

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **029334**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.03.30

(21) Номер заявки
201270775

(22) Дата подачи заявки
2011.05.03

(51) Int. Cl. *C07K 14/78* (2006.01)
C07K 14/435 (2006.01)
A61K 38/39 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

(54) СВЯЗЫВАЮЩИЕ СЫВОРОТОЧНЫЙ АЛЬБУМИН МОЛЕКУЛЫ

(31) 61/330,672; 13/098,851

(32) 2010.05.03; 2011.05.02

(33) US

(43) 2013.07.30

(86) PCT/US2011/034998

(87) WO 2011/140086 2011.11.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Госселлин Майкл Л., Фабрицио Давид,
Сваин Джоанна Ф., Митчелл Трейси
С., Кампфаусен Рей, Клоад Шерон
Т., Фурфайн Эрик, Морин Пол Е.,
Мухержи Ранжан, Тейлор Симеон И.
(US)**

(74) Представитель:
Лыу Т.Н. (RU)

(56) WO-A1-2009133208
WO-A2-2009102421
WO-A2-2008066752
WO-A1-2011103105
WO-A1-2011130354

(57) Изобретение относится к антителоподобным белкам на основе десятого домена фибронектина III типа (¹⁰Fp3), которые связывают сывороточный альбумин. Изобретение относится к молекулам слияния, содержащим связывающий сывороточный альбумин ¹⁰Fp3, присоединенный к гетерологичному белку для применения в диагностических и терапевтических целях.

B1**029334****029334****B1**

Родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет по заявке США № 13/098,851, поданной 2 мая 2011 г., и предварительной заявке США 61/330672 г., поданной 3 мая 2010 г., которые включены сюда посредством отсылки в полном объеме.

Введение

Полезность многих видов терапии, в частности многих видов терапии с применением биологических агентов, таких как пептиды, полипептиды и полинуклеотиды, страдает от недостаточного времени полувыведения в сыворотке. Для поддержания необходимого для терапевтического эффекта уровня в сыворотке крови необходимо вводить такие терапевтические агенты с большей частотой и/или при более высоких дозах или использовать препараты с замедленным высвобождением. Частое системное введение препаратов связано со значительными отрицательными побочными эффектами. Например, частые системные инъекции приносят значительные неудобства субъекту и создают высокий риск возникновения инфекций, связанных с введением, также может потребоваться госпитализация или частые посещения больницы, в частности, если терапевтический агент следует вводить внутривенно. Более того, при длительном лечении ежедневные внутривенные инъекции могут также привести к значительным побочным эффектам в виде образования тканевых рубцов и сосудистых патологий, вызванных многократным прокалыванием сосудов. Аналогичные проблемы хорошо известны для терапии с частым системным введением, например при введении инсулина пациентам с сахарным диабетом или при введении препаратов интерферона пациентам, страдающим рассеянным склерозом. Все эти факторы приводят к снижению одобрения лечения пациентом и увеличению расходов для системы здравоохранения.

Это изобретение обеспечивает соединения, которые увеличивают время полувыведения в сыворотке различных терапевтических агентов, а также обеспечивает соединения, имеющие увеличенное время полувыведения в сыворотке, а также способы повышения времени полувыведения терапевтических агентов в сыворотке крови. Такие соединения и способы повышения времени полувыведения терапевтических агентов в сыворотке крови могут быть осуществлены экономически эффективным способом, могут обеспечивать предпочтительные биофизические свойства (например, $T_{\text{плавления}}$ иметь, по существу, мономерное состояние или обладать хорошим сворачиванием) и обеспечивать достаточно маленький размер, чтобы осуществлять проникновение в ткани.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к связывающим сывороточный альбумин десятый домен фибронектина III типа ($^{10}\text{Fn3}$), а также их применению. Кроме того, в настоящем документе раскрыты молекулы слияния, содержащие связывающие сывороточный альбумин $^{10}\text{Fn3}$, и их применение.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает полипептид, содержащий десятый домен фибронектина III типа ($^{10}\text{Fn3}$), где домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает домен I или II человеческого сывороточного альбумина (HSA) с K_D 1 мкМ или менее и время полувыведения полипептида в присутствии альбумина по меньшей мере в 5 раз больше, чем время полувыведения полипептида в сыворотке крови в отсутствие сывороточного альбумина. В одном варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит модифицированную аминокислотную последовательность в одной или более петлях BC, DE и FG по сравнению с доменом $^{10}\text{Fn3}$ дикого типа.

В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA в диапазоне pH от 5,5 до 7,4. В одном варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D 200 нМ или менее в диапазоне pH от 5,5 до 7,4. В другом варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D 200 нМ или менее при pH 5,5.

В некоторых аспектах в предусмотренном в настоящем документе полипептиде, содержащем домен $^{10}\text{Fn3}$, домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA и содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную SEQ ID NO: 2. В одном варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит одну или более из петель, выбранных из петли BC, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, петли DE, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, и петли FG, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 7.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов домен $^{10}\text{Fn3}$ также связывает один или несколько белков, выбранных из сывороточного альбумина макака резус (RhSA), сывороточного альбумина обезьяны циномоглус (CySA) или мышинного сывороточного альбумина (MuSA). В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ не дает перекрестной реакции с одним или более из RhSA, CySA или MuSA.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D 1 мкМ или менее. В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D 500 нМ или менее. В других вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D по меньшей мере 200, 100, 50, 20, 10 или 5 нМ.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает домен I или II HSA. В одном варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает оба домена I и II HSA. В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA в диапазоне pH от 5,5 до 7,4. В других вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D 200 нМ или менее при pH 5,5. В другом варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D по меньшей мере 500, 200, 100, 50, 20, 10 или 5 нМ при pH в диапазоне от 5,5 до 7,4. В одном варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D по меньшей мере 500, 200, 100, 50, 20, 10 или 5 нМ при pH 5,5.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов время полувыведения в сыворотке полипептида в

присутствии сывороточного альбумина по меньшей мере в 2 раза больше, чем время полувыведения полипептида в сыворотке крови в отсутствие сывороточного альбумина. В некоторых вариантах время полувыведения полипептида в присутствии сывороточного альбумина по меньшей мере в 5, 7, 10, 12, 15, 20, 22, 25, 27 или 30 раз больше, чем время полувыведения полипептида в сыворотке крови в отсутствие сывороточного альбумина. В некоторых вариантах сывороточный альбумин представляет собой любой альбумин, выбранный из HSA, RhSA, CySA или MuSA.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов время полувыведения полипептида в сыворотке в присутствии сывороточного альбумина составляет по меньшей мере 20 ч. В некоторых вариантах время полувыведения полипептида в присутствии сывороточного альбумина составляет по меньшей мере 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 90, 100, 110, 120, 130, 150, 170 или 200 ч. В некоторых вариантах время полувыведения полипептида определяют на приматах (например, на человеке или обезьянах) или на мышах.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает полипептид, содержащий $^{10}\text{Fn3}$ домен, где домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA и включает в себя петлю BC, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, петлю DE, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, и петлю FG, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 7. В другом аспекте домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит одну или более из петель, выбранных из петли BC, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, петли DE, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, и петли FG, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 7.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает полипептид, содержащий $^{10}\text{Fn3}$ домен, где домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA и содержит петлю BC, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9, петлю DE, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и петлю FG, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 11. В другом аспекте домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит одну или более из петель, выбранных из петли BC, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9, петли DE, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и петли FG, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 11.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает полипептид, содержащий $^{10}\text{Fn3}$ домен, где домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA и содержит петлю BC, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, петлю DE, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, и петлю FG, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 15. В другом аспекте домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит одну или более из петель, выбранных из петли BC, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 13, петли DE, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, и петли FG, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 15.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает полипептид, содержащий $^{10}\text{Fn3}$ домен, где домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA и содержит петлю BC, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17, петлю DE, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18 и петлю FG, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 19. В другом аспекте домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит одну или более из петель, выбранных из петли BC, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17, петли DE, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 18, и петли FG, содержащей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 19.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов домен $^{10}\text{Fn3}$ также связывает один или несколько белков, выбранных из сывороточного альбумина макака резус (RhSA), сывороточного альбумина обезьяны циномогус (CySA) или мышинного сывороточного альбумина (MuSA). В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ не дает перекрестной реакции с одним или несколькими белками, выбранными из RhSA, CySA или MuSA. В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D 1 мкМ или менее. В других вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D по меньшей мере 1,5, 1,2, 1 мкМ, 700, 500, 300, 200, 100, 75, 50, 25, 10 или 5 нМ.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает домен I или II HSA. В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает оба домена I и II HSA. В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA при pH в диапазоне от 5,5 до 7,4. В одном варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D 200 нМ или менее при pH 5,5. В другом варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D по меньшей мере 500, 200, 100, 50, 20, 10 или 5 нМ при pH в диапазоне от 5,5 до 7,4. В одном варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D по меньшей мере 500, 200, 100, 50, 20, 10 или 5 нМ при pH 5,5.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов время полувыведения полипептида в сыворотке в присутствии сывороточного альбумина по меньшей мере в 2 раза больше, чем время полувыведения полипептида в сыворотке крови в отсутствие сывороточного альбумина. В некоторых вариантах время полувыведения полипептида в присутствии сывороточного альбумина по меньшей мере в 5, 7, 10, 12, 15, 20, 22, 25, в 27 или 30 раз больше, чем время полувыведения полипептида в сыворотке крови в отсутст-

вие сывороточного альбумина. В некоторых вариантах сывороточный альбумин представляет собой любой белок, выбранный из HSA, RhSA, CySA или MuSA.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов время полувыведения полипептида в сыворотке в присутствии сывороточного альбумина составляет по меньшей мере 20 ч. В некоторых вариантах время полувыведения полипептида в присутствии сывороточного альбумина составляет по меньшей мере 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 90, 100, 110, 120, 130, 150, 170 или 200 ч. В некоторых вариантах время полувыведения полипептида определяют на приматах (например, на человеке или обезьянах) или на мышах.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает полипептид слияния, содержащий десятый домен фибронектина III типа ($^{10}\text{Fn3}$) и гетерологичный белок, в котором домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D 1 мкМ или менее. В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную SEQ ID NO: 4. В одном варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит петлю BC, имеющую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, петлю DE, имеющую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, и петлю FG, имеющую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 7. В другом варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит одну или более петель, выбранных из петли BC, имеющей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5, петли DE, имеющей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, и петли FG, имеющей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 7.

В одном варианте гетерологичный белок выбран из фактора роста фибробластов 21 (FGF21), инсулина, пептида рецептора инсулина, GIP (глюкозозависимого инсулиотропного полипептида), костного морфогенетического белка 9 (BMP-9), амилина, пептида YY (PYY_{3-36}), панкреатического полипептида (PP), интерлейкина-21 (IL-21), глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1), плектазина, програнулина, остеокальцина (OCN), апелина или полипептида, содержащего домен $^{10}\text{Fn3}$. В других вариантах гетерологичный белок выбран из GLP-1, экзендина 4, адипонектина, IL-1Ra (антагониста рецептора интерлейкина 1), VIP (вазоактивного кишечного пептида), PACAP (активирующего аденилатциклазу полипептида гипофиза), лептина, INGAP (ассоциированного с неогенезом островков белка), BMP (костного морфогенетического белка) и остеокальцина (OCN). В одном варианте гетерологичный белок содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 118.

В некоторых вариантах гетерологичный белок содержит второй домен $^{10}\text{Fn3}$, который связывает белок-мишень, отличный от сывороточного альбумина. В других вариантах осуществления изобретения полипептид слияния дополнительно содержит третий домен $^{10}\text{Fn3}$, который связывает белок-мишень. В одном варианте третий домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает ту же мишень, которую связывает второй домен $^{10}\text{Fn3}$. В других вариантах третий домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает другую мишень, отличную от той, которую связывает второй домен $^{10}\text{Fn3}$.

В одном варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ полипептида слияния также связывает один или более белков, выбранных из сывороточного альбумина макака резус (RhSA), сывороточного альбумина обезьяны цино-молгус (CySA) или мышинного сывороточного альбумина (MuSA). В других вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ не дает перекрестной реакции с одним или более белками, выбранными из RhSA, CySA или MuSA.

В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ полипептида слияния связывает HSA с K_D 1 мкМ или менее. В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D 500 нМ или менее. В других вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D по меньшей мере 200, 100, 50, 20, 10 или 5 нМ.

В других вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ полипептида слияния связывает домен I или II HSA. В одном варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает оба домена I и II HSA. В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA при pH в диапазоне от 5,5 до 7,4. В других вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D 200 нМ или менее при pH 5,5. В другом варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D по меньшей мере 500, 200, 100, 50, 20, 10 или 5 нМ при pH в диапазоне от 5,5 до 7,4. В одном варианте домен $^{10}\text{Fn3}$ связывает HSA с K_D по меньшей мере 500, 200, 100, 50, 20, 10 или 5 нМ при pH 5,5.

В некоторых вариантах время полувыведения слитого полипептида в присутствии сывороточного альбумина по меньшей мере в 5 раз больше, чем время полувыведения полипептида в сыворотке крови в отсутствие сывороточного альбумина. В некоторых вариантах время полувыведения слитого полипептида в присутствии сывороточного альбумина по меньшей мере в 2, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 22, 25, 27 или 30 раз больше, чем время полувыведения полипептида в сыворотке крови в отсутствие сывороточного альбумина. В некоторых вариантах сывороточный альбумин представляет собой любой из белков, выбранных из HSA, RhSA, CySA или MuSA.

В некоторых вариантах время полувыведения слитого полипептида в присутствии сывороточного альбумина составляет по меньшей мере 20 ч. В некоторых вариантах время полувыведения слитого полипептида в присутствии сывороточного альбумина составляет по меньшей мере 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 90, 100, 110, 120, 130, 150, 170 или 200 ч. В некоторых вариантах время полувыведения слитого полипептида определяют на приматах (например, на человеке или обезьянах) или на мышах.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит последовательность, выбранную в SEQ ID NO: 8, 12, 16, 20 и 24-44.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает полипептид, содержащий десятый домен фибронектина III типа ($^{10}\text{Fn3}$), где домен $^{10}\text{Fn3}$ (I) включает в себя модифицированную аминокислотную последовательность в одной или более петлях, выбранных из петель AB, BC, CD, DE, EF и FG, по сравнению с доменом $^{10}\text{Fn3}$ дикого типа (II) связывает молекулу-мишень, которую не связывает домен $^{10}\text{Fn3}$ дикого типа, и (III) содержит С-концевой хвостовой участок, имеющий последовательность $(\text{ED})_n$, где n представляет собой целое число от 3 до 7. В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 60% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной как остатки 9-94 в SEQ ID NO: 1. В одном варианте С-концевой хвостовой фрагмент дополнительно содержит E, I или EI на N-конце. В некоторых вариантах С-концевой хвостовой участок повышает растворимость и/или уменьшает агрегацию полипептида.

В некоторых вариантах домен $^{10}\text{Fn3}$ включает в себя модифицированные аминокислотные последовательности в каждой из петель BC, DE и FG по сравнению с доменом $^{10}\text{Fn3}$ дикого типа. В других вариантах осуществления изобретения полипептид связывает мишень с K_D 1 мкМ или менее.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей полипептид по любому из вышеуказанных аспектов и вариантов. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит от 5 нМ до 30 мМ янтарной кислоты, от 5 до 15% сорбита и от 2,5 до 10% глицина при pH 6,0. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит 10 мМ янтарной кислоты, 8% сорбита и 5% глицина при pH 6,0. В других вариантах фармацевтическая композиция дополнительно содержит физиологически приемлемый носитель.

Краткое описание чертежей и таблиц

Фиг. 1 - время полувыведения HSA у мышей *in vivo*. HSA вводили мышам в дозе 20 мг/кг (фиг. 1A) или 50 мг/кг (фиг. 1B);

фиг. 2 - определение времени полувыведения SABA1-4 у мышей; фиг. 2A - SABA1.1; фиг. 2B - SABA2.1; фиг. 2C - SABA3.1 и фиг. 2D - SABA4.1;

фиг. 3 - график, показывающий среднее повышение времени полувыведения SABA1-4 у мышей при совместном введении с HSA;

фиг. 4 - определение времени полувыведения SABA1.1 (фиг. 4A) и SABA5.1 (фиг. 4B) на обезьянах цинолгус;

фиг. 5 - связывание SABA1.2 с альбумином человека, мыши и крысы по данным ELISA с прямым связыванием;

фиг. 6 - определение стехиометрии SABA1.1 и HSA. SABA1.1 и HSA связываются со стехиометрией 1:1;

фиг. 7 - анализ связывания SABA1.2 с рекомбинантными фрагментами доменов HSA методом Biacore;

фиг. 8 - фармакокинетический профиль для SABA1.2 у обезьян при введении в дозе 1 и 10 мг/кг;

фиг. 9 - фармакокинетические профили для SABA1.2 у обезьян при внутривенном или подкожном введении в дозе 1 мг/кг;

фиг. 10 - карта вектора pET29b, используемого для высокопроизводительной экспрессии белка слияния FGF21 и SABA;

фиг. 11 - репрезентативное изотермическое калориметрическое титрование белка слияния SABA-FGF21v1 с HSA при 37°C в буфере PBS. Значения, определенные в этом тесте: $N = 0,87$; $K_D = 3,8 \times 10^{-9}$ М $\Delta H = -15360$ кал/моль;

фиг. 12 - данные SPR сенсограммы для связывания SABA1-FGF21v1 с HSA (A), CySA (B), и MuSA (C) или связывания SABA1-FGF21v3 с HSA (D), CySA (E), и MuSA (F) при 37°C;

фиг. 13 - сравнение активности His-меченого FGF21 и SABA1-FGF21v1 в стимулировании уровней pERK 1/2 в HEK β -klotho клетках в присутствии человеческого сывороточного альбумина;

фиг. 14 - сравнение активности FGF1, His6-меченого FGF21 и SABA1-FGF21v1 в стимулировании уровня pERK 1/2 в исходных клетках HEK против клеток HEK β -klotho. Представлены репрезентативные графики зависимости эффекта от дозы для стимуляции уровня pERK 1/2 в исходных клетках HEK (фиг. 14A) и клетках HEK, экспрессирующих β -klotho (фиг. 14B). Данные представлены в виде среднего $\pm$ SEM (стандартная ошибка среднего) для трех образцов;

фиг. 15A и B - исследование эффективности SABA1-FGF21v1 *in vivo* на диабетических мышках ob/ob. Постпрандиальный уровень глюкозы в плазме;

фиг. 16 - $t_{1/2}$ белка слияния SABA и FGF21 увеличилось ~ 27 раз по сравнению с His-меченым FGF21 при определении на обезьянах;

фиг. 17A и B - приведен вид комплекса HuSA/SABA1.2, где второе изображение (фиг. 17B) повернуто на 70° вокруг вертикальной оси по сравнению первым изображением (фиг. 17A). HuSA представлен в виде изображения его поверхности, а SABA1.2 показан в схематическом виде с β -тяжами в виде стрелок и петлями в виде нитей. Определяющие специфичность петли на SABA1.2 изображены черным цветом, в то время как контактирующие остатки HuSA изображены более светлым оттенком серого. Отме-

чены три структурные домена HuSA (I, II и III);

фиг. 18 - схема повышения доз и когорты лечения (см. пример A9). Недели исследования указывают общую продолжительность исследования. Недели (Wk) в каждой когорте указывают продолжительность от начала лечения в этой когорте. (a) Лечение в данной когорте не начинали до истечения примерно 4 недель после прохождения анализов на 29 день для исследования РК последним субъектом в предыдущей когорте. (b) Строки 1, 2 или 3 в каждой когорте указывают на подгруппы, которые вступали в исследование с 1-недельным интервалом (15-дневный интервал между подгруппами 1 и 2 в когорте 1). Группа 1 включает 1 субъекта, подвергавшегося лечению SABA1.2 и 1 субъекта, которому вводили плацебо; группа 2 включает 4 субъекта, подвергавшихся лечению SABA1.2 и 1 субъекта, которому вводили плацебо; группа 3 включает 5 субъектов (для когорты 1) или 4 (для когорт 2 и 3) субъекта, подвергавшихся лечению SABA1.2, и 1 субъекта, которому вводили плацебо (для всех когорт). Стрелки (↑) указывают на лечение (дни 1 и 15 для каждой группы); сплошные линии (-) указывают на активный период наблюдения и пунктирные линии (....) указывают на дополнительное наблюдение в целях безопасности;

фиг. 19 - уровни HbA1c в ob/ob мышцах после 14 дней лечения SABA1-FGF21v1;

фиг. 20 - профиль зависимости средней концентрации SABA1-FGF21v1 в плазме от времени (среднее $\pm$ стандартное отклонение) у обезьян;

фиг. 21 - примеры ортогонально защищенных аминокислот для применения в твердофазном синтезе пептидов (сверху). Также приведены другие строительные блоки, полезные для твердофазного синтеза (внизу).

Подробное описание изобретения

Определения.

В настоящем документе следующие термины и фразы имеют приведенные ниже значения. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют тот же смысл, как это обычно понимается специалистами в данной области техники.

В настоящем документе указание понятия в единственном числе также подразумевает его указание во множественном числе, если контекст явно не указывает иное.

Термины "содержать" и "содержащий" используются в не ограничивающем, открытом смысле, означая, что могут быть включены также дополнительные элементы.

Термин "включая" используется для обозначения понятия "включая, но не ограничиваясь". Термины "включая" и "включая, но не ограничиваясь" используются как синонимы.

Термин "антителоподобный белок" относится к белку, не являющемуся иммуноглобулином, имеющему "иммуноглобулин-подобный фолдинг", т.е. включающему около 80-150 аминокислотных остатков, которые структурно организованы в набор бета-тяжей или бета-подобных тяжей, образующих бета-листы, где бета-тяжи или бета-подобные тяжи связаны промежуточными петлевыми участками. Бета-листы формируют стабильное ядро антителоподобного белка и в то же время создают две поверхности, состоящие из петель, соединяющих бета-тяжи или бета-подобные тяжи. Как описано в настоящем документе, указанные петли можно изменять для создания желаемых сайтов связывания лигандов, и такие варианты могут быть получены без нарушения общей стабильности белка. Примером таких антителоподобных белков является "белок на основе скэффолда фибронектина", под которым подразумевается полипептид на основе домена фибронектина III типа (Fn3). В одном аспекте антителоподобный белок основан на 10 домене фибронектина III типа (¹⁰Fn3).

"Полипептид" означает любую последовательность из двух или более аминокислот независимо от длины, посттрансляционных модификаций или функции. "Полипептид", "пептид" и "белок" используются здесь взаимозаменяемо.

