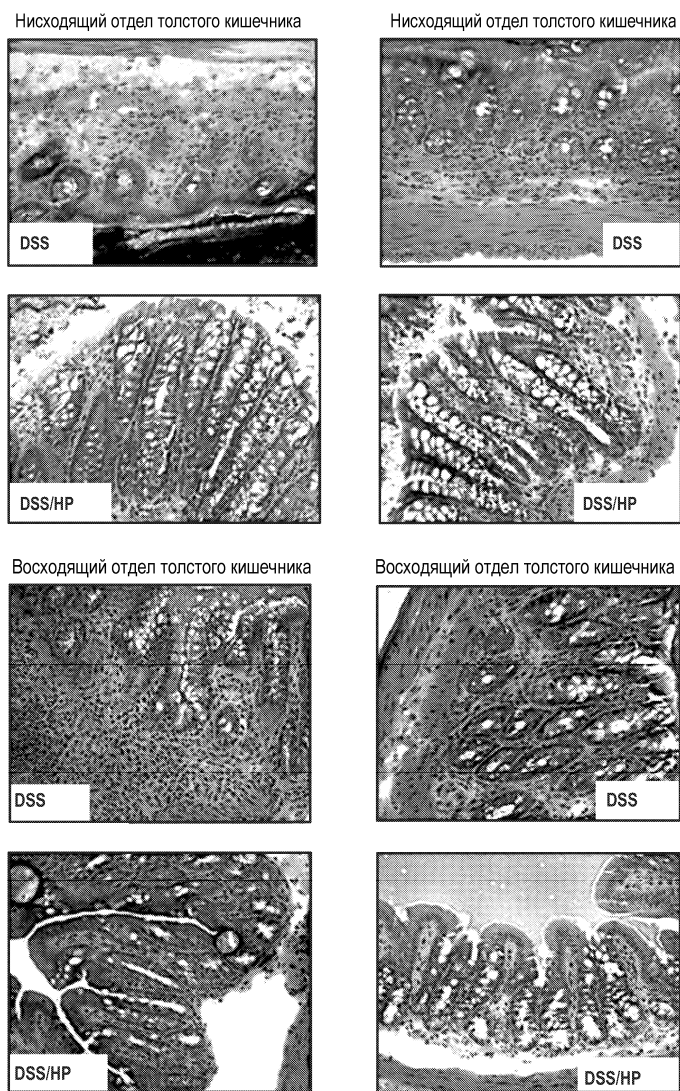
Фиг. 2



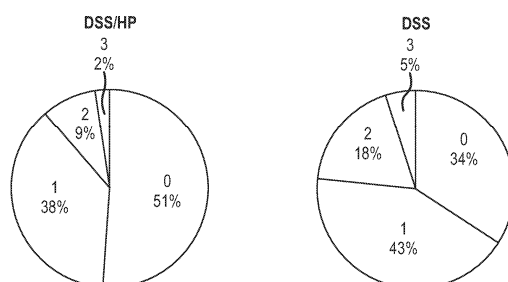
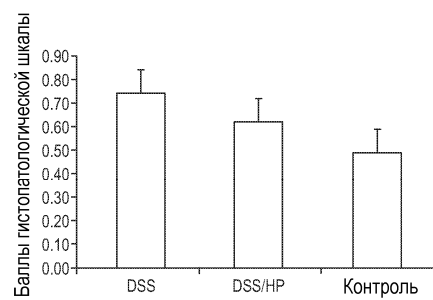
Фиг. 3



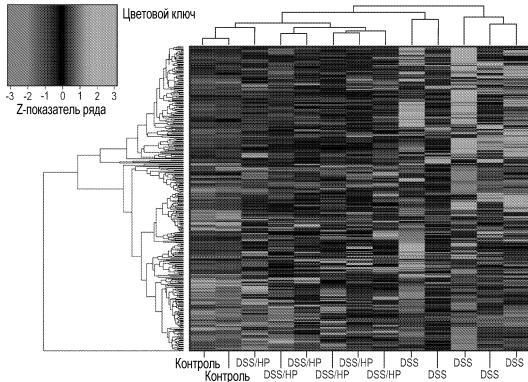
Фиг. 4



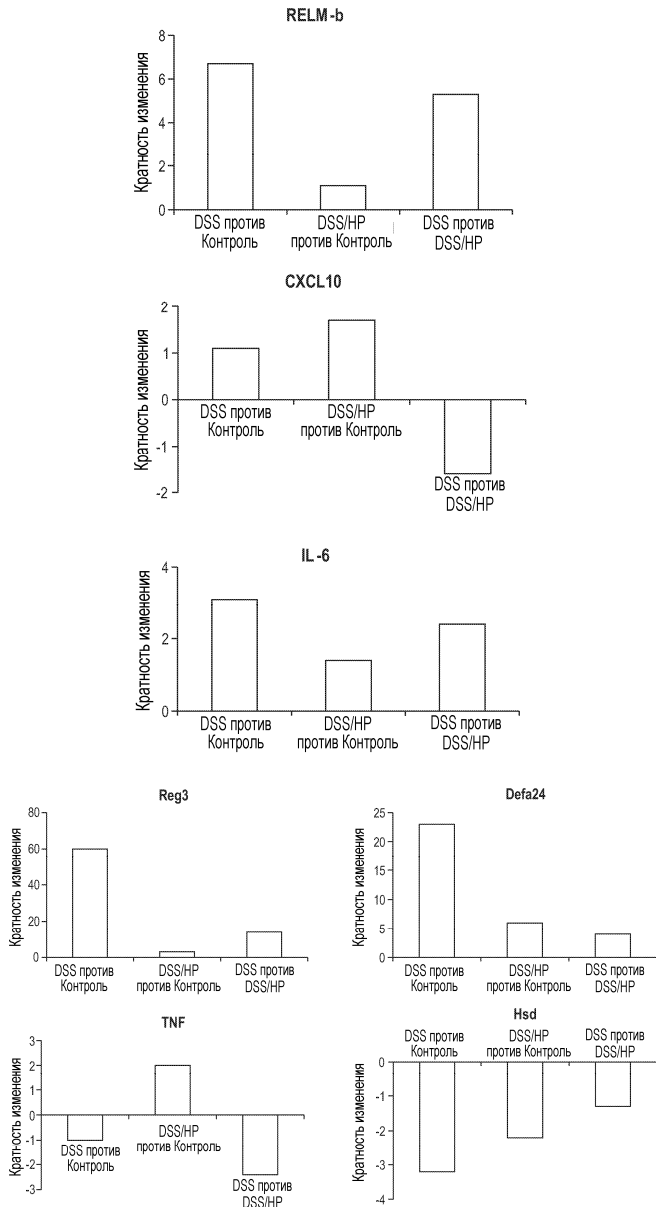
Фиг. 5



Фиг. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8