"Процент (%) идентичности аминокислотной последовательности" определяется как процент аминокислотных остатков в первой последовательности, которые совпадают с аминокислотными остатками во второй последовательности после выравнивания последовательностей и введения разрывов, в случае необходимости, для достижения максимального процента идентичности последовательностей, без учета любых консервативных замен как составляющей идентичности последовательности. Выравнивание при определении процента идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, которые известны специалистам в данной области техники, например, с помощью общедоступных компьютерных программ, таких как программы BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 или Megalign (DNASTAR®). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для проведения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. В настоящем документе, однако значение % идентичности аминокислотной последовательности получают, как описано ниже, используя компьютерную программу сравнения последовательностей ALIGN-2. Компьютерная программа сравнения последовательностей ALIGN-2 была разработана Genentech, Inc. и подана с пользовательской документацией в Бюро охраны авторских прав США, Washington DC, 20559, где она зарегистрирована под регистрационным номером TXU510087, и публично доступна от Genentech, Inc., Сан-Франциско, Калифорния. Программа ALIGN-2 предусмотрена для применения в операционной системе

UNIX, желательно цифровой UNIX V4.0D. Все параметры сравнения последовательностей устанавливаются программой ALIGN-2 и не меняются.

В настоящем документе % идентичности аминокислотной последовательности данной аминокислотной последовательности А по сравнению данной аминокислотной последовательности В (которая может быть альтернативно сформулирована как наличие данной аминокислотной последовательности А, которая имеет или обладает определенным % идентичности аминокислотной последовательности с данной аминокислотной последовательностью В) рассчитывается следующим образом: отношение X/Y умножают на 100, где X представляет собой число аминокислотных остатков, которые оцениваются программой выравнивания последовательности ALIGN-2 как идентичные совпадения при выравнивании последовательностей А и В в этой программе, и где Y представляет собой общее количество аминокислотных остатков в В. Следует отметить, что там, где длина аминокислотной последовательности А не равна длине аминокислотной последовательности В, % идентичности аминокислотной последовательностей А по сравнению с В не будет равен % идентичности аминокислотной последовательности В по сравнению с А.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству препарата, эффективно для лечения заболевания или расстройства у млекопитающего и/или облегчения в некоторой степени одного или более симптомов, связанных с расстройством.

Термин "SABA" относится к связывающему сывороточный альбумин аднектину (Adnectins™). Аднектины (Adnexus, Bristol-Myers Squibb R&D Company) являются связывающими лиганды скэффолдными белками, основанными на десятом домене фибронектина III типа, т.е. десятом модуле Fn3 (¹⁰Fn3).

"Время полувыведения" ($t_{1/2}$) аминокислотной последовательности или соединения в целом можно определить как время, необходимое для уменьшения концентрации полипептида в сыворотке на 50% *in vivo*, например, за счет деградации последовательности или соединения и/или клиренса или захвата последовательности или соединения за счет естественных механизмов. Время полувыведения может быть определено любым известным способом, например, с помощью фармакокинетического анализа; см., например, M. Gibaldi & D. Perron, "Pharmacokinetics", опубликованная Marcel Dekker, 2nd Rev. edition (1982). Время полувыведения может быть выражено с помощью таких параметров, как $t_{1/2}$ -альфа, $t_{1/2}$ -бета и площадь под кривой (AUC). "Увеличение времени полувыведения" относится к увеличению любого из этих параметров, любых двух из этих параметров или всех трех этих параметров. В некоторых вариантах увеличение времени полувыведения относится к увеличению $t_{1/2}$ -бета с одновременным увеличением $t_{1/2}$ -альфа или AUC или их обоих или без такого увеличения.

Термин "РК" является аббревиатурой термина "фармакокинетика" и включает в себя такие свойства соединения, как, например, всасывание, распределение, метаболизм и клиренс у субъекта. "Изменяющий РК белок" или "РК фрагмент" относится к любому белку, пептиду или фрагменту, который влияет на фармакокинетические свойства биологически активных молекул при слиянии или введении вместе с биологически активными молекулами.

Обзор.

Fn3 относится к домену III типа из фибронектина. Домен Fn3 обладает маленьким размером, является мономерным, растворимым и стабильным. В нем отсутствуют дисульфидные связи и, следовательно, он является стабильным в восстановительных условиях. Общая структура Fn3 напоминает структуру иммуноглобулина. Fn3 домены включают от N-конца к C-концу бета-тяж или бета-подобный тяж А, петлю АВ, бета-тяж или бета-подобный тяж В, петлю ВС, бета-тяж или бета-подобный тяж С, петлю CD, бета-тяж или бета-подобный тяж D, петлю DE, бета-тяж или бета-подобный тяж Е, петлю EF, бета-тяж или бета-подобный тяж F, петлю FG и бета-тяж или бета-подобный тяж G. Семь антипараллельных бета-тяжей расположены в виде двух бета-листов, которые образуют устойчивое ядро и в то же время создают две поверхности, состоящие из петель, соединяющих бета-тяжи или бета-подобные тяжи. Петли АВ, CD и EF расположены на одной поверхности, а петли ВС, DE и FG расположены на противоположной поверхности. Любые из петель или все петли АВ, ВС, CD, DE, EF и FG могут участвовать в связывании лиганда. Существует по меньшей мере 15 различных модулей Fn3, и несмотря на низкую гомологию последовательности между модулями, все они имеют высокое сходство третичной структуры.

Аднектины (Adnexus, Bristol-Myers Squibb R&D Company) являются скэффолдными связывающими лиганды белками, основанными на десятом домене фибронектина III типа, т.е. десятом модуле Fn3 (¹⁰Fn3). Аминокислотная последовательность природного человеческого ¹⁰Fn3 приведена в SEQ ID NO: 1

VSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAPAVTVRYRYITYGETGGNSPVQEFTVPGSKST

ATISGLKPGVDYITITVYAVTGRGDSPASSKPISINYRT (SEQ ID NO: 1)

(петли АВ, CD и EF подчеркнуты и петли ВС, FG и DE выделены жирным шрифтом).

В SEQ ID NO: 1 петля АВ соответствует остаткам 15-16, петля ВС соответствует остаткам 21-30, петля CD соответствует остаткам 39-45, петля DE соответствует остаткам 51-56, петля EF соответствует остаткам 60-66 и петля FG соответствует остаткам 76-87 (Xu et al., Chemistry & Biology, 9:933-942 (2002)). Петли ВС, DE и FG обращены на одну сторону молекулы, а петли АВ, CD и EF обращены на противоположную сторону молекулы. В SEQ ID NO: 1 бета-тяж А соответствуют остаткам 9-14, бета-тяж В соот-

ветствует остаткам 17-20, бета-тяж С соответствует остаткам 31-38, бета-тяж D соответствует остаткам 46-50, бета-тяж E соответствует остаткам 57-59, бета-тяж F соответствует остаткам 67-75 и бета-тяж G соответствует остаткам 88-94. Тяжи связаны друг с другом через соответствующие петли, например тяжи A и B соединены через петлю AB, формируя структуру из тяжа A, петли AB, тяжа B и т.д. Первые 8 аминокислот из SEQ ID NO: 1 (показаны курсивом выше) могут быть удалены при сохранении связывающей активности молекулы. Остатки, участвующие в формировании гидрофобного ядра ("аминокислотные остатки ядра") включают в себя аминокислоты, соответствующие следующим аминокислотам SEQ ID NO: 1: L8, V10, A13, L18, I20, W22, Y32, I34, Y36, F48, V50, A57, I59, L62, Y68, I70, V72, A74, I88, I90 и Y92, где аминокислотные остатки ядра представлены в однобуквенном коде с последующим указанием положения аминокислоты, в котором они расположены в пределах SEQ ID NO: 1; см., например, Dickinson et al., J. Mol. Biol. 236: 1079-1092 (1994).

¹⁰F_n3 структурно и функционально аналогичны антителам, в частности варибельному домену антитела. В то время как домен ¹⁰F_n3 может быть описан как "имитатор антитела" или "антителоподобный белок", он имеет ряд преимуществ по сравнению с обычными антителами. В частности, он характеризуется лучшим фолдингом и термостабильностью по сравнению с антителами, в нем отсутствуют дисульфидные связи, которые, как известно, препятствуют или мешают правильному фолдингу при определенных условиях. Примеры связывающих сывороточный альбумин молекул на основе ¹⁰F_n3 являются преимущественно мономерными со средним T_m ~65°C.

Петли BC, DE и FG ¹⁰F_n3 аналогичны определяющим комплементарность районам (CDR) иммуноглобулинов. Изменение аминокислотной последовательности в указанных петлевых районах меняет специфичность связывания ¹⁰F_n3. Для получения молекул, которые связывают желаемые мишени, также могут быть введены изменения в петли AB, CD и EF домена ¹⁰F_n3. Белковые последовательности за пределами петель аналогичны каркасным районам иммуноглобулинов и играют важную роль в структурной конформации ¹⁰F_n3. Изменения в аналогах каркасных районов ¹⁰F_n3 допустимы в той мере, пока изменения структурной конформации не нарушает связывание лиганда. Способы получения специфически связывающих лиганды ¹⁰F_n3 были описаны в опубликованных заявках PCT №№ WO 00/034787, WO 01/64942 и WO 02/032925, раскрывающих высокоаффинные связывающие молекулы для ФНОα, опубликованная заявка PCT WO 2008/097497, раскрывающих высокоаффинные связывающие молекулы для VEGFR2, опубликованная заявка PCT WO 2008/066752, раскрывающих высокоаффинные связывающие молекулы для IGFIR. Дополнительные ссылки, описывающие связывающие молекулы на основе ¹⁰F_n3 и способы отбора связывающих молекул, включают опубликованные заявки PCT №№ WO 98/056915, WO 02/081497 и WO 2008/031098 и опубликованную заявку США № 2003186385.

Как описано выше, аминокислотные остатки, соответствующие остаткам 21-30, 51-56 и 76-87 в SEQ ID NO: 1, определяют петли BC, DE и FG соответственно. Тем не менее, следует понимать, что для получения связывающей долекулы ¹⁰F_n3, имеющей высокую аффинность к желаемой мишени, такой как человеческий сывороточный альбумин, не каждый остаток в петлевом районе должен быть изменен. Например, во многих примерах, описанных в настоящем документе, для получения высокоаффинных связывающих молекул на основе ¹⁰F_n3 были изменены только остатки, соответствующие аминокислотам 23-30 петли BC и 52-55 петли DE. Соответственно в некоторых вариантах петля BC может быть определена как аминокислоты, соответствующие остаткам 23-30 в SEQ ID NO: 1, и петля DE может быть определена как аминокислоты, соответствующие остаткам 52-55 в SEQ ID NO: 1. Кроме того, в петлевые районы также могут быть введены вставки и делеции, которые могут не помешать высокой аффинности связывания ¹⁰F_n3. Например, SEQ ID NO: 4 (SABA 1) представляет собой пример связывающей HSA молекулы, в которой петля FG содержит четыре делеции аминокислот, т.е. 11 остатков, соответствующих аминокислотам 21-29 в SEQ ID NO: 1, были заменены семью аминокислотами. SEQ ID NO: 113 представляет собой пример связывающей HSA молекулы, в которой петля FG содержит вставку аминокислоты, т.е. 11 остатков, соответствующих аминокислотам 21-29 в SEQ ID NO: 1, были заменены двенадцатью аминокислотами.

Соответственно в некоторых вариантах одна или более петель, выбранных из BC, DE и FG, могут быть удлинены или уменьшены в длину относительно соответствующих петель в человеческом ¹⁰F_n3 дикого типа. В некоторых вариантах длина петли может быть удлинена на 2-25 аминокислот. В некоторых вариантах длина петли может быть уменьшена на 1-11 аминокислот. В частности, длина петли FG из ¹⁰F_n3 составляет 12 остатков, в то время как длина соответствующей петли в тяжелых цепях антител лежит в диапазоне 4-28 остатков. Следовательно, для оптимизации связывания антигена, чтобы покрыть диапазон CDR3 от 4 до 28 остатков для получения максимально возможной гибкости и аффинности связывания антигена, петля FG в ¹⁰F_n3 может быть изменена как по длине, так и по последовательности. В некоторых вариантах интегрин-связывающий мотив "аргинин-глицин-аспарагиновая кислота" (RGD) может быть заменен на последовательность полярная аминокислота - нейтральная аминокислота - кислая аминокислота (в направлении от N-конца к C-концу).

¹⁰F_n3 обычно начинается с аминокислотного остатка, соответствующего номеру 1 в SEQ ID NO: 1. Однако домены с аминокислотными делециями также охватываются настоящим изобретением. В некоторых вариантах аминокислотные остатки, соответствующие первым восьми аминокислотам из SEQ ID

NO: 1, будут удалены. Также к N-концу или C-концу могут быть добавлены дополнительные последовательности. Например, на N-конце $^{10}\text{Fn3}$ может быть помещена дополнительная последовательность MG. M, как правило, будет отщепляться, оставляя G на N-конце. В некоторых вариантах на C-конце домена $^{10}\text{Fn3}$ могут быть добавлены дополнительные последовательности, например EIDKPSQ (SEQ ID NO: 54), EIEKPSQ (SEQ ID NO: 60) или EIDKPSQLE (SEQ ID NO: 61). Такие C-концевые последовательности описаны в настоящем документе ниже, где их обозначают как "хвосты" (хвостовые фрагменты) или "дополнительные последовательности" (удлинения). В некоторых вариантах на N-конце или C-конце могут быть помещены His6-метки.

Не связывающие лиганд последовательности $^{10}\text{Fn3}$, т.е. " $^{10}\text{Fn3}$ скэффолд", могут быть изменены при условии, что $^{10}\text{Fn3}$ сохраняет способность связывать лиганд и/или структурную устойчивость. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более остатков, выбранных из Asp 7, Glu 9 и Asp 23 заменены другой аминокислотой, такой как, например, не отрицательно заряженная аминокислота (например, Asn, Lys и т.д.). Было показано, что указанные мутации обеспечивают большую стабильность мутантных $^{10}\text{Fn3}$ при нейтральном pH по сравнению с белком дикого типа (см. опубликованную заявку PCT WO 02/04523). Был описан ряд дополнительных изменений в скэффолде $^{10}\text{Fn3}$, которые являются полезными или нейтральными; см., например, Batori et al., Protein Eng. 2002 15(12): 1015-20; Koide et al., Biochemistry 2001 40(34): 10326-33.

$^{10}\text{Fn3}$ скэффолд может быть модифицирован одной или более консервативными заменами. 5, 10, 20 или даже 30% или более аминокислот в $^{10}\text{Fn3}$ скэффолде могут быть изменены посредством консервативных замен без существенного изменения сродства $^{10}\text{Fn3}$ к лиганду. Например, модификации скэффолда предпочтительно снижают аффинность связывающей молекулы $^{10}\text{Fn3}$ к лиганду меньше чем 100, 50, 25, 10, 5 или 2 раза. Вполне возможно, что такие изменения будут изменять иммуногенность $^{10}\text{Fn3}$ in vivo, и в случае снижения иммуногенности такие изменения будут желательны. В настоящем документе "консервативные замены" представляют собой замены на остатки, которые физически или функционально похожи на соответствующие заменяемые остатки. То есть консервативная замена и заменяемый остаток имеют схожие размер, форму, электрический заряд и химические свойства, включая способность к образованию ковалентных или водородных связей, и тому подобное. Предпочтительными консервативными заменами являются замены, которые отвечают критериям, определенным для принимаемых точечных мутаций в Dayhoff et al., Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352 (1978 & Supp.). Примеры консервативных замен представляют собой замены внутри следующих групп: (a) валин, глицин, (b) глицин, аланин (c) валин, изолейцин, лейцин, (d) аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота (e) аспарагин, глутамин; (f), серин, треонин, (g), лизин, аргинин, метионин и (h) фенилаланин, тирозин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антителоподобные белки на основе $^{10}\text{Fn3}$ скэффолда могут быть определены в общем виде следующей последовательностью:

EVVAAT(X)_aSLLI(X)_xYYRITYGE(X)_bQEFTV(X)_yATI(X)_cDYTITVYAV(X)_zISINYRT (SEQ ID NO:2).

В SEQ ID NO: 2 петля AB представлена X_a , петля CD представлена X_b , петля EF представлена X_c , петля BC представлена X_x , петля DE представлена X_y и FG петля представлена X_z . X представляет собой любую аминокислоту, а индекс после X представляет собой целое число аминокислот. В частности, a может представлять собой любое число в диапазоне 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 или 1-2 аминокислоты, a, b, c, x, y и z могут независимо друг от друга представлять собой 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 или 6-7 аминокислот. В предпочтительных вариантах a представляет собой 2 аминокислоты, b представляет собой 7 аминокислот, c - 1 аминокислоту, x - 9 аминокислот, y - 6 аминокислот, z представляет собой 12 аминокислот. Последовательности бета-тяжей могут включать от 0 до 10, от 0 до 8, от 0 до 6, от 0 до 5, от 0 до 4, от 0 до 3, от 0 до 2 или от 0 до 1 замен, удалений или вставок во всех 7 скэффолдных районах относительно соответствующих аминокислот, приведенных в SEQ ID NO: 1. В примерном варианте последовательности бета-тяжей могут включать от 0 до 10, от 0 до 8, от 0 до 6, от 0 до 5, от 0 до 4, от 0 до 3, от 0 до 2 или от 0 до 1 консервативных замен во всех 7 скэффолдных районах относительно соответствующих аминокислот, приведенных в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения аминокислотные остатки ядра белка являются фиксированными и любые замены, консервативные замены, делеции или вставки затрагивают другие остатки, отличные от аминокислотных остатков ядра. В примерах вариантов петли BC, DE и FG, представленные $(X)_x$, $(X)_y$, $(X)_z$, соответственно заменены на полипептиды, включающие последовательности петель BC, DE и FG любой из связывающих HSA молекул, приведенных в табл. 2 ниже (то есть, SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20 и 24-44 в табл. 2).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антителоподобные белки на основе $^{10}\text{Fn3}$ скэффолда могут быть определены в общем виде следующей последовательностью:

EVVAATPTSLLI(X)_aYYRITYGETGGNSPVQEFTV(X)_bATISGLKPGVDYTITVYAV(X)_cISI
NYRT (SEQ ID NO:3)

В SEQ ID NO: 3 петля BC представлена X_x , петля DE представлена X_y и петля FG представлена X_z . X представляет собой любую аминокислоту, а индекс после X представляет собой целое число аминокислот.

кислот. В частности, каждый из x, y, z может независимо представлять собой 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 или 6-7 аминокислот. В предпочтительных вариантах x представляет собой 9 аминокислот, y - 6 аминокислот, и z представляет собой 12 аминокислот. Последовательности бета-тяжей могут включать от 0 до 10, от 0 до 8, от 0 до 6, от 0 до 5, от 0 до 4, от 0 до 3, от 0 до 2 или от 0 до 1 замен, делеций или вставок во всех 7 скэффолдных районах относительно соответствующих аминокислот, приведенных в SEQ ID NO: 1. В примерном варианте последовательности бета-тяжей могут включать от 0 до 10, от 0 до 8, от 0 до 6, от 0 до 5, от 0 до 4, от 0 до 3, от 0 до 2 или от 0 до 1 консервативных замен во всех 7 скэффолдных районах относительно соответствующих аминокислот, приведенных в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения аминокислотные остатки ядра белка являются фиксированными и любые замены, консервативные замены, делеции или вставки затрагивают другие остатки, отличные от аминокислотных остатков ядра. В примерах вариантов петли BC, DE и FG, представленные (X)_x, (X)_y, (X)_z, соответственно заменены на полипептиды, включающие последовательности петель BC, DE и FG любой из связывающих HSA молекул, приведенных в табл. 2 ниже (то есть SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20 и 24-44 в табл. 2).

Домены ¹⁰F_n3 с ED хвостами.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает полипептид, содержащий десятый домен фибронектина III типа (¹⁰F_n3), где домен ¹⁰F_n3 (I) содержит модифицированную аминокислотную последовательность в одной или более петлях, выбранных из петель AB, BC, CD, DE, EF и FG, по сравнению с доменом ¹⁰F_n3 дикого типа (II) связывает молекулу-мишень, не связанную доменом ¹⁰F_n3 дикого типа, и (III) содержит С-концевой хвостовой фрагмент, имеющий последовательность (ED)_n, где n представляет собой целое число в диапазоне 2-10, 2-8, 2-5, 3-10, 3-8, 3-7, 3-5, 4-7, или где n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах домен ¹⁰F_n3 содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичностью с аминокислотной последовательностью, приведенной как остатки 9-94 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах домен ¹⁰F_n3 содержит SEQ ID NO: 1, 2 или 3. В некоторых вариантах домен ¹⁰F_n3 содержит аминокислоты 9-94 из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах домен ¹⁰F_n3 с ED хвостовым фрагментом включает E, I или EI на С-конце перед ED повторами. В некоторых вариантах повторы ED повышают растворимость и/или уменьшают агрегацию домена ¹⁰F_n3.

В некоторых вариантах домен ¹⁰F_n3 с ED хвостовым фрагментом содержит модифицированную аминокислотную последовательность в каждой из петель BC, DE и FG по сравнению с доменом ¹⁰F_n3 дикого типа. В других вариантах домен ¹⁰F_n3 с ED хвостовым участком связывает желаемую мишень с K_D 1 мкМ или менее.

Связывающие сывороточный альбумин молекулы.

Домены ¹⁰F_n3 быстро удаляются из кровотока посредством почечной фильтрации и деградации вследствие их небольшого размера ~10 кДа (t_{1/2} = 15-45 мин у мышей; 3 ч в обезьян). В некоторых аспектах изобретение обеспечивает домен ¹⁰F_n3, который специфически связывает сывороточный альбумин, например человеческий сывороточный альбумин (HSA), чтобы увеличить t_{1/2} домена ¹⁰F_n3.

HSA имеет концентрацию 600 мкМ в сыворотке и t_{1/2} 19 дней у человека. Увеличенное t_{1/2} HSA приписывают, в частности, его рециклизации через неонатальные рецепторы Fc (FcRn). HSA связывает FcRn pH-зависимым способом после эндосомного поглощения в эндотелиальных клетках; это взаимодействие возвращает HSA обратно в кровоток, тем самым оберегая его от лизосомальной деградации. FcRn широко экспрессируется и путь рециклизации считается консервативным. В большинстве типов клеток наибольшее количество FcRn находится на внутриклеточных сортирующихся эндосомах. HSA легко интернализуется посредством неспецифического механизма жидкофазного пиноцитоза и избегает деградации в лизосомах с помощью FcRn. При кислом pH в эндосоме аффинность HSA к FcRn увеличивается (5 мкМ при pH 6,0). После связывания с FcRn HSA уходит из пути лизосомальной деградации, проходит трансцитоз и освобождаются на поверхности клетки.

В одном аспекте изобретение обеспечивает антителоподобные белки, содержащие связывающий сывороточный альбумин домен ¹⁰F_n3. В примерах вариантов связывающие сывороточный альбумин белки ¹⁰F_n3, описанные здесь, связывают HSA с K_D менее 3, 2,5, 2, 1,5, 1 мкМ, 500, 100, 50, 10, 1 нМ, 500 пМ, 100, 100 50 или 10 пМ. В некоторых вариантах связывающие сывороточный альбумин белки ¹⁰F_n3, описанные здесь, связывают HSA с K_D менее 3, 2,5, 2, 1,5, 1 мкМ, 500, 100, 50, 10, 1 нМ, 500, 100, 100, 50 или 10 пМ в диапазоне pH от 5,5 до 7,4 при 25 или 37°C. Связывающие сывороточный альбумин белки ¹⁰F_n3, описанные здесь, более прочно связывают HSA при pH менее 7,4 по сравнению с аффинностью связывания HSA при pH 7,4 или выше.

В некоторых вариантах связывающие HSA белки ¹⁰F_n3, описанные здесь, могут также связывать один или более сывороточных альбуминов, выбранных из сывороточных альбуминов обезьяны, крысы или мыши. В некоторых вариантах связывающие сывороточный альбумин белки ¹⁰F_n3, описанные здесь, связывают сывороточный альбумин макака резус (RhSA) или сывороточный альбумин обезьяны цино-молгус (CySA) с K_D менее 3, 2,5, 2, 1,5, 1 мкМ, 500, 100, 50, 10, 1 нМ, 500 или 100 пМ.

В некоторых вариантах связывающие сывороточный альбумин белки ¹⁰F_n3, описанные в настоящем

документе, связывают домен I и/или домен II HSA. В одном варианте связывающие сывороточный альбумин белки $^{10}\text{Fn3}$, описанные здесь, не связывают домен III HSA.

В некоторых вариантах связывающий сывороточный альбумин $^{10}\text{Fn3}$ (SABA) содержит последовательность, по меньшей мере на 40, 50, 60, 70, 75, 80 или 85% идентичную последовательности домена $^{10}\text{Fn3}$ дикого типа (SEQ ID NO: 1). В одном из вариантов по меньшей мере одна из петель BC, DE или FG изменена по сравнению с доменом $^{10}\text{Fn3}$ дикого типа. В другом варианте по меньшей мере две из петель BC, DE или FG изменены по сравнению с доменом $^{10}\text{Fn3}$ дикого типа. В другом варианте все три петли BC, DE и FG изменены по сравнению с доменом $^{10}\text{Fn3}$ дикого типа. В других вариантах SABA содержит последовательность, по меньшей мере на 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% идентичную или 95% идентичную любой из 26 коровых последовательностей SABA, показанных в табл. 2 (то есть с SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20 и 24-44) или любой из удлиненных последовательностей SABA, приведенных в табл. 2 (то есть SEQ ID NO: 89-116 без 6×HIS метки).

В некоторых вариантах SABA по настоящему документу может содержать последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 2 или 3, где петли BC, DE и FG, представленные как $(X)_x$, $(X)_y$, $(X)_z$, соответственно заменены соответствующим набором специфических петель BC, DE и FG из любой из 26 коровых последовательностей SABA (например, SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20 и 24-44 в табл. 2) или последовательностей, по меньшей мере на 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичных последовательностям петель BC, DE и FG из 26 коровых последовательностей SABA. В примерах вариантов SABA по настоящему документу описывается последовательностью SEQ ID NO: 3 и имеет набор последовательностей петель BC, DE и FG из любой из 26 коровых последовательностей SABA (например, SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20, 24-44 в табл. 2). Скрэфолдные районы таких SABA могут включать от 0 до 20, от 0 до 15, от 0 до 10, от 0 до 8, от 0 до 6, от 0 до 5, от 0 до 4, от 0 до 3, от 0 до 2 или от 0 до 1 замены, консервативной замены, делеции или вставки по сравнению со скрэфолдными аминокислотными остатками в SEQ ID NO: 1. Например, SABA1 имеет коровую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, и включает петли BC, DE и FG, приведенные в SEQ ID NO: 5-7 соответственно. Таким образом, SABA на основе ядра SABA1 может содержать SEQ ID NO: 2 или 3, где $(X)_x$ включает SEQ ID NO: 5, $(X)_y$ включает SEQ ID NO: 6 и $(X)_z$ включает SEQ ID NO: 7. Предусмотрены похожие конструкции, включающие набор петель BC, DE и FG из других коровых последовательностей SABA. Скрэфолдные районы таких SABA могут включать в от 0 до 20, от 0 до 15, от 0 до 10, от 0 до 8, от 0 до 6, от 0 до 5, от 0 до 4, от 0 до 3, от 0 до 2 или от 0 до 1 замены, консервативной замены, делеции или вставки по сравнению со скрэфолдными аминокислотными остатками в SEQ ID NO: 1. Такие изменения в скрэфолд могут быть введены при условии, что SABA способен связывать сывороточный альбумин, например HSA, с желаемой K_D .

В некоторых вариантах SABA (например, коровая последовательность SABA или последовательности, основанная на ней, как описано выше) могут быть изменены введением дополнительной N-концевой последовательности и/или C-концевой последовательности. Примеры дополнительных последовательностей приведены в табл. 2. Например, SEQ ID NO: 89 обозначает SABA1.1, включает в себя коровую последовательность SABA 1 (SEQ ID NO: 4) с N-концевой последовательностью MGVSDVPRDLE (SEQ ID NO: 45, обозначенной как AdNT1) и C-концевой последовательностью EIDKPSQ (SEQ ID NO: 54, обозначенной как AdCT1). SABA1.1 дополнительно содержит His6 метку на C-конце, однако следует понимать, что His6 метка не является обязательной и может быть помещена в любое положение в пределах N-концевой или C-концевой дополнительной последовательности. Кроме того, любой из примеров N-концевой или C-концевой дополнительной последовательности, приведенных в табл. 2 (SEQ ID NO: 45-64 и 215), и любые их варианты, можно использовать для изменения любой коровой последовательности SABA, указанной в табл. 2. В некоторых вариантах линкерная последовательность, указанная в табл. 2 (SEQ ID NO: 65-88, 216-221 и 397), может быть использована, отдельно, либо в сочетании с одной из SEQ ID NO: 54-64 или 215, в качестве последовательности C-концевого хвостового фрагмента.

В некоторых вариантах дополнительный C-концевой хвостовой фрагмент (также называемый "хвостом") содержит остатки E и D и может включать от 8 до 50, от 10 до 30, от 10 до 20, от 5 до 10, а также от 2 до 4 аминокислот в длину. В некоторых вариантах последовательности хвоста включают линкеры на основе ED, где последовательность состоит из tandemных повторов ED. В примерах вариантов последовательность хвоста содержит 2-10, 2-7, 2-5, 3-10, 3-7, 3-5, 3, 4 или 5 повторов ED. В некоторых вариантах последовательности хвоста на основе ED могут также включать дополнительные аминокислотные остатки, такие как, например EI, EID, ES, EC, EGS и EGC. Такие последовательности основаны, в частности, на известных последовательностях хвостов аднектинов (Adnectin™), таких как EIDKPSQ (SEQ ID NO: 54), в которых были удалены остатки D и K. В примерах вариантов хвост на основе ED содержит E, I или EI остатки перед повторами ED.

В других вариантах последовательности хвоста при необходимости могут быть объединены с другими известными линкерными последовательностями (например, SEQ ID NO: 65-88, 216-221 и 397 в табл.2) при конструировании молекулы слияния SABA, например, как в SEQ ID NO: 147 (SABA1-FGF21v16), где EIEDEDEDEDED соединен с GSGSGSGS.

Белки слияния со связывающим сывороточный альбумин аднектином (Adnectin™) (SABA).

Один из аспектов настоящего изобретения относится к конъюгатам, содержащим связывающий сывороточный альбумин $^{10}\text{Fp3}$ (SABA) и по меньшей мере один дополнительный фрагмент. Дополнительный фрагмент может быть полезен для диагностики, визуализации или терапевтических целей.

В некоторых вариантах время полувыведения фрагмента, слитого с SABA, в сыворотке крови увеличивается по сравнению с временем полувыведения в сыворотке фрагмента, не конъюгированного с SABA. В некоторых вариантах время полувыведения молекулы слияния с SABA по меньшей мере на 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1500, 1800, 1900, 2000, 2500 или 3000% больше по сравнению с временем полувыведения в сыворотке фрагмента, не слитого с SABA. В других вариантах время полувыведения молекулы слияния с SABA по меньшей мере в 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 17, 20, 22, 25, 27, 30, 35, 40 или 50 раз больше, чем время полувыведения в сыворотке крови фрагмента, не слитого с SABA. В некоторых вариантах время полувыведения молекулы слияния с SABA составляет по меньшей мере 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 135, 140, 150, 160 или 200 ч.

В некоторых вариантах белки слияния с SABA связывают HSA с K_D менее 3, 2,5, 2, 1,5, 1 мкМ, 500, 100, 50, 10, 1 нМ, 500, 100, 50 или 10 пМ. В некоторых вариантах белки слияния с SABA связывают HSA с K_D менее 3, 2,5, 2, 1,5, 1 мкМ, 500, 100, 50, 10, 1 нМ, 500, 100, 50 или 10 пМ в диапазоне pH от 5,5 до 7,4 при 25 или 37°C. В некоторых вариантах белки слияния с SABA сильнее связывают HSA при pH менее 7,4 по сравнению со связыванием при pH 7,4.

Таким образом, молекулы слияния с SABA, описанные здесь, полезны для увеличения времени полувыведения терапевтического фрагмента (например, FGF21) путем создания слияния между терапевтическим фрагментом и SABA. Такие молекулы слияния могут быть использованы для лечения состояний, которые восприимчивы к биологической активности терапевтического фрагмента, содержащегося в молекуле слияния. Настоящее изобретение предусматривает применение молекул слияния с SABA для лечения заболеваний, вызванных дисрегуляцией любых из описанных ниже белков или молекул.

Гетерологичные фрагменты.

В некоторых вариантах SABA сливают со вторым фрагментом, который представляет собой низкомолекулярные органические молекулы, нуклеиновые кислоты или белки. В некоторых вариантах SABA сливают с терапевтическим фрагментом, направленным на воздействие на рецепторы, лиганды рецепторов, белки вирусных оболочек, белки иммунной системы, гормоны, ферменты, антигены или клеточные сигнальные белки. Молекулы слияния могут быть образованы путем присоединения второго фрагмента к любому концу молекулы SABA, т.е. в ориентации SABA-терапевтическая молекула или терапевтическая молекула-SABA.

В примерах вариантов терапевтический фрагмент представляет собой

VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3, HER-1, HER-2, HER-3, EGF-I, EGF-2, EGF-3, Alpha3, cMet, ICOS, CD40L, LFA-I, c-Met, ICOS, LFA-I, IL-6, B7.1, W1.2, OX40, IL-1b, TACI, IgE, BAFF или BLyS, TPO-R, CD19, CD20, CD22, CD33, CD28, IL-1-R1, TNF-альфа, TRAIL-R1 рецептор комплемента 1, FGFa, остеоонктин, витронектин, эфрин A1-A5, эфрин B1-B3, альфа-2-макроглобулин, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL6, CCL7, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CXCL16, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, PDGF, TGFb, GMCSF, SCF, p40 (IL12/IL23), IL1b, IL1a, IL1ra, IL2, IL3, IL4, IL5, IL-6, IL8, IL10, IL12, IL15, IL23, Fas, FasL, Flt3 лиганд, 41BB, ACE, ACE-2, KGF, FGF-7, SCF, нетрин 1, 2, IFNa, b, g, каспазу 2, 3, 7, 8, 10, ADAM S1, S5, 8,9,15, TS1, TS5; адипонектин, ALCAM, ALK-I, APRIL, аннексин V, ангиогенин, амфирегулин, ангиопозтин 1, 2, 4, B7-1/CD80, B7-2/CD86, B7-H1, H2-B7, B7-H3, Bcl-2, BACE-I, BAK, BCAM, BDNF, bNGF, bECGF, BMP2, 3, 4, 5, 6, 7, 8; CRP, кадгерин 6, 8, 11; катепсин A, B, C, D, E, L, S, V, X, CD11a/LFA-1, LFA-3, GP2b3a, GH рецептор, RSV F белок, IL-23 (p40, p19), IL-12, CD80, CD86, CD28, CTLA-4, альфа4-бета1, альфа4-бета7, TNF/лимфотоксин, IgE, CD3, CD20, IL-6, IL-6R, BLyS/BAFF, IL-2R, HER2, EGFR, CD33, CD52, дигоксин, Rho(D), белок ветряной оспы, гепатита, CMV, столбняка, оспы, антитело против антигенов яда, ботулинический токсин, Trail-R1, R2-Trail, cMet, белок семейства TNF-R, такой как LA NGF-R, CD27, CD30, CD40, CD95, рецептор лимфотоксина a/b, Wsl-I, TL1A/TNFSF15, BAFF, BAFF-R/TNFRSF13C, TRAIL R2/TNFRSF10B, TRAIL R2/TNFRSF10B, Fas/TNFRSF6, CD27/TNFRSF7, DR3/TNFRSF25, HVEM/TNFRSF14, TROY/TNFRSF19, CD40 лиганд/TNFSF5, BCMA/TNFRSF17, CD30/TNFRSF8, LIGHT/TNFSF14, 4-1BB/TNFRSF9, CD40/TNFRSF5, GITR/[гамма] TNFRSF 18, остеопротегерин/TNFRSF1 IB, RANK/TNFRSF1 IA, TRAIL R3/TNFRSF10C, TRAIL/TNFSF10, TRANCE/RANK L/TNFSF11, 4-1BB лиганд/TNFSF9, TWEAK/TNFSF12, CD40 лиганд/TNFSF5, Fas лиганд/TNFSF6, RELT/TNFRSF19L, APRIL/TNFSF13, DcR3/TNFRSF6B, TNF R1/TNFRSF1A, TRAIL R1/TNFRSF10A, TRAIL R4/TNFRSF10D, CD30 лиганд/TNFSF8, лиганд/TNFSF18 GITR, TNFSF18, TACI/TNFRSF13B, NGF R/TNFRSF16, OX40 лиганд/TNFSF4, TRAIL R2/TNFRSF10B, TRAIL R3/TNFRSF10C, TWEAK R/TNFRSF12, BAFF/BLyS/TNFSF13, DR6/TNFRSF21, TNF- альфа/TNFSF1, Pro-TNF-альфа/TNFSF1A, лимфотоксин бета R/TNFRSF3, лимфотоксин бета-R (LTBR)/Fc химера, TNF RI/TNFRSF1A, TNF-бета/TNFSF1B, PGRP-S, TNF RI/TNFRSF1A, TNF RII/TNFRSF1B, EDA-A2, TNF-альфа/TNFSF1A, EDAR, XEDAR, TNF RI/TNFRSF1A.

Особый интерес представляют человеческие белки-мишени, которые являются коммерчески доступными в очищенном виде, а также белки, которые связывают указанные белки-мишени. Примеры включают

4EBP1, 14-3-3 дзета, 53BP1, 2B4/SLAMF4, CCL21/6Ckine, 4-1BB/TNFRSF9, 8D6A, 4-1BB лиганд/TNFSF9, 8-оксо-dG, 4-амино-1,8-нафталимид, A2B5, аминопептидаза LRAP/ERAP2, A33, аминопептидаза N/ANPEP, Aag, аминопептидаза P2/XPNPEP2, ABCG2, аминопептидаза P1/XPNPEP1, ACE, аминопептидаза PILS/ARTS1, ACE-2, амнионлесс, актин, амфирегулин, бета-актин, AMPK альфа-1/2, активин, AMPK альфа-1, активин AB, AMPK альфа-2, активин B, AMPK бета-1, активин C, AMPK бета-2, активин RIA/ALK-2, андроген R/NR3C4, активин RIB/ALK-4, ангиогенин, активин RIIA, ангиопоэтин-1, активин RIIБ, ангиопоэтин-2, ADAM8, ангиопоэтин-3, ADAM9, ангиопоэтин-4, ADAM10, ангиопоэтин-подобный белок 1, ADAM12, ангиопоэтин-подобный белок 2, ADAM15, ангиопоэтин-подобный белок 3, TACE/ADAM17, ангиопоэтин-подобный белок 4, ADAM19, ангиопоэтин-подобный белок 7/CDT6, ADAM33, ангиостатин, ADAMTS4, аннексин AI/аннексин I, ADAMTS5, аннексин A7, ADAMTS1, аннексин A10, ADAMTSL-1/пунктин, аннексин V, адипонектин/Асрр30, ANP, AEBSF, AP сайт, агрекан, Araf-I, агрин, APC, AGRP, APE, AGTR-2, APJ, AIF, APLP-I, Akt, APLP-2, Akt1, аполипопротеин AI, Akt2, аполипопротеин B, Akt3, APP, сывороточный альбумин, APRIL/TNFSF13, ALCAM, ARC, ALK-I, артемин, ALK-7, арилсульфатазу AJARSA, щелочную фосфатазу, ASAH2/N-ацилсфингозин амидогидролазу-2, альфа-2u-глобулин, ASC, альфа-1-кислый гликопротеин, ASGR1, альфа-фетопротейн, ASK1, ALS, ATM, ATRIP амелобластомы, AMICA/JAML, Аврора A, AMIGO, Аврора B, AMIG02, аксин-1, AMIG03, AXI, аминоксилазу/ACY1, азуридин/CAP37/HBP, аминопептидазу/ENPEP, B4GALT1, BIM, B7-1/CD80, 6-биотин-17-NAD, B7-2/CD86, BLAME/SLAMF8, B7-H1/PD-L1, CXCL13/BLC/BCA-1, B7-H2, BLIMPI, B7-H3, Blk, B7-H4, BMI-I, BACE-I, BMP-1/PCP, BACE-2, BMP-2, Bad, BMP-3, BAFF/TNFSF13B, BMP-3b/GDF-10, BAFF R/TNFRSF 13C, BMP-4, Bag-1, BMP-5, BAK, BMP-6, BAMBI/HMA, BMP-7, BARD 1, BMP-8, Bax, BMP-9, BCAM, BMP-10, Bcl-10, BMP-15/GDF-9B, Bcl-2, BMPR-IA/ALK-3, связанный с Bcl-2 белок A1, BMPR-IB/ALK-6, Bcl-w, BMPR-II, Bcl-x, BNIP3L, Bcl-XL, BOC, BCMA/TNFRSF17, BOK, BDNF, BPDE, бензамид, Brachyury, общую рецепторную бета-цепь (Common beta chain), B-Raf, бета-IG-H3, CXCL14/BRAK, бета-целлюлин, BRCA1, бета-дефензин 2, BRCA2, BID, BTLA, бигликан, Bub-1, Bik-подобный киллерный белок, c-june, CD90/Thy1, c-Rel, CD94, CCL6/C10, CD97, R1/CD93 C1q, CD151, C1qTNF1, CD160, C1qTNF4, CD163, C1qTNF5, CD164, компонент комплемента C1r, CD200, компонент комплемента C1s, CD200 R1, компонент комплемента C2, CD229/SLAMF3, компонент комплемента C3a, CD23/Fc эпсилон RII, компонент комплемента C3d, CD2F-10/SLAMF9, компонент комплемента C5a, CD5L, кадгерин-4/R-кадгерин, CD69, кадгерин-6, Cdc2, кадгерин-8, CDC25A,

кадгерин-11, CDC25B, кадгерин-12, CDCP1, кадгерин-13, CDO, кадгерин-17, CDX4, E-кадгерин, CEACAM-1/CD66a, N-кадгерин, CEACAM-6, P-кадгерин, Cerberus 1, VE-кадгерин, CFTR, кальбиндин D, цГМФ, кальцинейрин A, Chem R23, кальцинейрин B, хемерин, кальретикулин-2, хемокины из наборов Chemokine Sampler Packs, CaM киназу II, хитиназа 3-подобный белок 1, цАМФ, хитотриозидазу/CHIT1, рецептор каннабиноидов R1, Chk1, рецептор каннабиноидов R2/CB2/CNR2, Chk2, CAR/NR1H3, CHL-1/L1CAM-2, карбоангидразу I, холинацетилтрансферазу/CbAT, карбоангидразу II, хондролектин, карбоангидразу III, хордин, карбоангидразу IV, хордин-подобный белок 1, карбоангидразу IV, хордин-подобный белок 2, карбоангидразу VB, CINC-I, карбоангидразу VI, CINC-2, карбоангидразу VII, CINC-3, карбоангидразу VIII, класпин, карбоангидразу IX, клаудин-6, карбоангидразу X, CLC, карбоангидразу XII, CLEC-I, карбоангидразу XIII, CLEC-2, карбоангидразу XIV, CLECSF 13/CLEC4F, карбоксиметил лизин, CLECSF8, карбоксипептидазу A1/CPA1, CLF-I, карбоксипептидазу A2, CL-P1/COLEC12, карбоксипептидазу A4, кластерин, карбоксипептидазу B1, кластерин-подобный белок 1, карбоксипептидазу E/CPE, CMG-2, карбоксипептидазу XI, CMV UL146, кардиотрофин-1, CMV UL147, карнозин дипептидазу 1, CNP, белок Caronte, CNTF, CART, CNTF R альфа, каспазу, фактор свертывания крови II/тромбин, каспазу-1, фактор свертывания крови III/тканевой фактор, каспазу-2, фактор свертывания крови VII, каспазу-3, фактор свертывания крови X, каспазу-4, фактор свертывания крови XI, каспазу-6, фактор свертывания крови XIV/протеин C, каспазу-7, СОСО, каспазу-8, когезин, каспазу-9, коллаген I, каспазу-10, коллаген II, каспазу-12, коллаген IV, каспазу-13, рецептор Common gamma Chain /IL-2 R гамма, пептидные ингибиторы каспаз, COMP/тромбоспондин-5, каталазу, компонент комплемента C1rLP, бета-катенин, компонент комплемента C1qA, катепсин 1, компонент комплемента C1qC, катепсин 3, фактор комплемента D, катепсин 6, фактор комплемента I, катепсин A, фактор комплемента MASP3, катепсин B, коннексин 43, катепсин C/DPPI, контактин-1, катепсин D, контактин-2/TAG1, катепсин E, контактин-4, катепсин F, контактин-5, катепсин H, корин, катепсин L, корнулин, катепсин O, CORS26/C1qTNF,3, катепсин S стволовых клеток коры головного мозга крыс, катепсин V, кортизол, катепсин XITJ?, COUP-TF I/NR2F1, CBP, COUP-TFII/NR2F2, CCI, COX-I, CCK-R, COX-2, CCL28, CRACC/SLAMF7, CCRL, C-реактивный белок, CCR2, креатинкиназу, мышечную/CKMM, CCR3, креатинин, CCR4, CREB, CCR5, CREG, CCR6, CRELD1, CCR7, CRELD2, CCR8, CRHBP, CCR9, CRHR-I, CCR10, CRIM1, CD155/PVR, Cripto, CD2, CRISP-2, CD3, CRISP-3, CD4, белок Crossveinless-2, CD4+/45RA-, CRTAM, CD4+/45RO-, CRTH-2, CD4+/CD62L-/CD44, CRY1, CD4+/CD62L+/CD44, белок Cryptic, CD5, CSB/ERCC6, CD6, CCL27/CTACK, CD8, CTGF/CCN2, CD8+/45RA-, CTLA-4, CD8+/45RO-

, кубилин, CD9, CX3CR1, CD14, CXADR, CD27/TNFRSF7, CXCL16, CD27 лиганд/TNFSF7, CXCR3, CD28, CXCR4, CD30/TNFRSF8, CXCR5, CD30 лиганд/TNFSF8, CXCR6, CD31/PECAM-1, циклофилин, CD34, Cyt61/CCN1, CD36/SR-B3, цистатин, CD38, цистатин В, CD40/TNFRSF5, цистатин С, CD40 лиганд/TNFSF5, цистатин D, CD43, цистатин Е/М, CD44, цистатин F, CD45, цистатин H, CD46, цистатин H2, CD47, цистатин S, CD48/SLAMF2, цистатин SA, CD55/DAF, цистатин SN, CD58/LFA-3, цитохром с, CD59, апоцитохром с, CD68, холоцитохром с, CD72, цитокератин 8, CD74, цитокератин 14, CD83, цитокератин 19, CD84/SLAMF5, цитонин, D6, DISP1, DAN, Dkk-1, DANCE, Dkk-2, DARPP-32, Dkk-3, DAX1/NR0B1, Dkk-4, DCC, DLEC, DCIR/CLEC4A, DLL1, DCAR, DLL4, DcR3/TNFRSF6B, D-люциферин, DC-SIGN, ДНК-лигазу IV, DC-SIGNR/CD299, ДНК-полимеразу бета, DcTRAIL R1/TNFRSF23, DNAM-1, DcTRAIL R2/TNFRSF22, ДНК-PKcs, DDR1, DNER, DDR2, ДОФА-декарбоксилазу/DDC, DEC-205, DPCR-I, белок Decapentaplegic, DPP6, декорин, DPP A4, дектин-1/CLEC7A, DPPA5/ESG1, дектин-2/CLEC6A, DPPII/QPP/DPP7, DEP-1/CD148, DPPIV/CD26, белок Desert Hedgehog, DR3/TNFRSF25, десмин, DR6/TNFRSF21, десмоглеин-1, DSCAM, десмоглеин-2, DSCAM-H, десмоглеин-3, DSPG3, белок Dishevelled-1, DTK, белок Dishevelled-3, динамин, EAR2/NR2F6, EphA5, ECE-1, EphA6, ECE-2, EphA7, ECF-L/CHI3L3, EphA8, ECM-I, EphB1, экотин, EphB2, EDA, EphB3, EDA-A2, EphB4, EDAR, EphB6, EDG-I, эфрин, EDG-5, эфрин-A1, EDG-8, эфрин-A2, EEF-2, эфрин-A3, EGF, эфрин-A4, EGF R, эфрин-A5, EGR1, эфрин-B, EG-VEGF/PK1, эфрин-B1, eIF2 альфа, эфрин-B2, eIF4E, эфрин-B3, Elk-I, эпиген, ЕМАР-II, эпиморфин/синтаксин 2, EMMPRIN/CD147, эпирегулин, CXCL5/ENA, EPR-1/Ха рецепторов, эндокан, ErbB2, эндоглин/CD105, ErbB3, эндогликан, ErbB4, эндонуклеазу III, ERCC1, эндонуклеазу IV, ERCC3, эндонуклеазу V, ERK1/ERK2, эндонуклеазу VIII, ERK1, эндорепеллин/перлекан, ERK2, эндостатин, ERK3, эндотелин-1, ERK5/BMK1, белок Engrailed-2, ERR альфа/NR3B1, EN-RAGE, ERR бета/NR3B2, энтеропептидазу/энтерокиназу, ERR гамма/NR3B3, CCL1 1/эотаксин, эритропоэтин, CCL24/эотаксин-2, эритропоэтин R, CCL26/эотаксин-3, ESAM, EpCAM/TROP-1, ER альфа/NR3A1, EPCR, ER бета/NR3A2, Eph, экзонуклеазу III, EphA1, экзостозин типа 2/EXTL2, EphA2, экзостозин-подобный белок 3/EXTL3, EphA3, FABP1, FGF-BP, FABP2, FGF R1-4, FABP3, FGF R1, FABP4, FGF R2, FABP5, FGF R3, FABP7, FGF R4, FABP9, FGF R5, фактор комплемента В, Fgr, FADD, FHR5, FAM3A, фибронектин, FAM3B, фиколин-2, FAM3C, фиколин-3, FAM3D, FITC, активирующий фибробласты белок альфа/FAP, FKBP38, Fas/TNFRSF6, Flap, Fas лиганд/TNFSF6, FLIP, FATP1, FLRG, FATP4, FLRT1, FATP5, FLRT2, Fc гамма RI/CD64, FLRT3, Fc гамма RIIb/CD32b, Flt-3, Fc гамма RIIC/CD32c, Flt-3 лиганд, Fc гамма RIIIA/CD32a, фоллистатин, Fc гамма RIIC/CD16,

фоллистатин типа 1, FcRH1/IRTA5, FosB/G0S3, FcRH2/IRTA4, FoxD3, FcRH4/IRTA1, FoxJ1, FcRH5/IRTA2, FoxP3, Fc рецептор-подобный белок 3/CD16-2, FPG, FEN-I, FPR1, фетуин А, FPR11, фетуин В, FPR2, кислый FGF, CX3CL1/фракталин, основной FGF, Frizzled-1, FGF-3, Frizzled-2, FGF-4, Frizzled-3, FGF-5, Frizzled-4, FGF-6, Frizzled-5, FGF-8, Frizzled-6, FGF-9, Frizzled-7, FGF-10, Frizzled-8, FGF-11, Frizzled-9, FGF-12, Frk, FGF-13, SFRP-1, FGF-16, SFRP-2, FGF-17, SFRP-3, FGF-19, SFRP-4, FGF-20, фурин, FGF-21, FXR/NR1H4, FGF-22, Fyn, FGF-23, G9a/EHMT2, GFR альфа-3/GDNF R альфа-3, GAMK-A-R альфа-1, GFR альфа-4/GDNF R альфа-4, GAMK-A-R альфа-2, GTR/TNFRSF18, GAMK-A-R альфа-4, GTR лиганд/TNFRSF18, GAMK-A-R альфа-5, GLI-I, GAMK-A-R альфа-6, GLI-2, GAMK-A-R бета-1, GLP/EHMT1, GAMK-A-R бета 2, GLP-I R, GAMK-A-R бета-3, глюкагон, GAMK-A-R гамма-2, глюкозамин (N-ацетил)-6-сульфатазу/GNS, GAMK-B-R2, GluR1, GAD1/GAD67, GluR2/3, GAD2/GAD65, GluR2, GADD45 альфа, GluR3, GADD45 бета, Glut1, GADD45 гамма, Glut2, галектин-1, Glut3, галектин-2, Glut4, галектин-3, Glut5, галектин-3 ВР, глутаредоксин 1, галектин-4, глициновый рецептор, галектин-7, гликофорин, галектин-8, глипикан 2, галектин-9, глипикан 3, GalNAc4S-6ST, глипикан 5, GAP-43, глипикан 6, GAPDH, GM-CSF, Gas1, GM-CSF R альфа, Gas6, GMF-бета, GASP-1/WFIKKNRP, gpl30, GASP-2/WFIKKN, гликогенфосфоорилазу BB/GPBB, GATA-1, GPR15, GATA-2, GPR39, GATA-3, GPVI, GATA-4, GR/NR3C1, GATA-5, Gr-1/Ly-6G, GATA-6, гранулизин, GBL, гранзим А, GCNF/NR6A1, гранзим В, CXCL6/GCP-2, гранзим D, G-CSF, гранзим G, G-CSF R, гранзим H, GDF-I, GRASP, GDF-3 GRB2, GDF-5, грелин, GDF-6, GRO, GDF-7, CXCL1/GRO альфа, GDF-8, CXCL2/GRO бета, GDF-9, CXCL3/GRO гамма, GDF-11, гормон роста, GDF-15, рецептор гормона роста, GDNF, GRP75/HSPA9B, GFAP, GSK-3 альфа/бета, GFI-I, GSK-3 альфа, GFR альфа-1/GDNF R альфа-1, GSK-3 бета, GFR альфа-2/GDNF R альфа-2, EZFIT, H2AX, гистидин, H60, HM74A, HAI-I, HMGA2, HAI-2, HMGB1, HAI-2A, TCF-2/HNF-1 бета, HAI-2B, HNF-3 бета/FoxA2, HAND1, HNF-4 альфа/NR2 A1, HAPLN1, HNF-4 гамма/NR2A2, трипсино-подобная протеаза Airway/HAT, HO-1/HMOX1/HSP32, HB-EGF, HO-2/HMOX2, CCL 14a/HCC-I, HPRG, CCL14b/HCC-3, Hrk, CCL16/HCC-4, HRP-I, альфа-HCG, HS6ST2, Hck, HSD-I, HCR/CRAM-A/B, HSD-2, HDGF, HSP 10/EPF, гемоглобин, HSP27, белок Heparin, HSP60, HES-1, HSP70, HES-4, HSP90, HGF, HTRA/протеаза Do, HGF активатор, HTRA1/PRSS11, HGF R, HTRA2/omi, HIF-I альфа, HVEM/TNFRSF14, HIF-2 альфа, гиалуроновая кислота, HIN-1/секретоглобулин 3A1, 4-гидроксинафеналь, Hip, CCL1/I-309/TCA-3, IL-10, cIAP (pan), IL-10 R альфа, cIAP-I/HIAP-2, IL-10 R бета, cIAP-2/HIAP-1, IL-11, IBSP/сиалопротеин II, IL-11 R альфа, ICAM-1/CD54, IL-12, ICAM-2/CD102, IL-12/IL-23 p40, ICAM-3/CD50, IL-12 R бета-1, ICAM-5, IL-12 R бета 2, ICAT, IL-13, ICOS, IL-13 R альфа-1, идуронат 2-

сульфатазу/EOS, IL-13 R альфа-2, EFN, IL-15, IFN-альфа, IL-15 R альфа, интерферон-альфа-1, IL-16, IFN-альфа-2, IL-17, IFN-альфа 4b, IL-17 R, IFN-альфа, IL-17 RC, интерферон-альфа-B2, IL-17 RD, интерферон-альфа-C, IL-17B, интерферон-альфа-D, IL-17B R, интерферон-альфа-F, IL-17C, интерферон-альфа-G, IL-17D, IFN-альфа-H2, IL-17E, IFN-альфа-I, IL-17F, IFN-альфа JI, IL-18/IL-1F4, IFN-альфа-K, IL-18 BPa, IFN-альфа WA, IL-18 BPc, IFN-альфа/бета R1, IL-18 BPd, IFN-альфа/бета R2, IL-18 R альфа/IL-1 R5, IFN-бета, IL-18 R бета/IL-1 R7, IFN-гамма, IL-19, IFN-гамма-R1, IL-20, IFN-гамма R2, IL-20 R альфа, IFN-омега, IL-20 R бета, IgE, IL-21, IGFBP-I, IL-21 R, IGFBP-2, IL-22, IGFBP-3, IL-22 R, IGFBP-4, IL-22BP, IGFBP-5, IL-23, IGFBP-6, IL-23 R, IGFBP-L1, IL-24, IGFBP- α /IGFBP-7, IL-26/AK155, IGFBP-rP10, IL-27, IGF-I, IL-28A, IGF R-I, IL-28B, IGF-II, IL-29/EFN-лямбда 1, IGF-II R, IL-31, IgG, IL-31 RA, IgM, IL-32 альфа, IGSF2, IL-33, IGSF4A/SynCAM, ILT2/CD85J, IGSF4B, ILT3/CD85k, IGSF8, ILT4/CD85d, IgY, ILT5/CD85a, Ikb-бета, ILT6/CD85e, IKK альфа, Indian Hedgehog, IKK эпсилон, INSRR, EKK гамма, инсулин, IL-I альфа/IL-IFL, инсулин R/CD220, IL-I бета/IL-1F2, проинсулин, IL-1 α /IL-1F3, инсулизин/EDE, IL-1F5/FIL1 дельта, альфа-интегрин 2/CD49b, IL-1F6/FIL1 эпсилон, интегрин альфа 3/CD49c, IL-1F7/FIL1 дзета, интегрин альфа 3 бета 1/VLA-3, IL-1F8/FIL1 ETA, интегрин альфа 4/CD49d, IL-1F9/IL-1 HI, интегрин альфа 5/CD49e, IL-1F10/IL-1HY2, интегрин альфа-5 бета 1, IL-I RI, интегрин альфа 6/CD49f, IL-I RII, интегрин альфа-7, IL-I R3/IL-1 R AcP, интегрин альфа-9, IL-I R4/ST2, интегрин альфа E/CD103, IL-I R6/IL-1 R α 2, интегрин альфа L/CD1 Ia, IL-I R8, интегрин альфа L бета 2, IL-I R9, интегрин альфа-M/CD1 Ib, IL-2, интегрин альфа M бета 2, IL-2 R альфа, альфа-интегрин V/CD51, IL-2 R бета, альфа-интегрин V бета 5, IL-3, интегрин альфа V бета 3, IL-3 R альфа, интегрин альфа V бета 6, IL-3 R бета, интегрин альфа XJCD1 Ic, IL-4, интегрин бета 1/CD29, IL-4 R, интегрин бета 2/CD18, IL-5, интегрин бета 3/CD61, IL-5 R альфа, интегрин бета-5, IL-6, интегрин бета-6, IL-6 R, интегрин бета-7, IL-7, CXCL10/EP-10/CRG-2, IL-7 R альфа/CD127, IRAK1, CXCR1/IL-8 PA, IRAK4, CXCR2/IL-8 PB, ERS-I, CXCL8/IL-8, Islet-1, IL-9, CXCL11/I-TAC, IL-9 R, Jagged 1, JAM-4/IGSF5, Jagged 2, JNK, JAM-A, JNK1/JNK2, JAM-B/VE-JAM, JNK1, JAM-C, JNK2, кининоген, калликреин 3/PSA, кининостатин, калликреин 4, KER/CD158, калликреин 5, KER2DL1, калликреин 6/нейрозин, KIR2DL3, калликреин 7, KIR2DL4/CD158d, калликреин 8/нейропсин, KIR2DS4, 9 калликреин, KIR3DL1, калликреин плазмы/KLKBI, KER3DL2, калликреин 10, Kirrel2, калликреин 11, KLF4, калликреин 12, KLF5, калликреин 13, KLF6, калликреин 14, белок Klotho, калликреин 15, Klotho бета, KC, KOR, Keapl, Kremen-1, Keil, Kremen-2, KGF/FGF-7, LAG-3, LINGO-2, LAIR1, Липин 2, LAIR2, липокалин-1, ламинин альфа-4, липокалин-2/NGAL, ламинин гамма-1, 5-липоксигеназу, ламинин I, LXR альфа/NR1H3,

ламинин S, LXR бета/NR1H2, ламинин-1, ливин, ламинин-5, LEX, LAMP, LMIR1/CD300A, лангерин, LMIR2/CD300с, LAR, LMIR3/CD300LF, латексин, LMIR5/CD300LB, белок Layilin, LMIR6/CD300LE, LBP, LMO2, LDL R, LOX-1/SR-EI, LECT2, LRH-1/NR5A2, LEDGF, LRIG1, Lefty, LRIG3, Lefty-1, LRP-I, Lefty-A, LRP-6, легумаин, LSECtin/CLEC4G, лептин, лумикан, лептин R, CXCL15/Lungkine, лейкотриен B4, XCL1/лимфотактин, лейкотриен B4 R1, лимфотоксин, LEF, лимфотоксин бета/TNFSF3, LIF R альфа, бета-лимфотоксин R/TNFSF3, LIGHT/TNFSF14, Луп, лимитин, Лур, LIMP2/SR-B2, гомолог 2 лизил оксидазы, LIN-28, LYVE-I, LINGO-I, альфа-2-макроглобулин, CXCL9/MIG, MAD2L1, мимекан, MAdCAM-1, миндин, MafB, рецептор минералокортикоидов /NR3C2, MAff, CCL3L1/MIP-1 альфа-изоформу LD78 бета, MafG, CCL3/MIP-1 альфа, MafK, CCL4L1/LAG-1, MAG/Siglec-4a, CCL4/MIP-1 бета, MANF, CCL15/MEP-1 дельта, MAP2, CCL9/10/MIP-1 гамма, MAPK, MIP-2, марапсин/панкреазин, CCL19/MIP-3 бета, MARCKS, CCL20/MIP-3 альфа, MARCO, MIP-I, Mashl, MIP-II, матрилин -2, MIP-III, матрилин-3, MIS/AMH, матрилин-4, MIS RII, матриптазу/ST14, MIXL1, MBL, MKK3/MKK6, MBL-2, MKK3, меланокортин 3R/MC3R, MKK4, MCAM/CD146, MKK6, MCK-2, MKK7, Mcl-I, MKP-3, MCP-6, MLH-I, CCL2/MCP-1, MLK4 alpha, MCP-11, MMP, CCL8/MCP-2, MMP-1, CCL7/MCP-3/MARC, MMP-2, CCL13/MCP-4, MMP-3, CCL12/MCP-5, MMP-7, M-CSF, MMP-8, M-CSF R, MMP-9, MCV типа II, MMP-10, MD-I, MMP-I 1, MD-2, MMP-12, CCL22/MDC, MMP-13, MDL-1/CLEC5A, MMP-14, MDM2, MMP-15, MEA-I, MMP-16/MT3-MMP, MEK1/MEK2, MMP-24/MT5-MMP, MEK1, MMP-25/MT6-MMP, MEK2, MMP-26, мелузин, MMR, MEPE, MOG, меприн альфа, CCL23/MPIF-1, меприн бета, M-Ras/R-Ras3, Mer, MREL 1, мезотелин, MRPL метеорин, MSK1/MSK2, метионин аминоксиптидазу 1, MSK1, метионин аминоксиптидазу, MSK2, метионин аминоксиптидазу 2, MSP, MFG-E8, MSP R/Ron, MFRP, Mug, MgcRacGAP, MULT-I, MGL2, Musashi-1, MGMT, Musashi-2, MIA, MuSK, MICA, MutY ДНК гликозилазу, MICB, MyD88, MICL/CLEC12A, миелопероксидазу, бета-2 микроглобулин, миокардин, мидкин, миоцилин, MIF, миоглобин, NAIP NGFI-B gamma/NR4A3, Nanog, NgR2/NgRHL, CXCL7/NAP-2, NgR3/NgRH2, Nbsl, нидоген-1/энтактин, NCAM-1/CD56, нидоген-2, NCAM-L1, оксид азота, нектин-1, нитротирозин, нектин-2/CD112, NKG2A, нектин-3, NKG2C, нектин-4, NKG2D, неогенин, NKp30, неприлизин/CD10, NKp44, неприлизин-2/MME1/MME2, NKp46/NCRI, нестин, NKp80/KLRFL, NETO2, NKX2.5, нетрин-1, NMDA-R, субъединицу NR1, нетрин-2, NMDA-R, субъединицу NR2A, нетрин-4, NMDA-R, субъединицу NR2B, нетрин-Gla, NMDA-R, субъединицу NR2C, нетрин-G2a, N-Me-6,7-diOH-TIQ, нейрегулин-1/NRGL, белок Nodal, нейрегулин-3/NRG3, белок Noggin, белок Neuritin, рецептор Nogo, NeuroD1, Nogo-A, нейрофасцин, NOMO, нейрогенин-1, Nore, нейрогенин-2, норрин,

нейрогенин-3, eNOS, нейролизин, iNOS, нейрофизин II, nNOS, нейропилин-1, Notch-1, нейропилин-2, Notch-2, нейропозетин, Notch-3, нейротримин, Notch-4, нейртурин, NOV/CCN3, NFAM1, NRAGE, NF-H, NrCAM, NFkB1, NRL, NFkB2, NT-3, NF-L, NT-4, NF-M, NTB-A/SLAMF6, NG2/MCSP, NTH1, NGF R/TNFRSF16, нуклеостемин, бета-NGF, Nupr-1/NR4A2, NGFI-B альфа/NR4A1, OAS2, орексин B, OBCAM, OSCAR, OCAM, OSF-2/периостин, OCIL/CLEC2d, онкостатин M/OSM, OCILRP2/CLEC2i, OSM R бета, Oct-3/4, остеоактивин/GPNMB, OGGI, остеоадгерин, Olig 1, 2, 3, остеокальцин, Olig1, остеокрин, Olig2, остеопонтин, Olig3, остеопротегерин/TNFRSF1 IB, маркер олигодендроцитов 01, Otx2, маркер олигодендроцитов 04, OV-6, OMgp, OX40/TNFRSF4, оптицин, OX40 лиганд/TNFSF4, орексин A, OAS2, орексин B, OBCAM, OSCAR, OCAM, OSF-2/периостин, OCIL/CLEC2d, онкостатин M/OSM, OCILRP2/CLEC2i, OSM R бета окт-3/4, остеоактивин/GPNMB, OGGI, остеоадгерин, Olig 1, 2, 3, остеокальцин, Olig1, остеокрин, Olig2, остеопонтин, Olig3, остеопротегерин/TNFRSF1 IB, олигодендроцитов Маркер 01, Otx2, олигодендроцитов Маркер 04, OV-6, OMgp, OX40/TNFRSF4, оптицин, OX40 лиганд/TNFSF4, орексин A, RACK1, Ret, Radl, REV-ERB альфа /NR1D1, Rad17, REV-ERB REV бета/NR1D2, Rad51, Rex-1, Rae-1, RGM-A, Rae-1 альфа, RGM-B, Rae-1 бета, RGM-C, Rae-1 дельта, Rheb, Rae-1 эпсилон, рибосомный белок S6, Rae-1 гамма, RIPL, Raf-1, ROBO1, RAGE, R0B02, RALA/RalB, R0B03, RalA, ROBO4, RalB, R0R/NR1F1-3 (pan), RANK/TNFRSF1 1A, ROR альфа/NR1F1, CCL5/RANTES, ROR гамма/NR1F3, Rap1A/B, RTK-подобный орфанный рецептор 1/ROR1, RAR альфа/NR1B1, RTK-подобный орфанный рецептор 2/ROR2, RAR бета/NR1B2, RP105, RAR гамма/NR1B3, RP A2, Ras, RSK (pan), RBP4, RSK1/RSK2, RECK, RSK1, Reg 2/PAP, RSK2, Reg I, RSK3, Reg II, RSK4, Reg III, R спондин-1, Reg IIa, R-спондин 2, Reg IV, R-спондин 3, релаксин-1, RUNX1/CBFA2, релаксин-2, RUNX2/CBFA1, релаксин-3, RUNX3/CBFA3, RELM альфа, альфа-RXR/NR2B1, RELM бета, RXR бета/NR2B2, RELT/TNFRSF19L, RXR гамма/NR2B3, резистин, S100A10, SLITRK5, S100A8, SLPI, S100A9, SMAC/Diablo, S100B, Smad1, S100P, Smad2, SALL1, Smad3, дельта-саркогликан, Smad4, Sca-1/Ly6, Smad5, SCD-I, Smad7, SCF, Smad8, SCF R/c-kit, SmCl, SCGF, альфа-актин гладких мышц, SCL/Tall, SMUG1, SCP3/SYCP3, Snail, CXCL12/SDF-1, натрий-кальцевый обменник 1, SDNSF/MCFD2, Soggy-1, альфа-секретазу, Sonic Hedgehog, гамма-секретазу, SorCS1, бета-секретазу, SorCS3, Е-селектин, сортилин, L-селектин, SOST, Р-селектин, SOX1, семафорин 3A, Sox2, семафорин 3C, SOX3, семафорин 3E, SOX7, семафорин3F, SOX9, семафорин 6A, SOX10, семафорин 6B, SOX 17, семафорин6C, SOX21 семафорин 6D, SPARC, семафорин 7A, SPARC-подобный белок 1, сепаразу, SP-D, субстрат I серин/треонин фосфатазы, спинезин, серпин A1, F-спондин, серпин A3, SR-AI/MSR, серпин A4/каллистатин, Src, серпин A5/

ингибитор белка C, SREC-I/SR-F1, серпин A8/ангиотензиноген, SREC-II, серпин B5, SSEA-I, серпин C1/антитромбин-III, SSEA-3, серпин D1/кофактор гепарина II, SSEA-4, серпин E1/PAI-1, ST7/LRP12, серпин E2, стабилин-1, серпин F1, стабилин-2, серпин F2, станниокальцин 1, серпин G1/C1 ингибитор, станниокальцин 2, серпин 12, STAT1, сывороточный амилоид A1, STAT2, SF-1/NR5A1, STAT3, SGK, STAT4, SHBG, STAT5a/b, SHIP, STAT5a, SHP/NR0B2, STAT5b, SHP-I, STAT6, SHP-2, VE-статин, SIGIRR, Stella/Dppa3, Siglec-2/CD22, STRO-I, Siglec-3/CD33, субстанцию P, Siglec-5, сульфамидазу/SGSH, Siglec-6, модифицирующий сульфатазу фактор 1/SUMF1, Siglec-7, модифицирующий сульфатазу фактор 2/SUMF2, Siglec-9, SUMO1, Siglec-10, SUMO2/3/4, Siglec-11, SUMO3, Siglec-F, супероксиддисмутаза, SIGNR1/CD209, SOD супероксид дисмутаза-1/Cu-Zn, SIGNR4, супероксид дисмутаза-2/Mn-SOD, SIRP бета-1, супероксид дисмутаза-3/EC-SOD, SKI, сурвивин, SLAM/CD150, синапсин I, транспозаза Sleeping Beauty, синдекан-1/CD 138, Slit3, синдекан-2, SLITRK1, синдекан-3, SLITRK2, синдекан-4, SLITRK4, TAC1/TNFRSF13B, TMEFF 1/томорегулин-1, TAO2, TMEFF2, TAPP1, TNF-альфа/TNFSF 1A, CCL17/TARC, TNF-beta/TNFSF1B, Тау, TNF RI/TNFRSF1A, TC21/R-Ras2, TNF RII/TNFRSF1B, TCAM-I, TOR, TCCR/WSX-1, TP-I, TC-PTP, TP63/TP73L, TDG, TR, CCL25/TECK, TR альфа/NR1A1, тенасцин C, бета-TR 1/NR1A2, тенасцин R, TR2/NR2C1, TER-119, TR4/NR2C2, TERT, TRA-1-85, тестикан 1/SPOCK1, TRADD, тестикан 2/SPOCK2, TRAF-1, тестикан 3/SPOCK3, TRAF-2, TFPI, TRAF-3, TFPI-2, TRAF-4, TGF-альфа, TRAF-6, TGF-бета, TRAIL/TNFSF10, TGF-бета-1, TRAIL R1/TNFRSF10A, LAP (TGF-бета-1), TRAIL R2/TNFRSF10B, латентный TGF-бета-1, TRAIL R3/TNFRSF10C, TGF-бета 1.2, TRAIL R4/TNFRSF10D, TGF-бета-2, TRANCE/TNFSF11, TGF-бета-3, Tfr (трансферриновый рецептор), TGF-бета 5, апо-трансферрин, латентный TGF-бета-BP1, холо-трансферрин, латентный TGF-бета BP2, траппин-2/элафин, латентный TGF-бета BP4, TREM-1, TGF-бета R1/ALK-5, TREM-2, TGF-бета RII, TREM-3, TGF-бета RIIB, TREML1/TLT-1, TGF-бета RIII, TRF-I, термолизин, TRF-2, тиоредоксин-1, TRH-деградирующий эктоэнзим/TRHDE, тиоредоксин-2, TRIM5, тиоредоксин-80, трипептидил-пептидазу I, тиоредоксин-подобный белок 5/TRP14, TrkA, THOP1, TrkB, тромбомодулин/CD141, TrkC, тромбопоэтин, TROP-2, тромбопоэтиновый рецептор, пептид 3 тропонина I, тромбоспондин-1, тропонин T, тромбоспондин-2, TROY/TNFRSF 19, тромбоспондин-4, трипсин 1, тимопоэтин, трипсин 2/PRSS2, хемокин-1 тимуса, трипсин 3/PRSS3, Tie-1, триптазу-5/Prss32, Tie-2, триптазу альфа/TPSI, TIM-1/KIM-1/HAVCR, триптазу бета-1/MCPT-7, TIM-2, триптазу бета-2/TPSB2, TIM-3, триптазу эпсилон/BSSP-4, TIM-4, триптазу гамма-1/TPSGI, TIM-5, триптофангидроксилазу, TIM-6, TSC22, TIMP-1, TSG, TIMP-2, TSG-6, TIMP-3, TSK, TIMP-4, TSLP, TL1A/TNFSF15, TSLP R, TLR1, TSP50, TLR2, бета-III тубулин, TLR3, TWEAK/TNFSF12, TLR4, TWEAK R/12 TNFRSF, TLR5, Tyk2, TLR6, фосфотирозин, TLR9, тирозингидроксилазу, TLX/NR2E1, субстрат I тирозин фосфатазы, убиквитин, UNC5H3, Ugi, UNC5H4, UGRP1, UNG, ULBP-I, uPA, ULBP-2, uPAR, ULBP-3, URB, UNC5H1, UVDE, UNC5H2, ваниллоидный R1, VEGF R, VASA, VEGF R1/Flt-1, вазогин, VEGF R2/KDR/Flk-1, белок Vascularin, VEGF R3/FU-4, вазостатин, версикан, Vav-1, VG5Q, VCAM-I, VHR, VDR/NR1H1, виментин, VEGF, витронектин, VEGF-B, VLDLR, VEGF-C, vWF-A2, VEGF-D, синуклеин-альфа, Ku70, WASP, Wnt-7b, WIF-I, Wnt-8a WISP-1/CCN4, Wnt-8b, WNK1, Wnt-9a, Wnt-1, Wnt-9b, Wnt-3a, Wnt-10a, Wnt-4, Wnt-10b, Wnt-5a, Wnt-11, Wnt-5b, wntNS3, Wnt7a, XCRI, XPE/DDB1, XEDAR, XPE/DDB2, Xg, XPF, XIAP, XPG, XPA, XPV, XPD, XRCCL, Yes, YY1, EphA4.

Многочисленные человеческие ионные каналы являются мишенями, представляющими особый интерес. Не ограничивающие примеры включают субъединицу В рецептора 3 5-гидрокситриптамина, предшественника рецептора 3 5-гидрокситриптамина, субъединицу С рецептора 3 5-гидрокситриптамина, AAD 14 белок, предшественник альфа-субъединицы белка рецептора ацетилхолина, предшественник бета-субъединицы белка рецептора ацетилхолина, предшественник дельта-субъединицы белка рецептора ацетилхолина, предшественник эпсилон-субъединицы белка рецептора ацетилхолина, предшественник гамма-субъединицы белка рецептора ацетилхолина, сплайс-вариант b кислоточувствительного ионного канала 3, сплайс-вариант с кислоточувствительного ионного канала 3, кислоточувствительный ионный канал 4, предшественник митохондриальной АДФ-рибоза пирогосфатазы, альфа 1 потенциал-зависимый кальциевый канал, нейрональный амилорид-чувствительный катионный канал 1, амилорид-чувствительный катионный канал 2, нейрональный амилорид-чувствительный катионный канал 4, изоформу 2, амилорид-чувствительный натриевый канал, альфа-субъединицу амилорид-чувствительного натриевого канала, бета-субъединицу амилорид-чувствительного натриевого канала, дельта-субъединицу амилорид-чувствительного натриевого канала, гамма-субъединицу амилорид-чувствительного натриевого канала, аннексин A7, Apical-подобный белок, АТФ-зависимый калиевый канал внутреннего выпрямления 1, АТФ-зависимый калиевый канал внутреннего выпрямления 10, АТФ-зависимый калиевый канал внутреннего выпрямления 11, АТФ-зависимый калиевый канал внутреннего выпрямления 14, АТФ-зависимый калиевый канал внутреннего выпрямления 15, АТФ-зависимый калиевый канал внутреннего выпрямления 8, альфа1 2.2 субъединицу кальциевого канала, дельта19, дельта40 и дельта46 варианты сплайсинга альфа 1E субъединицы кальциевого канала, субъединицу 1 кальций-активируемого калиевого канала альфа, субъединицу 1 кальций-активируемого калиевого канала бета, субъединицу 2 кальций-активируемого калиевого канала бета, субъединицу 3 кальций-активируемого калиевого канала бета, кальций-зависимый хлорный канал-1, катионный канал TRPM4B, CDNA FLJ90453 f1s, клон NT2RP3001542, сходный с калиевым каналом 6, содержащим домен тетрамеризации, CDNA FLJ90663 f1s, клон PLACE 1005031, сходный с белком хлорного внутриклеточного канала 5, бета-субъединицу cGMP-управляемого катионного канала, белка хлорного канала, белка хлорного канала 2, белка хлорного канала 3, белка хлорного канала 4, белка хлорного канала 5, белка хлорного канала 6, белка хлорного канала CIC-Ka, белка хлорного канала CIC-Kb, белка хлорного канала скелетных мышц, хлорный внутриклеточный канал 6, белок хлорного внутриклеточного канала 3, белок хлорного внутриклеточного канала 4, белок хлорного внутриклеточного канала 5, белок CHRNA3, белок Clcn3e, белок CLCNKB, белок CNGA4, каллин-5, циклический GMP-зависимый калиевый канал, зависимый от циклических нуклеотидов катионный канал 4, зависимый от циклических нуклеотидов катионный канал 3 альфа, зависимый от циклических нуклеотидов катионный канал 3 бета, зависимый от циклических нуклеотидов обонятельный канал, муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости, тяжелую цепь цитохрома B-245, чувствительный к дигидропиридину предшественник альфа-2/дельта субъединиц кальциевого канала L-типа, предшественник содержащего FXYD домен регулятора транспорта ионов 3, предшественник содержащего FXYD домен регулятора транспорта ионов 5, предшественник содержащего FXYD домен регулятора транспорта ионов 6, содержащий FXYD домен регулятора транспорта ионов 7, предшественник содержащего FXYD домен регулятора транспорта ионов 8, активируемый G-белком калиевый канал внутреннего выпрямления 1, активируемый G-белком калиевый канал внутреннего выпрямления 2, активируемый G-белком калиевый канал внутреннего выпрямления 3, активируемый G-белком калиевый канал внутреннего выпрямления 4, предшественник альфа-1 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник альфа-2 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник альфа-3 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник альфа-4 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник альфа-5 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник альфа-6 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник бета-1 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник бета-2 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник бета-3 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник дельта субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник эпсилон субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник гамма-1 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник гамма-3 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник пи субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник ро-1 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник ро-2 субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, предшественник тета субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, GluR6 каинатный рецептор, предшественник глутаматного рецептора 1, предшественник глутаматного рецептора 2, предшественник глутаматного рецептора 3, предшественник глутаматного рецептора 4, глутаматный рецептор 7, глутаматный рецептор В, предшественник дельта-1 субъединицы глутаматного рецептора, предшественник глутамат ионотропного каинатного рецептора 1, предшественник глутамат ионотропного каинатного рецептора 2, предшественник глутамат ионотропного каинатного рецептора 3, предшественник глутамат ионотропного каинатного рецептора 4, предшественник глутамат ионотропного каинатного рецептора 5, предшественник субъединицы 3A глутаматного [NMDA] рецептора, предшественник

ник субъединицы 3В глутаматного [NMDA] рецептора, предшественник субъединицы эпсилон-1 глутаматного [NMDA] рецептора, предшественник субъединицы эпсилон-2 глутаматного [NMDA] рецептора, предшественник субъединицы эпсилон-4 глутаматного [NMDA] рецептора, предшественник субъединицы зета-1 глутаматного [NMDA] рецептора, предшественник альфа-1 цепи глицинового рецептора, предшественник альфа-2 цепи глицинового рецептора, предшественник альфа-3 цепи глицинового рецептора, предшественник бета цепи глицинового рецептора, субъединицу 1 рибонуклеопротеидного комплекса H/ACA, бета-субъединицу высокоаффинного рецептора иммуноглобулина эпсилон, гипотетический белок DKFZp31310334, гипотетический белок DKFZp761M1724, гипотетический белок FLJ12242, гипотетический белок FLJ14389, гипотетический белок FLJ14798, гипотетический белок FLJ14995, гипотетический белок FLJ16180, гипотетический белок FLJ16802, гипотетический белок FLJ32069, гипотетический белок FLJ37401, гипотетический белок FLJ38750, гипотетический белок FLJ40162, гипотетический белок FLJ41415, гипотетический белок FLJ90576, гипотетический белок FLJ90590, гипотетический белок FLJ90622, гипотетический белок KCTD15, гипотетический белок MGC15619, рецептор инозитол 1,4,5-трисфосфата 1 типа, рецептор инозитол 1,4,5-трисфосфата 2 типа, рецептор инозитол 1,4,5-трисфосфата 3 типа, белок активируемого кальцием калиевого канала средней проводимости 4, калиевый канал внутреннего выпрямления 13, калиевый канал внутреннего выпрямления 16, калиевый канал внутреннего выпрямления 4, негативный регулятор калиевого K(+) канала внутреннего выпрямления Kir2.2v, субъединицу KA2a каинатного рецептора, белок KCNH5, белок KCTD 17, белок KCTD2, трансмембранный белок 1 кератиноцитов, взаимодействующий с Kv каналами белок 4, меластатин 1, мембранный белок MLC1, белок MGC 15619, муколипин-1, муколипин-2, муколипин-3, связанный с множественной лекарственной устойчивостью белок 4, предшественник субъединицы 2C рецептора N-метил-D-аспартата, гомолог 1 NADPH оксидазы, Nav1.5, предшественник альфа-10 субъединицы белка нейронального рецептора ацетилхолина, предшественник альфа-2 субъединицы белка нейронального рецептора ацетилхолина, предшественник альфа-3 субъединицы белка нейронального рецептора ацетилхолина, предшественник альфа-4 субъединицы белка нейронального рецептора ацетилхолина, предшественник альфа-5 субъединицы белка нейронального рецептора ацетилхолина, предшественник альфа-6 субъединицы белка нейронального рецептора ацетилхолина, предшественник альфа-7 субъединицы белка нейронального рецептора ацетилхолина, предшественник альфа-9 субъединицы белка нейронального рецептора ацетилхолина, предшественник бета-2 субъединицы белка нейронального рецептора ацетилхолина, предшественник бета-3 субъединицы белка нейронального рецептора ацетилхолина, предшественник бета-4 субъединицы белка нейронального рецептора ацетилхолина, альфа 2D субъединицу нейронального потенциал-зависимого кальцевого канала, P2X пуринорецептор 1, P2X пуринорецептор 2, P2X пуринорецептор 3, P2X пуринорецептор 4, P2X пуринорецептор 5, P2X пуринорецептор 6, P2X пуринорецептор 7, калиевый канал поджелудочной железы TALK-Ib, калиевый канал поджелудочной железы TALK-Ic, калиевый канал поджелудочной железы TALK-Id, предшественник фосфолеммана, плазмолипин, связанный с поликистозом почек белок 2, подобный связанному с поликистозом почек белку 2 белок 1, подобный связанному с поликистозом почек белку 2 белок 2, предшественник белка, подобного связанного с поликистозом почек белку и рецептору для слизи оболочки яйца, полицистин-2, регулятор калиевых каналов, член 1 подсемейства K калиевых каналов, член 10 подсемейства K калиевых каналов, член 12 подсемейства K калиевых каналов, член 13 подсемейства K калиевых каналов, член 15 подсемейства K калиевых каналов, член 16 подсемейства K калиевых каналов, член 17 подсемейства K калиевых каналов, член 2 подсемейства K калиевых каналов, член 3 подсемейства K калиевых каналов, член 4 подсемейства K калиевых каналов, член 5 подсемейства K калиевых каналов, член 6 подсемейства K калиевых каналов, член 7 подсемейства K калиевых каналов, член 9 подсемейства K калиевых каналов, 3 калиевый канал, содержащий домен тетрамеризации, 12 калиевый канал, содержащий домен тетрамеризации, 14 калиевый канал, содержащий домен тетрамеризации, 2 калиевый канал, содержащий домен тетрамеризации, 4 калиевый канал, содержащий домен тетрамеризации, 5 калиевый канал, содержащий домен тетрамеризации, 10 калиевый канал, содержащий домен тетрамеризации, 13 калиевый канал, содержащий домен тетрамеризации, 1 калиевый канал, содержащий домен тетрамеризации, член 1 подсемейства A калиевых потенциал-зависимых каналов, член 2 подсемейства A калиевых потенциал-зависимых каналов, член 4 подсемейства A калиевых потенциал-зависимых каналов, член 5 подсемейства A калиевых потенциал-зависимых каналов, член 6 подсемейства A калиевых потенциал-зависимых каналов, член 1 подсемейства B калиевых потенциал-зависимых каналов, член 2 подсемейства B калиевых потенциал-зависимых каналов, член 1 подсемейства C калиевых потенциал-зависимых каналов, член 3 подсемейства C калиевых потенциал-зависимых каналов, член 4 подсемейства C калиевых потенциал-зависимых каналов, член 1 подсемейства D калиевых потенциал-зависимых каналов, член 2 подсемейства D калиевых потенциал-зависимых каналов, член 3 подсемейства D калиевых потенциал-зависимых каналов, член 1 подсемейства E калиевых потенциал-зависимых каналов, член 2 подсемейства E калиевых потенциал-зависимых каналов, член 3 подсемейства E калиевых потенциал-зависимых каналов, член 4 подсемейства E калиевых потенциал-зависимых каналов, член 1 подсемейства F калиевых потенциал-зависимых каналов, член 1 подсемейства G калиевых потенциал-зависимых каналов, член 2 подсемейства G калиевых потенциал-зависимых каналов, член 3 подсемейства G калиевых потенциал-зависимых каналов, член

4 подсемейства G калиевых потенциал-зависимых каналов, член 1 подсемейства H калиевых потенциал-зависимых каналов, член 2 подсемейства H калиевых потенциал-зависимых каналов, член 3 подсемейства H калиевых потенциал-зависимых каналов, член 4 подсемейства H калиевых потенциал-зависимых каналов, член 5 подсемейства H калиевых потенциал-зависимых каналов, член 6 подсемейства H калиевых потенциал-зависимых каналов, член 7 подсемейства H калиевых потенциал-зависимых каналов, член 8 подсемейства H калиевых потенциал-зависимых каналов, член 1 подсемейства KQT калиевых потенциал-зависимых каналов, член 2 подсемейства KQT калиевых потенциал-зависимых каналов, член 3 подсемейства KQT калиевых потенциал-зависимых каналов, член 4 подсемейства KQT калиевых потенциал-зависимых каналов, член 5 подсемейства KQT калиевых потенциал-зависимых каналов, член 1 подсемейства S калиевых потенциал-зависимых каналов, член 2 подсемейства S калиевых потенциал-зависимых каналов, член 3 подсемейства S калиевых потенциал-зависимых каналов, член 2 подсемейства V калиевых потенциал-зависимых каналов, изоформа 2 члена 7 подсемейства H калиевых потенциал-зависимых каналов, калиевый/натриевый активируемый гиперполяризацией управляемый циклическими нуклеотидами канал 1, калиевый/натриевый активируемый гиперполяризацией управляемый циклическими нуклеотидами канал 2, калиевый/натриевый активируемый гиперполяризацией управляемый циклическими нуклеотидами канал 2, калиевый/натриевый активируемый гиперполяризацией управляемый циклическими нуклеотидами канал 4, гомолог субъединицы TOM40 вероятного митохондриального импорт рецептора, изоформу A пуриnergического рецептора P2X5, предполагаемый потенциал-зависимый ионный канал с 4 повторами, предполагаемый белок хлорного канала 7, предполагаемый каинатный рецептор GluR6, предполагаемый вариант 1 белка ионного канала CATSPER2, предполагаемый вариант 2 белка ионного канала CATSPER2, предполагаемый вариант 3 белка ионного канала CATSPER2, предполагаемый вариант 1 белка регулятора калиевых каналов, предполагаемую протеин-тирозин фосфатазу TPTE, рианодинный рецептор 1, рианодинный рецептор 2, рианодинный рецептор 3, SH3KBP1 связывающий белок 1, короткий транзиентный рецепторный изменяющий потенциал канал 1, короткий транзиентный рецепторный изменяющий потенциал канал 4, короткий транзиентный рецепторный изменяющий потенциал канал 5, короткий транзиентный рецепторный изменяющий потенциал канал 6, короткий транзиентный рецепторный изменяющий потенциал канал 7, белок кальций-активируемого калиевого канала малой проводимости 1, белок кальций-активируемого калиевого канала малой проводимости 2, изоформу b, белок кальций-активируемого калиевого канала малой проводимости 3, изоформу b, кальций-активируемый калиевый канал малой проводимости SK2, кальций-активируемый калиевый канал малой проводимости SK3, натриевый канал, предшественник бета-1 субъединицы натриевого канала, альфа-субъединицу белка натриевого канала второго типа, альфа-субъединицу белка натриевого канала III типа, альфа-субъединицу белка натриевого канала IV типа, альфа-субъединицу белка натриевого канала IX типа, альфа-субъединицу белка натриевого канала V типа, альфа-субъединицу белка натриевого канала VII типа, альфа-субъединицу белка натриевого канала VIII типа, альфа-субъединицу белка натриевого канала X типа, альфа-субъединицу белка натриевого канала XI типа, натрий и хлор-активируемый АТФ-зависимый калиевый канал, гамма цепь натрий/калий-транспортирующей АТФазы, катионный канал сперматозоидов 1, изоформа 4 катионного канала сперматозоидов 2, синтаксин-1B1, член 1 подсемейства A транзиентных рецепторных изменяющий потенциал каналов, член 2 подсемейства M транзиентных рецепторных изменяющий потенциал каналов, член 3 подсемейства M транзиентных рецепторных изменяющий потенциал каналов, член 6 подсемейства M транзиентных рецепторных изменяющий потенциал каналов, член 7 подсемейства M транзиентных рецепторных изменяющий потенциал каналов, член 1 подсемейства V транзиентных рецепторных изменяющий потенциал каналов, член 2 подсемейства V транзиентных рецепторных изменяющий потенциал каналов, член 3 подсемейства V транзиентных рецепторных изменяющий потенциал каналов, член 4 подсемейства V транзиентных рецепторных изменяющий потенциал каналов, член 5 подсемейства V транзиентных рецепторных изменяющий потенциал каналов, член 6 подсемейства V транзиентных рецепторных изменяющий потенциал каналов, вариант сплайсинга эпсилон транзиентного рецепторного изменяющего потенциал канала 4, вариант сплайсинга дзета транзиентного рецепторного изменяющего потенциал канала 4, вариант сплайсинга гамма транзиентного рецепторного изменяющего потенциал канала 7, эндотелиальный индуцируемый фактором некроза опухоли альфа белок 1, белок двухпорового кальциевого канала 2, белок VDAC4, потенциал-чувствительный калиевый канал Kv3.2b, бета 1B субъединицу потенциал-чувствительного натриевого канала, потенциал-чувствительный анионный канал, потенциал-чувствительный анионный канал 2, белок потенциал-зависимого анион-селективного канала 1, белок потенциал-зависимого анион-селективного канала 2, белок потенциал-зависимого анион-селективного канала 3, гамма-1 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала, гамма-2 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала, гамма-3 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала, гамма-4 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала, гамма-5 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала, гамма-6 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала, гамма-7 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала, гамма-8 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала, альфа-1C субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа, альфа-1D субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа, альфа-1S субъединицу потенциал-

зависимого кальциевого канала L-типа, бета-1 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа, бета-2 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа, бета-3 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа, бета-4 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа, альфа-1В субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала N-типа, альфа-1А субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала P/Q-типа, альфа-1Е субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала R-типа, альфа-1G субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала Т-типа, альфа-1Н субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала Т-типа, альфа-1I субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала Т-типа, альфа-1 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа, бета-1 субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала, бета-2 субъединицу потенциал-зависимого, бета-3 субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала, потенциал-зависимого калиевого канала KCNA7. Потенциал-зависимые натриевые каналы человека семейства Nav1.x также является перспективными мишенями. Это семейство включает в себя, например, каналы Nav1.6 и Nav1.8.

В других вариантах терапевтический белок может представлять собой связанный с G-белком рецептор (GPCR). Примеры GPCR включают, но не ограничиваются родопсин-подобными рецепторами класса А, такими как мускариновые ацетилхолиновые рецепторы позвоночных 1 типа, мускариновые ацетилхолиновые рецепторы позвоночных 2 типа, мускариновые ацетилхолиновые рецепторы позвоночных 3 типа, мускариновые ацетилхолиновые рецепторы позвоночных 4 типа; адренорецепторами (альфа адренорецепторами 1-го типа, альфа адренорецепторами 2 типа, бета адренорецепторами 1 типа, бета адренорецепторами 2 типа, бета адренорецепторами 3 типа, рецепторами допамина позвоночных 1 типа, рецепторами допамина позвоночных 2 типа, рецепторами допамина позвоночных 3 типа, рецепторами допамина позвоночных 4 типа, рецепторами гистамина 1 тип, рецепторами гистамина 2 типа, рецепторами гистамина 3 типа, рецепторами гистамина 4 типа, рецепторами серотонина 1 типа, рецепторами серотонина 2 типа, рецепторами серотонина 3 типа, рецепторами серотонина 4 типа, рецепторами серотонина 5 типа, рецепторами серотонина 6 типа, рецепторами серотонина 7 типа, рецепторами серотонина 8 типа, другими видами рецепторов серотонина, рецепторами следовых аминов, рецепторами ангиотензина 1 типа, ангиотензина 2 типа, рецепторами бомбезина, рецепторами брадикинина, C5a анафилатоксина, Fmet-Leu-Phe, APJ-подобными рецепторами, рецепторами интерлейкина-8 типа А, интерлейкина-8 типа В, интерлейкина-8 других типов, рецепторами С-С хемокинов 1 типа-11 типа и других типов, С-Х-С хемокинов (2 типа-6 типа и др.), С-Х3-С хемокинов, холецистокинина CCK, CCK типа А, CCK типа В, CCK других типов, эндотелина, меланокортина (меланоцит-стимулирующего гормона, адренокортикотропного гормона, гормона меланокортина), Даффи антигена, пролактин-рилизинг-пептида (GPR10), нейропептида Y (1 типа-7 типа), нейропептида Y, нейропептида Y других типов, нейротензина, опиоидными рецепторами (типов D, К, М, X), соматостатина (1 типа-5 типа), тахикинина (вещества Р (NK1), вещества К (NK2), нейромедина К (NK3), тахикинин-подобного белка 1, тахикинин-подобного белка 2, вазопрессина/вазотоцина (1 типа-2 типа), вазотоцина, окситоцина/мезотоцина, конопрессина, галанин-подобного пептида, подобными активируемым протеиназами рецепторами, рецепторами орексина и нейропептидов FF, QRFP, хемокин-подобными рецепторами, рецепторами нейромедина U-подобного пептида (нейромедина U, PRX-амид), рецепторами белковых гормонов (фолликулостимулирующего гормона, лютропин-хориогонадотропного гормона, тиреотропного гормона, гонадотропина типа I, гонадотропина типа II), родопсиновыми рецепторами, родопсиновыми рецепторами позвоночных (типы 1-5), родопсиновыми рецепторами позвоночных типа 5, родопсиновыми рецепторами членистоногих, родопсиновыми рецепторами членистоногих 1 типа, родопсиновыми рецепторами членистоногих 2 типа, родопсиновыми рецепторами членистоногих 3 типа, родопсиновыми рецепторами моллюсков, родопсиновыми обонятельными рецепторами (обонятельными рецепторами II семейства 1-13), рецепторами простагландинов (простагландина E2 подтипа EP1, простагландина E2/D2 подтипа EP2, простагландина E2 подтипа EP3, простагландина E2 подтипа EP4, простагландина F2-альфа, простагличина, тромбоксана, аденозина 1 типа-3 типа, пуринорецепторами, пуринорецепторами P2RY1-4, 6, 11 GPR91, пуринорецепторами P2RY5, 8, 9, 10 GPR35, 92, 174, пуринорецепторами P2RY 12-14 GPR87 (UDP-глюкозы), рецепторами каннабиноидов, активирующего тромбоциты фактора, гонадотропин-рилизинг гормона, гонадотропин-рилизинг гормона I типа, гонадотропин-рилизинг гормона II типа, адипокинетический гормон-подобного пептида, коразонина, тиреотропин-рилизинг гормона и его усилителя секреции, тиреотропин-рилизинг гормона, усилителя секреции гормона роста, рецептора фактора, подобного усилителю секреции гормона роста, запускающего линьку гормона (ETHR), мелатонина, лизосфинголипида и LPA (EDG), сфингозин-1-фосфата Edg-1, лизофосфатидной кислоты Edg-2, сфингозин-1-фосфата Edg-3, лизофосфатидной кислоты Edg-4, сфингозин-1-фосфата Edg-5, сфингозин-1-фосфата Edg-6, лизофосфатидной кислоты Edg-7, сфингозин-1-фосфата Edg-8, другими типами Edg, рецепторами лейкотриена B4, лейкотриен B4 BLT1 рецепторов, рецептором лейкотриен B4 BLT2, орфанными класса А/другими, рецепторами предполагаемых нейромедиаторов, SREB, рецепторами протоонкогена Mas и Mas-связанными рецепторами (MRG), GPR45-подобным рецептором, рецепторами цистеиновых лейкотриенов, связанными с G-белком рецепторами желчных кислот, рецепторами свободных жирных кислот (GP40, GP41, GP43), секретин рецептор-подобными рецепторами класса В, рецепторами кальцитонина, кортикотропин рилизинг-фактора, желу-

дочного ингибирующего пептида, глюкагона, гормон роста-рилизинг гормона, паратиреоидного гормона, PACAP, секретина, вазоактивного кишечного полипептида, латрофилином, латрофилином 1 типа, латрофилином 2 типа, латрофилином 3 типа, ETL рецепторами, специфичным для головного мозга ингибитором ангиогенеза (BAI), Methuselah-подобными белками (MTH), кадгеринном EGF LAG (CELSR), большой связанный с G-белком рецептор (Very large G-protein coupled receptor), метаботропные глутаматные/феромонные рецепторы класса C, метаботропные глутаматные рецепторы групп I-III, подобные кальций-чувствительным рецепторы, внеклеточные кальций-чувствительные рецепторы, рецепторы феромонов, подобные кальций-чувствительным рецепторам, другие предполагаемые рецепторы феромонов, GABA-B, GABA-B подтипа 1, GABA-B подтипа 2, GABA-B-подобным рецептором, орфанным рецептором GPRC5, орфанным рецептором GPCR6, белками Bride of sevenless (BOSS), вкусовыми рецепторами (T1R), рецепторами грибковых феромонов класса D, рецепторами, подобными рецептору грибкового феромона A-фактора (STE2, STE3), рецепторами, подобными рецептору грибкового феромона B (BAR, BBR, RCB, PRA), цАМФ рецепторами класса E, белками глазного альбинизма, семейства Frizzled/Smoothed, белками frizzled группы A (Fz 1, 2, 4, 5, 7-9), белками frizzled группы B (Fz 3 и 6), белками frizzled группы C (другие), вомероназальными рецепторами, хеморецепторами нематод, обонятельными рецепторами насекомых и опсионами архей/бактерий/грибов класса Z.

В других вариантах молекулы слияния с SABA, описанные здесь, могут содержать любой из следующих активных полипептидов: ботокс, миоблок, нейроблок, диспорт (или другие серотипы ботулинического нейротоксина), аглюкозидаза альфа, даптомицин, YH-16, хориогонадотропин альфа, филграстим, цетрореликс, интерлейкин-2, альдеслейкин, тецелейкин, денилейкин дифтитокс, интерферон альфа-n3 (для инъекций), интерферон альфа-n1, DL-8234, интерферон, Suntory (гамма-1a), интерферон гамма, тимозин альфа-1, тазонермин, DigiFab, ViperaTAb, EchiTAb, CroFab, несиритид, абатацепт, алефацепт, ребиф, эптотермин альфа, терипаратид (для лечения остеопороза), кальцитонин инъекционный (заболевания костей), кальцитонин (назальное введение, для лечения остеопороза), этанерцепт, гемоглобин глутамер 250 (бычий), дротрекогин альфа, коллагеназу, карперитид, рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста (гель для местного нанесения, заживление ран), DWP-401, дарбэпозтин, эпозтин омега, эпозтина бета, эпозтин альфа, дезирудин, лепирудин, бивалирудин, нонаког альфа, мононин, эптаког альфа (активированный), рекомбинантный фактор VIII+VWF, рекомбинат, рекомбинантный фактор VIII, фактор VIII (рекомбинантный), альфанат, октоког альфа, фактор VIII, палифермин, киназа Indikinasе, тенектеплаза, альтеплаза, памитеплаза, ретеплаза, натеплаза, монтеплаза, фоллитропин альфа, rFSH, hpFSH, микафунгин, пегфилграстим, ленограстим, нартограстим, серморелин, глюкагон, экзена-тид, прамлинтид, имиглуцераза, галсульфаза, лейкотропин, молграмостим, трипторелина ацетат, гистрелин (подкожный имплантат, Hydron), деслорелин, гистрелин, нафарелин, лейпролид, депо с замедленным высвобождением (ATRIGEL), лейпролид в форме имплантата (DUROS), гозерелин, соматропин, эутропин, KP-102, соматотропин, соматропин, мекасермин (при недостаточности роста), энфувиртид, Org-33408, инсулин гларгин, инсулин глулизин, инсулин (ингаляционный), инсулин лизпро, инсулин детемир, инсулин (буквальный, RapidMist), мекасермин ринфабат, анакинра, целмолейкин, 99mTc-апцитид для инъекций, миелопид, бетазерон, глатирамера ацетат, гепон, сарграмостим, опрелвекин, альфа-интерфероны из человеческих лейкоцитов, Bilive, инсулин (рекомбинантный), рекомбинантный человеческий инсулин, инсулин аспарт, мекасермин, роферон-А, интерферон-альфа 2, альфаферон, интерферон альфакон-1, интерферон альфа, рекомбинантный человеческий лютеинизирующий гормон авонекс, дорназа альфа, трафермин, зиконотид, талтирелин, диботермин альфа, атозибан, бекаплермин, эптифибати-д, земайра, CTC-111, шанвак-В, вакцина против ВПЧ (четырёхвалентная), NOV-002, октреотид, ланреотид, анцестим, агалзидаза бета, агалзидаза альфа, ларонидаза, презатид ацетат меди (гель для местного применения), расбуриказа, ранибизумаб, активмун, пегинтрон, трикомин, рекомбинантный десенсибили-зующий аллерген домашнего пылевого клеща для инъекций, рекомбинантный человеческий гормон па-ращитовидных желез (PTH) 1-84 (подкожное введение, остеопороз), эпозтин дельта, трансгенный анти-тромбин III, грандитропин, витраза, рекомбинантный инсулин, интерферон-альфа (таблетки для орально-го введения), GEM-21S, вапреотид, идурсульфаза, омапатрилат, рекомбинантный сывороточный альбу-мин, цертолизумаб пегол, глюкарпидаза, человеческий рекомбинантный ингибитор эстеразы C1 (при оте-ке Квинке), ланотеплаза, рекомбинантный человеческий гормон роста, энфувиртид (безигольная инъек-ция, Biojector 2000), VGV-I, интерферон (альфа), луцинактант, авиптадил (ингаляционный, легочные за-болевания), икатибант, экаллантид, омиганан, ауорограб, пексиганан ацетат, ADI-PEG-20, LDI-200, дега-реликс, цинтредекин безудотокс, FavId, MDX-1379, ISAtx-247, лираглутид, терипаратид (при остеопоро-зе), тифакогин, AA-4500, T4N5 лосьон с липосомами, катумаксумаб, DWP-413, ART-123, хризалин, дес-мотеплаза, амедиплаза, корифоллитропин альфа, TH-9507, тедуглутид, диамид, DWP-412, гормон роста (с замедленным высвобождением, для инъекций), рекомбинантный G-CSF, инсулин (ингаляционный, AIR), инсулин (ингаляционный, Technosphere), инсулин (ингаляционный, AERx), RGN-303, DiaPep277, интерферон бета (для лечения вирусной инфекции гепатита С (HCV)), интерферон альфа-n3 (оральное введение), белатацепт, инсулин для трансдермальных пластырей, AMG-531, MBP-8298, Xeresept, опеба-кан, AIDSVAX, GV-1001, LymphoScan, ранпирназа, липоксизан, препарат lusupultide, MP52 (переносчик бета-трикальцийфосфата, регенерация костной ткани), вакцина против меланомы, сипулейцел-Т, СТР-37,

препарат Insegia, витеспен, человеческий тромбин (замороженный, при хирургических кровотечениях), тромбин, TransMID, алфимепраз, пуриказа, терлипессин (внутривенный, гепаторенальный синдром), EUR-1008M, рекомбинантный FGF-I (инъекционный, сосудистые заболевания), BDM-E, ротигаптит, ETC-216, P-113, MBI-594AN, дурамицин (ингаляционный, кистозный фиброз), SCV-07, OPI-45, эндостатин, ангиостатин, АВТ-510, концентрат ингибитора Баумана-Бирка, ХМР-629, 99mTc-FTYNIC-аннексин V, кахалалид F, СТСЕ-9908, тевереликс (замедленное высвобождение), озареликс, ромидепсин, ВАУ-50-4798, интерлейкин-4, PRX-321, пепскан, ибоктадекин, человеческий рекомбинантный лактоферрин, TRU-015, IL-21, АТН-161, циленгитид, альбуферон, препарат Biphasix, IRX-2, омега-интерферон, РСК-3145, CAP-232, пазиреотид, huN901-DM1, иммунотерапевтическая вакцина против рака яичников, SB-249553, препарат OncoVax-CL, OncoVax-P, BLP-25, CerVax-16, мульти-эпитопная пептидная меланомная вакцина (MART-I, gp100, тирозиназа), немифитид, rAAT (ингаляционный), rAAT (дерматологический), CGRP (ингаляционный, бронхиальная астма), пегсунерсепт, тимозин бета-4, плитидепсин, GTP-200, рамолпанин, GRASPA, OBI-I, AC-100, кальцитонин лосося (для орального введения, Eligen), кальцитонин (для орального введения, лечение остеопороза), экзаморелин, капроморелин, препарат Cardeva, велафермин, 131-TM-601, KK-220, TP-10, уларитид, депелестат, гематид, хризалин (местное применение), rNAPc2, рекомбинантный фактор VIII (пегилированный липосомальный), bFGF, пегилированный рекомбинантный вариант стафилокиназы, V-10153, препарат SonoLysis Prolyse, NeuroVax, CZEN-002, терапевтические агенты для неогенеза островковых клеток, rGLP-1, BIM-51077, LY-548806, экзенатид (с контролируемым высвобождением, Medisorb), AVE-0010, GA-GCB, аворелин, AOD-9604, линаклотид ацетат, CETi-I, гемоспан, VAL (для инъекций), быстродействующий инсулин (инъекционный, Viadel), интраназальный инсулин, инсулин (ингаляционный), инсулин (для орального введения, Eligen), рекомбинантный человеческий метионил лептин, питракинра (для подкожной инъекции, экзема), питракинра (ингаляция сухого порошка, астма), мультикин, RG-1068, MM-093, NBI-6024, AT-001, PI-0824, Org-39141, Cpn10 (аутоиммунные заболевания/воспаление), талактоферрин (для местного применения), rEV-131 (глазной), REV-131 (респираторные заболевания), рекомбинантный человеческий инсулин для орального введения (диабет), RPI-78M, опрелвекин (для орального введения), CYT-99007 CTLA4-Ig, DTY-001, валадеграс, интерферон альфа-п3 (для местного применения), IRX-3, RDP-58, тауферон, стимулируемая желчными солями липаза, липаза Merispase, щелочная фосфатаза, EP-2104R, меланотан-II, бремеланотид, ATL-104, рекомбинантный человеческий микроплазмин, AX-200, семакс, ACV-I, Xen-2174, CJC-1008, диноर्फин, SI-6603, LAB GHRH, AER-002, BGC-728, вакцина против малярии (виросомы, Pevipro), ALTU-135, вакцина против парвовируса В 19, вакцина против гриппа (рекомбинантная нейраминидаза), малярии/HBV вакцина, вакцина против сибирской язвы, Vacc-5q, Vacc-4x, вакцина против ВИЧ (для орального введения), вакцина против ВПЧ, Tat токсин, YSPSL, CHS-13340, PTH (1-34) в креме с липосомами (Novasome), препарат Ostabolin-C, аналог PTH (для местного применения, псориаз), MBRI-93,02, вакцина МТВ72F (туберкулез), вакцина MVA-Ag85 (туберкулез), FAR-404, BA-210, рекомбинантная вакцина чумы FLV, AG-702, OxsODrol, rBetVI, Der-p1/Der-p2/Der-p7 аллергенная вакцина (аллергия на пылевого клеща), пептидный антиген PR1 (лейкемия), вакцина против мутантного gas, HPV-16 E7 липопептидная вакцина, вакцина с лабиринтином (аденокарцинома), CML вакцина, вакцина с WTL-пептидом (рак), IDD-5, CDX-110, вакцина Pentrys, вакцина Norelin, CytoFab, P-9808, VT-111, икрокаптит, телбермин (дерматологический препарат, диабетические язвы стопы), рупинтвивир, ретикулоза, rGRF, PLA, альфа-галактозидаза, ACE-011, ALTU-140, CGX-1160, ангиотензиновая терапевтическая вакцина, D-4F, ETC-642, APP-018, rhMBL, SCV-07 (оральное введение, туберкулез), DRF-7295, АВТ-828, ErbB2 специфический иммунотоксин (противоопухолевый), DT388IL-3, TST-10088, PRO-1762, комбо-токс, холецистокинин-В/гастрин-рецептор связывающие пептиды, 111In-hEGF, AE-37, трастузумаб-DML, антагонист G, IL-12 (рекомбинантный), PM-02734, IMP-321, rhIGF-BP3, BLX-883, CUV-1647 (для местного применения), радиоиммунопрепараты на основе L-19 (для лечения рака), Re-188-P-2045, AMG-386, DC1540/KLN вакцина (рак), VX-001, AVE-9633, AC-9301, NY-ESO-I вакцина (пептиды), NA17.A2 пептиды, вакцина против меланомы (лекарственное средство с пульсированным антигеном), вакцина против рака предстательной железы, CBP-501, рекомбинантный человеческий лактоферрин (при сухости глаз), FX-06, AP-214, WAP-8294A2 (для инъекций), ACP-HIP, SUN-11031, пептид YY [3-36] (ожирение, интраназально), FGLL, атацицепт, BR3-Fc, BN-003, BA-058, человеческий паразитовидный гормон 1-34 (назальное введение, остеопороз), F-18-CCRL, AT-1001 (целиакия/диабет), JPD-003, PTH (7-34) крем с липосомами (Novasome), дурамицин (офтальмологический, сухость глаз), CAB-2, СТСЕ-0214, гликопегилированный эритропоэтин, эритропоэтин-Fc, CNTO-528, AMG-114, JR-013, фактор XIII, аминокандин, PN-951, 716155, SUN-E7001, TH-0318, ВАУ-73-7977, тевереликс (немедленного освобождения), EP-51216, гормон роста (с контролируемым высвобождением, Biosphere), OGP-I, сифувиритид, TV-4710, ALG-889, MO-41 259, rhCCIO, F-991, тимопентин (легочные заболевания), r(m)CRP, гепатоселективный инсулин, субалин, белок слияния L 19-IL-2, элафин, NMK-150, ALTU-139, EN-122004, rhTPO, агонисты рецептора тромбopoэтина (тромбоцитопенические расстройства), AL-108, AL-208, антагонисты фактора роста нервов (боль), SLV-317, CGX-1007, INNO-105, терипаратид для орального введения (Eligen), GEM-OSL, AC-162352, PRX-302, вакцина слияния LFn-p24 (Therapore), EP-1043, детская вакцина против S пневмонии, вакцина против малярии, вакцина против Neisseria meningitidis группы B, вакцина против

стрептококка группы В для новорожденных, вакцина против сибирской язвы, вакцина против вируса гепатита С (gpE1+gpE2+MF-59), лекарственные препараты для лечения простого отита, HCV вакцины (коровый антиген+ISCOMATRIX), hPTH (1-34) (трансдермальные, ViaDerm), 768974, SYN-101, PGN-0052, авискумин, BIM-23190, вакцина против туберкулеза, мульти-эпитопный пептид тирозиназы, вакцины против рака, энкастим (enkastim), APC-8024, GI-5005, ACC-001, TTS-CD3, нацеленный на сосуды TNF (твердые опухоли), десмопрессин (буккальный, с контролируемым высвобождением), онерцепт, TP-9201.

В других примерах вариантов SABA сливают с фрагментом, включающим, но не ограничивающимся FGF21 (фактором роста фибробластов 21), GLP-1 (глюкагон-подобным пептидом 1), экзендином 4, инсулином, пептидом рецептора инсулина, GIP (глюкозо-зависимым инсулиотропным полипептидом), адипонектином, IL-1ra (антагонистом рецептора интерлейкина 1), VIP (вазоактивным кишечным пептидом), PACAP (активирующим аденилатциклазу гипофиза полипептидом), лептином, InGaP (связанным с неогенезом островков белком), BMP-9 (костным морфогенетическим белком-9), амилином, PYY₃₋₃₆ (пептидом YY₃₋₃₆), PP (панкреатическим полипептидом), IL-21 (интерлейкином-21), плектатином, PRGN (програнулином), ATSTRIN, IFN (интерфероном), апелином и остеокальцином (OCN).

В других примерах вариантов SABA сливают с одним или более дополнительными доменами ¹⁰Fn3. Например, SABA может быть слит с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными доменами ¹⁰Fn3. Дополнительные домены ¹⁰Fn3 могут связывать одинаковые или разные мишени, отличные от сывороточного альбумина.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-Y, который может быть представлен формулой SABA-X₁-Y или Y-X₁-SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (в том числе с N-концевой и/или C-концевой дополнительными последовательностями), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397), а Y представляет собой терапевтический фрагмент по настоящему документу.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-Y, который может быть представлен формулой SABA-X₁-Cys-X₂-Y или Y-X₁-Cys-X₂-SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (в том числе с N-концевой и/или C-концевой дополнительными последовательностями), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397), Cys представляет собой остаток цистеина, X₂ представляет собой химически синтезированный спейсер (примеры подходящих спейсеров приведены в табл. 1), а Y представляет собой терапевтический фрагмент по настоящему документу. В примерах вариантов химически синтезированный спейсер содержит маленимидный фрагмент, который может использоваться для конъюгации терапевтического фрагмента с C-концевым Cys полипептида SABA или для конъюгации полипептида SABA с C-концевым Cys терапевтического фрагмента по реакции присоединения по Михаюлю, как описано далее.

В других аспектах SABA может быть связан с двумя или более терапевтическими фрагментами. Например, два фрагмента могут быть связаны с SABA в различных ориентациях, например в последовательности от N-конца к C-концу: X-Y-SABA, X-SABA-Y или SABA-X-Y, где X и Y представляют собой два различных терапевтических фрагмента. Два различных терапевтических фрагмента могут быть выбраны из любых фрагментов, описанных в настоящем документе.

1. FGF21.

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) является членом семейства сигнальных белков FGF. Эти белки функционируют, связывая и активируя рецепторы FGF, члены семейства тирозинкиназ клеточной поверхности. FGF21 является нетипичным членом семейства, поскольку он не связывает гепарин, а для проявления активности в качестве ко-рецептора требует наличия трансмембранного белка β-klotho, проходящего через мембрану один раз. Эти рецепторы широко представлены в тканях, но экспрессия β-klotho ограничена определенными тканями (печень, жировая ткань и поджелудочная железа), и именно селективная экспрессия β-klotho в тканях придает специфичность FGF21. Исследования *in vitro* показывают, что FGFR1c (изоформа FGFR1) и FGFR4 являются предпочтительными рецепторами в белой жировой ткани и печени соответственно.

FGF21 функционирует как метаболический регулятор, и дисрегуляция FGF21 может привести к различным расстройствам обмена веществ. FGF21 увеличивает поглощение глюкозы 3T3-L1 адипоцитами и первичными человеческими адипоцитами в культуре, вызывая фосфорилирование ERK и экспрессию GLUT1. В клетках INS-1E и изолированных островках FGF21 вызывает фосфорилирование ERK и АКТ. В линиях клеток печени FGF21 стимулировал типичный ответ FGF (фосфорилирование ERK) и снижал продукцию глюкозы. Как описано здесь ниже, белок слияния SABA-FGF21, описанный здесь, может быть использован для лечения или профилактики различных метаболических заболеваний и расстройств.

В одном аспекте изобретение обеспечивает белок слияния FGF21 со связывающим сывороточный альбумин ¹⁰Fn3 (т.е. SABA) и применению такого белка слияния, называемого здесь в общем белком

слияния FGF21-SABA. Белок слияния FGF21-SABA относится к белкам слияния, имеющим различные ориентации, включая, например, SABA-FGF21, FGF21-SABA, FGF21-SABA-FGF21 и т.д. Некоторые примеры конструкций приведены в табл. 2. Следует понимать, однако, что FGF21 по настоящему документу включает варианты FGF21, его укороченные и любые модифицированные формы, которые сохраняют функциональную активность FGF21. То есть FGF-21 по настоящему документу также включает в себя модифицированные формы, в том числе фрагменты, а также варианты, в которых определенные аминокислоты были удалены или замещены, и модификации, в которых одна или более аминокислот были изменены на модифицированные аминокислоты или не встречающиеся в природе аминокислоты, а также модификации, такие как гликозилирование, при условии, что модифицированные формы сохраняют биологическую активность FGF-21.

Например, полноразмерный FGF21 дикого типа приведен в SEQ ID NO: 117. Все варианты FGF21, представленные в табл. 2, содержат коровую последовательность FGF21, приведенную в SEQ ID NO: 118. Различные N-концевые последовательности, такие как приведенные в любой из SEQ ID NO: 119-124, могут быть добавлены к N-концу коровой последовательности FGF21 (SEQ ID NO: 118) при сохранении функциональной активности. Кроме того, к N-концу могут быть добавлены His6-метки (например, SEQ ID NO: 128-131). В коровой последовательности FGF21 отсутствует С-концевой серин, которые может быть добавлен или не добавлен к С-концу коровой последовательности без ущерба для активности. Кроме того, молекулы слияния FGF21 и SABA могут быть объединены в порядке FGF21-SABA или SABA-FGF21 (включая любые необязательные дополнительные концевые последовательности и линкерные последовательности, как описано в настоящем документе и известно в данной области) без влияния на функциональную активность FGF21 (см., например, пример B6).

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белок слияния SABA-FGF21, в котором FGF21 фрагмент содержит последовательность SEQ ID NO: 117-118 или 125-131, или последовательность по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 117-118 или 125-131. В некоторых вариантах белок слияния SABA-FGF21 включает в себя любую из последовательностей SEQ ID NO: 132-174 или последовательностей, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичных любой из SEQ ID NO: 132-174.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-FGF21, который может быть представлен формулой SABA-X₁-FGF21 или FGF21-X₁-SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или С-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые последовательности SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397) и FGF21 представляет собой пептид FGF21 по настоящему документу.

2. Инсулин.

В другом аспекте настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и инсулина. Инсулин является гормоном, который регулирует энергетический обмен и метаболизм глюкозы в организме. Полипептид секретируется в кровь β-клетками островков поджелудочной железы, где он стимулирует усвоение глюкозы из крови клетками печени, мышц и жировыми клетками, а также способствует гликогенезу и липогенезу. Нарушение любой стадии (стадий) секреции инсулина и/или его активности могут привести к множеству расстройств, в том числе нарушению регуляции поглощения кислорода, адипогенеза, гликогенеза, липогенеза, поглощения глюкозы, синтеза белка, термогенеза и нормальной скорости обмена. Указанные нарушения приводят к заболеваниям и/или расстройствам, которые включают, но не ограничиваются гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, дефицитом инсулина, гипергликемией, гиперлипидемией, гиперкетонемией, сахарным диабетом и диабетической нефропатией. Полипептиды белков слияния SABA и инсулина, описанные здесь, могут быть полезны в лечении пациентов с такими заболеваниями и/или расстройствами.

В примерах вариантов инсулиновые фрагменты, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают естественный инсулин, биосинтетический инсулин, производные и аналоги инсулина. Аналоги инсулина являются аналогами природного белка инсулина, такого как инсулин человека или инсулин животного, в котором по меньшей мере один аминокислотный остаток был заменен, добавлен и/или удален. Такие аминокислоты могут представлять собой синтетические или модифицированные аминокислоты. Производные инсулина являются производными природного инсулина или аналогов инсулина, которые были химически модифицированы, например, добавлением одной или более специфических химических групп к одной или более аминокислотам. Примеры аналогов инсулина описаны в патенте США № 7476652, который включен сюда посредством отсылки в полном объеме.

3. Пептид рецептора инсулина.

В одном аспекте настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и пептида инсулинового рецептора. В некоторых вариантах пептид рецептора инсулина содержит аминокислоты 687-710 рецептора инсулина (KTDSQILKELEESSFRKTFEDYLH; SEQ ID NO: 175). Рецептор инсулина представляет собой тирозинкиназный трансмембранный рецептор, активируемый гормоном инсулином. Активация рецептора инсулина запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге приводит к переносу транспортера глюкозы на поверхности клеток, так что клетки приобретают способность поглощать глю-

козу из крови. Поглощение глюкозы происходит в основном в адипоциты и миоциты. Дисфункция рецептора инсулина связана с нечувствительностью к инсулину или инсулинорезистентностью, что часто приводит к сахарному диабету 2 типа и другим осложнениям, которые возникают вследствие того, что клетки не способны поглотить глюкозу. Другие нарушения, связанные с мутациями в гене рецептора инсулина, включают синдром Донохью и синдром Рабсона-Менденхолла. Таким образом, примеры применения белка слияния SABA с пептидом рецептора инсулина, описанного здесь, могут включать лечение пациентов с расстройствами, такими как сахарный диабет 2 типа или другие расстройства, связанные с недостаточным поглощением глюкозы клетками, синдром Донохью и синдром Рабсона-Менденхолла.

4. BMP-9.

В некоторых аспектах настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и BMP-9. Различные композиции BMP-9 описаны в патентах США № № 5661007 и 6287816, включенных здесь посредством отсылки в полном объеме. Костные морфогенетические белки (BMP) относятся к семейству факторов роста и цитокинов TGF- β . BMP вызывают образование костной и хрящевой ткани и опосредуют морфогенетические изменения во многих других тканях. BMP сигнализация имеет большое значение для эмбрионального развития, а также роста и поддержания постнатальных тканей. Сигнальный путь также связан с различными заболеваниями, начиная от заболеваний позвоночника и рака до рефлюкс-эзофагита, и многими другими.

Было описано более двадцати BMP. Среди этих молекул BMP-9 прежде всего экспрессируется в непаренхимных клетках печени, он вовлечен в пролиферацию и функционирование гепатоцитов, в частности продукцию глюкозы в печени. BMP-9 также играет другие роли в апоптозе раковых клеток, сигнализации в эндотелиальных клетках, остеогенезе, хондрогенезе, когнитивных процессах и многих других процессах. Соответственно полипептиды слияния SABA-BMP-9, описанные здесь, могут быть полезны для лечения различных заболеваний и расстройств, например, для лечения различных типов ран и заболеваний, сопровождающихся дистрофией печени, а также для лечения других заболеваний и/или расстройств, которые включают дефекты кости и/или хряща, пародонтоз и различные виды рака.

5. Амилин.

В некоторых аспектах настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и амилина. Амилин (или амилоидный полипептид островков, IAPP) представляет собой небольшой пептидный гормон из 37 аминокислот, выделяемый β -клетками поджелудочной железы. Амилин выделяется одновременно с инсулином, и, как полагают, играет определенную роль в контроле секреции инсулина, гомеостазе глюкозы, опорожнении желудка и передаче сигналов насыщения в мозг. Амилин образует фибриллы, которые участвуют в апоптозе β -клеток поджелудочной железы. В соответствии с этим фактом, амилин обычно находят в островках поджелудочной железы больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа, инсулиномой или нейроэндокринными опухолями.

Амилин может быть использован в качестве терапевтического агента для пациентов с сахарным диабетом. Получение пептидов амилина описано в патенте США № 5367052, включенном здесь посредством отсылки в полном объеме. Кроме того, в патентах США № № 6610824 и 7271238 (включенных здесь посредством отсылки в полном объеме) описаны аналоги-агонисты амилина, полученные гликозилированием остатков Asp, Ser и/или Thr, которые могут быть использованы для лечения или профилактики гипогликемических состояний. Соответственно полипептиды слияния SABA-амилин, описанные здесь, например, могут быть полезны для лечения пациентов с гипогликемией, ожирением, сахарным диабетом, расстройствами пищевого поведения, инсулинорезистентностью и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Получение белков слияния SABA-амилин описано в примерах.

В одном аспекте изобретение обеспечивает белок слияния амилина со связывающим сывороточный альбумин $^{10}\text{Fn3}$ (т.е. SABA) и применение такого белка слияния, называемого здесь белок слияния SABA-амилин. Белок слияния SABA-амилин относится к белкам слияния, имеющим различные ориентации, включая, например, SABA-амилин и амилин-SABA. В примерах вариантов белок слияния SABA-амилин структурно организован так, что С-конец пептида амилина является свободным, что позволяет амидировать С-конец. Некоторые примеры белков слияния SABA-амилин приведены в табл. 2. Следует понимать, однако, что амилин по настоящему документу включает варианты амилина, его укороченные и любые модифицированные формы, которые сохраняют функциональную активность амилина. То есть амилин по настоящему документу также включает в себя модифицированные формы, в том числе фрагменты, а также варианты, в которых определенные аминокислоты были удалены или замещены, и модифицированные формы, в которых одна или более аминокислот были заменены на модифицированные аминокислоты или неприродные аминокислоты, а также модификации, такие как гликозилирование, при условии, что модифицированные формы сохраняют биологическую активность амилина. Примеры последовательностей амилина представлены в табл. 2, SEQ ID NO: 296-303.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-амилин, где фрагмент амилина включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO: 296-303 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 296-303. В некоторых вариантах белок слияния SABA-амилин включает в себя последовательность любой из SEQ ID

NO: 304-328 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 304-328.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-амилин, который может быть представлен формулой SABA-X₁-амилин, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или С-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397), и амилин представляет собой пептид амилин, как описано в настоящем документе. Предпочтительно пептид амилин амидирован на С-конце. Пептид амилин может дополнительно содержать Cys^{1,7} или Cys^{2,7} дисульфидные связи.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-амилин, который может быть представлен формулой SABA-X₁-Cys-X₂-амилин, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или С-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой необязательный полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397), Cys представляет собой остаток цистеина, X₂ представляет собой химически синтезированный спейсер (примеры подходящих спейсеров приведены в табл. 1) и амилин представляет собой пептид амилин, как описано в настоящем документе. Предпочтительно пептид амилин амидирован на С-конце. Пептид амилин может дополнительно содержать Cys^{1,7} или Cys^{2,7} дисульфидные связи. В примерах вариантов химически синтезированный спейсер содержит малеимидный фрагмент, который может использоваться для конъюгации пептида амилина с С-концевым Cys полипептида SABAA по реакции Микаэля, как описано далее.

6. PYY₃₋₃₆.

В других аспектах настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и PYY. Пептид YY (также известный как PYY, пептид тирозин-тирозин или панкреатический пептид YY) представляет собой 36-аминокислотный белок, секретируемый клетками подвздошной кишки и толстой кишки в ответ на кормление. PYY секретируется в поджелудочной железе и помогает управлять энергетическим гомеостазом за счет ингибирования секреции гормонов поджелудочной железы, таких как, например, инсулин, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови и сигнализации о необходимости снижения питания. Существуют две основные формы PYY: полноразмерная форма (1-36) и усеченная форма (3-36). Наиболее распространенной формой циркулирующего в крови иммунореактивного PYY является PYY₃₋₃₆. PYY₃₋₃₆ имеет более высокую аффинность к рецептору Y2, чем PYY₁₋₃₆. Кроме того PYY₁₋₃₆ имеет такую же высокую активность по отношению к Y2 рецептору, что позволяет предположить, что остатки 4-12 не важны для связывания с этим рецептором (K. McCrea, et al., 2-36[K4.RYYSA(19-23)]PP novel Y5-receptor preferring ligand with strong stimulatory effect on food intake, Regul. Pept 87 1-3 (2000), p. 47-58). Кроме того, были описаны даже более короткие аналоги фрагментов PYY, основанные на структуре PYY (22-36) и (25-36), показывая селективность к Y2 по сравнению с другими рецепторами NPY (Y1, Y4 и Y5); см., например, патенты США №№ 5604203, 6046167, включенные в настоящий документ путем отсылки. PYY пептиды и их функциональные производные, связанные с реакционноспособной группой, описаны в патенте США № 7601691, включенном в настоящий документ путем отсылки.

PYY был вовлечен в ряд физиологических процессов, включая поглощение питательных веществ, пролиферацию клеток, липолиз и вазоконстрикцию. В частности, было показано, что PYY₃₋₃₆ снижал аппетит и потребление пищи у человека (см., например, Batterham et al., Nature 418:656-654, 2002). Таким образом, примеры применения полипептидов слияния SABA-PYY, описанных здесь, могут включать лечение ожирения, диабета, расстройств пищевого поведения, инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний.

В одном аспекте изобретение обеспечивает белок слияния PYY со связывающим сывороточный альбумин ¹⁰Fп3 (т.е. SABA) и применение такого белка слияния, называемого здесь в общем белок слияния SABA-PYY. Белки слияния SABA-PYY относятся к белкам слияния, имеющим различные ориентации, включая, например, ориентации SABA-PYY и PYY-SABA. В примерах вариантов белок слияния SABA-PYY структурно организован так, что С-конец пептида PYY является свободным, что позволяет амидировать С-конец. Некоторые примеры белков слияния SABA-PYY приведены в табл. 2. Следует понимать, однако, что PYY по настоящему документу включает варианты PYY, его укороченные и любые модифицированные формы, которые сохраняют функциональную активность PYY. То есть PYY по настоящему документу также включает в себя модифицированные формы, в том числе фрагменты, а также варианты, в которых определенные аминокислоты были удалены или замещены, и модифицированные формы, в которых одна или более аминокислот были заменены на модифицированные аминокислоты или неприродные аминокислоты, а также модификации, такие как гликозилирование, при условии, что модифицированная форма сохраняет биологическую активность PYY. Примеры последовательностей PYY представлены в табл. 2 как SEQ ID NO: 329-337 и 408-418.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-PYY, где фрагменты PYY включают в себя любую из последовательностей SEQ ID NO: 329-337 или 408-418, или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 329-337 или 408-418, или последовательность, включающую остатки 3-36, 13-36, 21-36, 22-36, 24-36 или 25-

36 любой из SEQ ID NO: 329-333 или 335-337; или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную последовательности, включающей остатки 3-36, 13-36, 21-36, 22-36, 24-36 или 25-36 любой из SEQ ID NO: 329-333 или 335-337, или любую из приведенных выше последовательностей, имеющей замену V31L. В некоторых вариантах белок слияния SABA-PYY включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO: 338-344 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 338-344.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-PYY, который может быть представлен формулой SABA-X₁-PYY, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397), и PYY представляет собой PYY пептид по настоящему документу. Предпочтительно пептид PYY амидирован на C-конце.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-PYY, который может быть представлен формулой SABA-X₁-Cys-X₂-PYY, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой необязательный полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397), Cys представляет собой остаток цистеина, X₂ представляет собой химически синтезированный спейсер (примеры подходящих спейсеров приведены в табл. 1) и PYY представляет собой PYY пептид по настоящему документу. Предпочтительно пептид PYY амидирован на C-конце. В примерах вариантов химически синтезированный спейсер содержит малеимидный фрагмент, который может использоваться для конъюгации пептида PYY с C-концевым Cys полипептида SABAa по реакции Микаэля, как описано далее.

7. Панкреатический полипептид.

В некоторых аспектах настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и панкреатического полипептида. Панкреатический полипептид (PP) является членом семейства гормонов панкреатических полипептидов, которое также включает в себя нейропептид Y (NPY) и пептида YY (PYY). PP представляет собой белок из 36 аминокислот, выделяемый способными к секреции панкреатического полипептида клетками в ответ на еду, физические упражнения и голодание. PP находится в поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте и центральной нервной системе, где он влияет на сокращение желчного пузыря, секрецию поджелудочной железы, моторику кишечника, а также метаболические функции, такие как гликогенолиз и снижения уровня жирных кислот. PP также участвует в поглощении питательных веществ, энергетический обмен, и экспрессии гипоталамических пептидов и грелина желудка. Кроме того, уровень PP снижается в условиях, связанных с повышенным потреблением пищи. PP также может быть вовлечены в процесс образования опухолей, такие как редкие злокачественные опухоли из клеток, секретирующих панкреатический пептид. PP можно вводить пациентам, например, для снижения продукции глюкозы печенью (патент США № 5830434). Примеры применения белков слияния SABA-PP, описанных здесь, могут включать лечение ожирения, сахарного диабета, расстройств пищевого поведения, инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний.

В одном аспекте изобретение обеспечивает белок слияния PP со связывающим сывороточный альбумин ¹⁰F_n3 (т.е. SABA) и применение такого белка слияния, называемого здесь белок слияния SABA-PP. Белок слияния SABA-PP относится к белкам слияния, имеющим различные ориентации, включая, например, SABA-PP и PP-SABA. В примерах вариантов белок слияния SABA-PP структурно организован так, что C-конец пептида PP является свободным, что позволяет амидировать C-конец. Некоторые примеры белков слияния SABA-PP приведены в табл. 2. Следует понимать, однако, что PP по настоящему документу включает варианты PP, его укороченные и любые модифицированные формы, которые сохраняют функциональную активность PP. То есть PP по настоящему документу также включает в себя модифицированные формы, в том числе фрагменты, а также варианты, в которых определенные аминокислоты были удалены или замещены, и модифицированные формы, в которых одна или более аминокислот были заменены на модифицированные аминокислоты или не природные аминокислоты, а также модификации, такие как гликозилирование, при условии, что модифицированная форма сохраняет биологическую активность PP. Примеры последовательностей PP представлены в табл. 2 как SEQ ID NO: 345-357.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-PP, где фрагменты PP включают в себя любую из последовательностей SEQ ID NO: 345-357 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 345-357. В некоторых вариантах белок слияния SABA-PP включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO: 358-364 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 358-364.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-PP, который может быть представлен формулой SABA-X₁-PP, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID

NO: 65-88, 216-221 или 397), и PP представляет собой PP пептид по настоящему документу. Предпочтительно пептид PP амидирован на С-конце.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-PP, который может быть представлен формулой SABA-X₁-Cys-X₂-PP, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или С-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой необязательный полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397), Cys представляет собой остаток цистеина, X₂ представляет собой химически синтезированный спейсер (примеры подходящих спейсеров приведены в табл. 1) и PP представляет собой PP пептид по настоящему документу. Предпочтительно пептид PP амидирован на С-конце. В примерах вариантов химически синтезированный спейсер содержит малеимидный фрагмент, который может использоваться для конъюгации пептида PP с С-концевым Cys полипептида SABAa по реакции Микаэля, как описано далее.

8. Интерлейкин 21 (IL-21).

В другом аспекте настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и IL-21. IL-21 представляет собой цитокин типа I, который имеет общую рецепторную γ -цепь с IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 и IL-15. IL-21 экспрессируется в активированных человеческих CD4⁺ Т-клетках, его количество увеличено в Th2 и Th17 субпопуляциях Т-хелперов, Т-клетках фолликулов и NK Т-клетках. Цитокины играют важную роль в регуляции функций всех этих типов клеток. В-клетки также регулируются IL-21. У мышей и у человека в зависимости от взаимодействия с костимулирующими сигналами и от стадии развития В-клетки IL-21 может вызывать пролиферацию, дифференцировку в Ig-продуцирующие плазматические клетки или апоптоз. Отдельно и в комбинации с цитокинами Th клеток IL-21 может регулировать переключение классов иммуноглобулинов IgG, IgA или IgE, что указывает на его важную роль в регулировании эффекторных функций В-клеток. Таким образом, через множество эффектов, оказываемых IL-21 на клетки иммунной системы, он играет важную роль во многих аспектах нормального иммунного ответа.

Как регулятор иммунной системы, IL-21 может быть применен в качестве иммуностимулятора для лечения рака, либо самостоятельно, либо в комбинации с другими методами лечения, среди прочих применений его можно использовать в качестве дополнения к иммунотерапии и в качестве противовирусной терапии, где требуется активация иммунной системы. Конкретные виды рака, которые подвергались лечению как клинически, так и доклинически, представляли собой метастатическую меланому, рак почки, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, молочной железы, глиомы, плоскоклеточный рак головы и шеи и глиомы (для обзора см. Sondergaard and Skak, Tissue Antigens, 74(6): 467-479, 2009). Кроме того, увеличение уровня IL-21 было связано с различными человеческими опосредованными Т-клетками и связанными с Т-клетками воспалительными патологиями, включая болезнь Крона (CD), неспецифический язвенный колит, основные формы воспалительных заболеваний кишечника (IBD), связанные с *Helicobacter pylori* гастриты, целиакия, атопический дерматит (AD), системная красная волчанка, ревматоидный артрит и псориаз (для обзора см. Monteleone et al, Trends Pharmacol Sci, 30(8), 441-7, 2009). Примеры белков IL-21 описаны в патентах США №№ 6307024 и 7473765, которые включены в настоящий документ посредством отсылки.

Примеры применения полипептидов слияния SABA-IL21, описанных в настоящем документе, включают лечение некоторых видов рака, вирусных заболеваний, а также различных опосредованных Т-клетками и связанных с Т-клетками воспалительных заболеваний, таких как болезнь Крона (CD), неспецифический язвенный колит, основные формы воспалительных заболеваний кишечника (IBD), связанные с *Helicobacter pylori* гастриты, целиакия, атопический дерматит (AD), системная красная волчанка, ревматоидный артрит и псориаз.

В одном аспекте изобретение обеспечивает белок слияния IL-21 со связывающим сывороточный альбумин ¹⁰Fn3 (т.е. SABA) и применение такого белка слияния, называемого здесь белок слияния SABA-IL-21. Белок слияния SABA-IL-21 относится к белкам слияния, имеющим различные ориентации, включая, например, SABA-IL-21 и IL-21-SABA. В примерах вариантов белок слияния SABA-IL-21 структурно организован так, что С-конец пептида IL-21 является свободным, что позволяет амидировать С-конец. Некоторые примеры белков слияния SABA-IL-21 приведены в табл. 2. Следует понимать, однако, что IL-21 по настоящему документу включает варианты IL-21, его укороченные и любые модифицированные формы, которые сохраняют функциональную активность IL-21. То есть IL-21 по настоящему документу также включает в себя модифицированные формы, в том числе фрагменты, а также варианты, в которых определенные аминокислоты были удалены или замещены, и модифицированные формы, в которых одна или более аминокислот были заменены на модифицированные аминокислоты или неприродные аминокислоты, а также модификации, такие как гликозилирование, при условии, что модифицированная форма сохраняет биологическую активность IL-21. Примеры последовательностей IL-21 представлены в табл. 2 как SEQ ID NO: 286-287.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-IL21, где фрагменты IL21 включают в себя любую из последовательностей SEQ ID NO: 286-287 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 286-287. В некоторых вариантах белок слияния SABA-IL21 включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO:

290-295 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 290-295.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-IL21, который может быть представлен формулой SABA-X₁-IL21 или IL21-X₁-SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397), и IL21 представляет собой IL21 пептид по настоящему документу.

9. Глюкагон-подобный пептид 1 (GLP-1)/экзендин-4.

В другом аспекте настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и GLP-1. Глюкагон-подобный пептид 1 (GLP-1) представляет собой пептид из 30 или 31 аминокислот (SEQ ID NO: 226 и 227), секретируемый энтероэндокринными L клетками в ответ на потребление пищи. Этот гормон может действовать через множество механизмов, модулируя при этом гомеостаз глюкозы и оказывая антидиабетический эффект. Сигнализация GLP-1 повышает глюкозозависимую секрецию инсулина, глюкозозависимо подавляет секрецию глюкагона, задерживает опорожнение желудка, приводит к снижению потребления пищи и массы тела, а также приводит к увеличению бета-клеточной массы на животных моделях.

Терапевтическая полезность нативного GLP-1 ограничена, поскольку его время полувыведения *in vivo* составляет менее 2 мин из-за его быстрой деградации под действием распространенной протеазы, дипептидилпептидазы IV (DPP-IV). Поскольку DPP-IV преимущественно расщепляет аминоконцевые дипептиды с аланином или пролином во второй позиции, одной из стратегий увеличения времени полувыведения является изменение второй аминокислоты (позиция 8) в активной GLP-1, так что пептид больше не представляет собой субстрат DPP-IV. Для получения устойчивых к DPP-IV аналогов GLP-1 аланин в положении 8 можно заменить на широкий спектр природных (или неприродных) аминокислот, в том числе на глицин, серин, треонин или валин. Тем не менее, устойчивые к DPP-IV аналоги GLP-1 обладают еще сравнительно малым фармакокинетическим временем полувыведения, поскольку они удаляются через почечный клиренс. Например, мощный и устойчивый к DPP-IV агонист рецептора GLP-1, синтетический экзендин-4 (SEQ ID NO: 228; активный фармацевтический ингредиент в препарате Багетта (Byetta)) вследствие быстрого клиренса в почках необходимо вводить больным сахарным диабетом два раза в день.

Другой подход для получения агонистов рецепторов GLP-1 длительного действия состоит в том, чтобы экспрессировать устойчивый к DPP-IV аналог GLP-1 в той же открытой рамке считывания, что и долгоживущий белок, такой как альбумин или трансферрин. Один из таких белков слияния, албиглутид, представляющий собой устойчивый к DPP-IV аналог GLP-1, слитый с человеческим сывороточным альбумином, в настоящее время проходит фазу III клинических испытаний. Во всех описанных случаях активный белок слияния нес устойчивый к DPP-IV агонист рецептора GLP-1 на аминоконце, C-концевые белки слияния являются значительно менее активными.

В примерах вариантов гибридный белок SABA-GLP-1 содержит в направлении от N-конца к C-концу: устойчивый к DPP-IV агонист рецептора GLP-1 (возможно, включающий последовательности на основе GLP-1 или экзендина-4), линкер и SABA.

Примеры применения полипептидов слияния SABA-GLP-1 и SABA-экзендин включают лечение диабета, ожирения, синдрома раздраженного кишечника и других состояний, которые могут быть улучшены от снижения уровня глюкозы в плазме крови, подавления моторики желудка и/или перистальтики кишечника и подавления опорожнения желудка и/или кишечника или приема подавления желания приема пищи.

В одном аспекте изобретение обеспечивает белок слияния GLP-1 или экзендина со связывающим сывороточный альбумин ¹⁰Fn3 (т.е. SABA) и применение такого белка слияния, называемого здесь белок слияния SABA-GLP-1 и SABA-экзендин. Белок слияния SABA-GLP-1 или SABA-экзендин относится к белкам слияния, имеющим различные ориентации, включая, например, SABA-GLP-1, GLP-1-SABA, SABA-экзендин и экзендин-SABA. Некоторые примеры белков слияния SABA-GLP-1 и SABA-экзендин приведены в табл. 2. Следует понимать, однако, что GLP-1 и экзендин по настоящему документу включают варианты GLP-1 и экзендина, их укороченные и любые модифицированные формы, которые сохраняют функциональную активность GLP-1 и экзендина. То есть GLP-1 и экзендин по настоящему документу также включают в себя модифицированные формы, в том числе фрагменты, а также варианты, в которых определенные аминокислоты были удалены или замещены, и модифицированные формы, в которых одна или более аминокислот были заменены на модифицированные аминокислоты или неприродные аминокислоты, а также модификации, такие как гликозилирование, при условии, что модифицированная форма сохраняет биологическую активность GLP-1 или экзендина. Примеры последовательностей GLP-1 представлены в табл. 2 как SEQ ID NO: 226-227 и пример последовательности экзендина представлен в табл. 2 как SEQ ID NO: 228.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-GLP-1, где фрагменты GLP-1 включают в себя любую из последовательностей SEQ ID NO: 226-227 или последовательность, по

меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 226-227. В некоторых вариантах белок слияния SABA-GLP-1 включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO: 229-232 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 229-232.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-GLP-1, который может быть представлен формулой SABA-X₁-GLP-1 или GLP-1-X₁-SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397) и GLP-1 представляет собой GLP-1 пептид по настоящему документу.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-экзендин, где фрагменты экзендина включают в себя любую из последовательностей SEQ ID NO: 228 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную SEQ ID NO: 228. В некоторых вариантах белок слияния SABA-экзендин включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO: 233-236 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 233-236.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-экзендин, который может быть представлен формулой SABA-X₁-экзендин или экзендин-X₁-SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397) и экзендин представляет собой пептид экзендин по настоящему документу.

10. Плектазин.

В другом аспекте настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и плектазина. Плектазин представляет собой новый бактерицидный антимикробный пептид, выделенный из гриба, сапрофитного аскомицета *Pseudoplectania nigrella*. In vitro, плектазин может убивать *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, в том числе многочисленные штаммы, устойчивые к обычным антибиотикам, действуя быстро и сравнимо по активности с ванкомицином и пенициллином, но без цитотоксического эффекта на клетки млекопитающих, in vivo плектазин также показывает крайне низкую токсичность на мышцах и может вылечивать перитонит и пневмонию, вызванные *S. pneumoniae*, так же эффективно, как ванкомицин и пенициллин; см., например, Mygind P.H., et al., Plectasin is peptide antibiotic with therapeutic potential from saprophytic fungus, *Nature* 437:975-980 (2005); Brinch K.S., et al., Plectasin shows intracellular activity against *Staphylococcus aureus* in human THP-1 monocytes and in the mouse peritonitis model, *Antimicrob Agents Chemother* 53:4801-4808 (2009); Hara S., et al., Plectasin has antibacterial activity and no effect on cell viability or IL-8 production, *Biochem Biophys Res Commun* 374:709-713 (2008); Ostergaard C., et al., High cerebrospinal fluid (CSF) penetration and potent bactericidal activity in CSF of NZ2114, novel plectasin variant, during experimental pneumococcal meningitis, *Antimicrob Agents Chemother* 53:1581-1585 (2009). Учитывая эти характеристики, плектазин является привлекательным кандидатом на роль перспективного антибиотика; см., например, Xiao-Lan J., et al., High-Level Expression of the Antimicrobial Peptide Plectasin in *Escherichia coli*, *Curr Microbiol* 61:197-202 (2010). Соответственно белок слияния SABA-плектазин, описанный здесь, может быть использован в качестве антибактериального агента.

В одном аспекте изобретение обеспечивает белок слияния плектазина со связывающим сывороточный альбумин ¹⁰F_n3 (т.е. SABA) и применение такого белка слияния, называемого здесь белок слияния SABA-плектазин. Белок слияния SABA-плектазин относятся к белкам слияния, имеющим различные ориентации, включая, например, SABA-плектазин и плектазин-SABA. Некоторые примеры белков слияния SABA-плектазин приведены в табл. 2. Следует понимать, однако, что плектазин по настоящему документу включает варианты плектазина, его укороченные и любые модифицированные формы, которые сохраняют функциональную активность плектазина. То есть плектазин по настоящему документу также включает в себя модифицированные формы, в том числе фрагменты, а также варианты, в которых определенные аминокислоты были удалены или замещены, и модифицированные формы, в которых одна или более аминокислот были заменены на модифицированные аминокислоты или неприродные аминокислоты, а также модификации, такие как гликозилирование, при условии, что модифицированная форма сохраняет биологическую активность плектазина. Пример последовательности плектазина представлен в табл. 2 как SEQ ID NO: 237.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-плектазин, где фрагменты плектазина включают в себя последовательность SEQ ID NO: 237 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную SEQ ID NO: 237. В некоторых вариантах белок слияния SABA-плектазин включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO: 238-239 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 238-239.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-плектазин, который может быть представлен формулой SABA-X₁-плектазин или плектазин-X₁-SABA, где SABA представляет собой

полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X_1 представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397) и плектазин представляет собой пептид плектазин по настоящему документу.

11. Програнулин (PRGN) и атстррин (atsttrin).

В другом аспекте настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и програнулина или молекулы слияния SABA и атстррин. Програнулин и атстррин, искусственный белок, содержащий 3 фрагмента из програнулина, являются молекулами, связывающими рецептор фактора некроза опухоли (TNF), которые противодействуют сигнализации TNF. Програнулин и атстррин предотвращают воспаление в модели артрита на мышах; см., например, Tang, W. et. al., The Growth Factor Progranulin Binds to TNF Receptors and Is Therapeutic Against Inflammatory Arthritis in Mice, Science, ScienceExpress, March 10, 2011, Supplementary Material. Белок слияния SABA с любым из указанных белков может быть потенциальным терапевтическим агентом для $TNF\alpha$ -опосредованных заболеваний.

В одном аспекте изобретение обеспечивает белок слияния програнулина или атстрина со связывающим сывороточный альбумин $^{10}F_n3$ (т.е. SABA) и применение такого белка слияния, называемого здесь белок слияния SABA-PRGN и SABA-атстрин. Белок слияния SABA-PRGN или SABA-атстрин относится к белкам слияния, имеющим различные ориентации, включая, например, SABA-PRGN, PRGN-SABA, SABA-атстрин и атстрин-SABA. Некоторые примеры белков слияния SABA-PRGN и SABA-атстрин приведены в табл. 2. Следует понимать, однако, что програнулин и атстрин по настоящему документу включают варианты програнулина и атстрина, их укороченные и любые модифицированные формы, которые сохраняют функциональную активность програнулина и атстрина. То есть програнулин и атстрин по настоящему документу также включают в себя модифицированные формы, в том числе фрагменты, а также варианты, в которых определенные аминокислоты были удалены или замещены, и модифицированные формы, в которых одна или более аминокислот были заменены на модифицированные аминокислоты или неприродные аминокислоты, а также модификации, такие как гликозилирование, при условии, что модифицированная форма сохраняет биологическую активность програнулина или атстрина. Примеры последовательностей програнулина представлены в табл. 2 как SEQ ID NO: 240-241 и пример последовательности атстрина представлен в табл. 2 как SEQ ID NO: 242.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-PRGN, где фрагменты PRGN включают в себя любую из последовательностей SEQ ID NO: 240-241 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 240-241. В некоторых вариантах белок слияния SABA-PRGN включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO: 243-246 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 243-246.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-PRGN, который может быть представлен формулой SABA- X_1 -PRGN или PRGN- X_1 -SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X_1 представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397) и PRGN представляет собой пептид програнулин по настоящему документу.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-атстрин, где фрагменты атстрина включают в себя последовательность SEQ ID NO: 242 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную SEQ ID NO: 242. В некоторых вариантах белок слияния SABA-атстрин включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO: 247-250 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 247-250.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-атстрин, который может быть представлен формулой SABA- X_1 -атстрин или атстрин- X_1 -SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X_1 представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397) и атстрин представляет собой пептид атстрин по настоящему документу.

12. Остеокальцин (OCN).

В некоторых аспектах настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и остеокальцина. Остеокальцин (OCN, также известный как костный Gla белок или BGP) представляет собой белок из 49 аминокислот, производимый остеобластами и секретируемый в кровь и костный матрикс. Уровни OCN в плазме изменяются под действием биологической регуляции, в том числе, в суточном ритме, в зависимости от сезона, пола, возраста и менструального цикла. OCN существует в карбоксилированной, некарбоксилированной и недокарбоксилированной формах, некарбоксилированная и недокарбоксилированная формы участвуют в регуляции энергетического метаболизма путем стимулирования секреции инсулина, пролиферации β -клеток поджелудочной железы и увеличения чувствительности к инсулину,

которое частично опосредовано через адипонектин. Инсулин способствует перестройке костной ткани, и его сигнализация в остеобластах увеличивает высвобождение некарбоксилированного и/или недокарбоксилированного OCN в кровоток, что, в свою очередь улучшает потребление глюкозы. Соответственно полипептиды слияния SABA-OCN, описанные здесь, могут использоваться для лечения расстройств, связанных с инсулином, в том числе нарушений регуляции потребления кислорода, адипогенеза, гликогенеза, липогенеза, поглощения глюкозы, синтеза белка, термогенеза и поддержания базальной скорости метаболизма. Указанные нарушения приводят к заболеваниям и/или расстройствам, которые включают, но не ограничиваются гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, дефицитом инсулина, гипергликемией, гиперлипидемией, гиперкетонемией, сахарным диабетом и диабетической нефропатией.

В одном аспекте изобретение обеспечивает белок слияния OCN со связывающим сывороточный альбумин ¹⁰Fn3 (т.е. SABA) и применение такого белка слияния, называемого здесь белок слияния SABA-OCN. Белок слияния SABA-OCN относится к белкам слияния, имеющим различные ориентации, включая, например, SABA-OCN и OCN-SABA. Некоторые примеры белков слияния SABA-OCN приведены в табл. 2. Следует понимать, однако, что OCN по настоящему документу включает варианты OCN, его укороченные и любые модифицированные формы, которые сохраняют функциональную активность OCN. То есть OCN по настоящему документу также включает в себя модифицированные формы, в том числе фрагменты, а также варианты, в которых определенные аминокислоты были удалены или замещены, и модифицированные формы, в которых одна или более аминокислот были заменены на модифицированные аминокислоты или неприродные аминокислоты, а также модификации, такие как гликозилирование, при условии, что модифицированная форма сохраняет биологическую активность OCN. Примеры последовательностей OCN представлены в табл. 2 как SEQ ID NO: 365-378.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-OCN, где фрагменты OCN включают в себя любую из последовательностей SEQ ID NO: 365-378 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 365-378. В некоторых вариантах белок слияния SABA-OCN включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO: 379-396 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 379-396.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-OCN, который может быть представлен формулой SABA-X₁-OCN или OCN-X₁-SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397) и OCN представляет собой OCN пептид по настоящему документу. Предпочтительно пептид OCN амидирован на C-конце.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-OCN, который может быть представлен формулой SABA-X₁-Cys-X₂-OCN или OCN-X₁-Cys-X₂-SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой необязательный полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397), Cys представляет собой остаток цистеина, X₂ представляет собой химически синтезированный спейсер (примеры подходящих спейсеров приведены в табл. 1) и OCN представляет собой OCN пептид по настоящему документу. В примерах вариантов химически синтезированный спейсер содержит малеимидный фрагмент, который может использоваться для конъюгации пептида OCN с C-концевым Cys полипептида SABAA по реакции Микаэля, как описано далее.

13. Интерферон лямбда (IFN λ).

В другом аспекте настоящее изобретение описывает молекулы слияния SABA и интерферона лямбда (IFNλ). Человеческие интерфероны (IFN) делят на три основных типа: тип I, тип II и тип III. IFN типа I экспрессируется в качестве первой линии защиты против вирусных инфекций. Основная роль IFN типа I заключается в ограничении распространения вируса в первые дни вирусной инфекции, что обеспечивает достаточное время для получения сильного иммунного ответа против инфекции. Интерфероны типа II и типа III проявляют некоторые противовирусные свойства интерферонов I типа.

IFNλ, относится к интерферонам типа III. У человека в геноме закодировано три типа молекул IFNλ: IFNλ1 (IL-29), IFNλ2 (IL-28A) и IFNλ3 (IL-28B). Как описано в патенте США 7135170, IL-28 и IL-29 полезны для лечения вирусной инфекции гепатита. Что важно отметить, было показано, что IL-28 и IL-29 обладают противовирусной активностью без некоторых токсических эффектов, связанных с применением других ранее известных IFN. Один из видов токсичности, связанных с терапией IFN I типа, представляет собой миелосупрессию. Указанный эффект обусловлен связанным с введением IFN типа I подавлением клеток-предшественников костного мозга. Так как IL-29 существенно не подавляет размножение клеток костного мозга или пролиферацию В-клеток, что наблюдается при лечении IFN типа I, IL-29 будет обладать меньшей токсичностью при терапии. Аналогичные результаты можно было бы ожидать с IL-28A и IL-28B.

Таким образом, примеры применения полипептидов слияния SABA-IFNλ, описанных здесь, вклю-

чают лечение субъекта с вирусной инфекцией, включая, например, такие вирусные инфекции как гепатит А, гепатит В, гепатит С и гепатит D. Полипептиды слияния SABA-IFN λ , описанные здесь, могут также быть использованы в качестве противовирусных агентов для лечения вирусных инфекций, связанных с респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом герпеса, вирусом Эпштейна-Барра, вирусом гриппа, аденовирусом, вирусом парагриппа, риновирусом, вирусом Коксаки, вирусом коревой оспы, вирусом западного Нила, вирусом денге, венесуэльским энцефалитом лошадей, вирусом пичинде и вирусом полиомиелита. Полипептиды слияния SABA-IFN λ , описанные здесь, могут быть использованы для лечения субъектов, имеющих хроническую или острую вирусную инфекцию.

В некоторых вариантах белки слияния SABA-IFN λ , описанные здесь, могут иметь преимущества по сравнению с полипептидами IFN λ , слитыми с другими фармакокинетическими фрагментами, такими как, например, PEG. В частности, белки слияния SABA-IFN λ , описанные здесь, могут обеспечить значительное улучшение времени полувыведения молекул IFN λ в сыворотке крови по сравнению с конъюгатами ПЭГ-IFN λ . Такое увеличение времени полувыведения может обеспечить режим дозирования с пониженной частотой введения, например использование молекулы слияния SABA-IFN λ может обеспечить возможность введения один раз в месяц по сравнению с более частыми инъекциями, например инъекциями один раз в неделю, при использовании других препаратов IFN λ , таких как конъюгатов ПЭГ-IFN λ .

В одном аспекте изобретение обеспечивает белок слияния IFN λ со связывающим сывороточный альбумин $^{10}\text{Fn3}$ (т.е. SABA) и применение такого белка слияния, называемого здесь белок слияния SABA-IFN λ . Белок слияния SABA-IFN λ относится к белкам слияния, имеющим различные ориентации, включая, например, SABA-IFN λ и IFN λ -SABA. Некоторые примеры белков слияния SABA-IFN λ приведены в табл. 2. Следует понимать, однако, что IFN λ по настоящему документу включает варианты IFN λ , его укороченные и любые модифицированные формы, которые сохраняют функциональную активность IFN λ . То есть IFN λ по настоящему документу также включает в себя модифицированные формы, в том числе фрагменты, а также варианты, в которых определенные аминокислоты были удалены или замещены, и модифицированные формы, в которых одна или более аминокислот были заменены на модифицированные аминокислоты или неприродные аминокислоты, а также модификации, такие как гликозилирование, при условии, что модифицированная форма сохраняет биологическую активность IFN λ . Примеры последовательности IFN λ представлены в табл. 2 как SEQ ID NO: 251-257.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-IFN λ , где фрагменты IFN λ включают в себя любую из последовательностей SEQ ID NO: 251-257 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 251-257. В некоторых вариантах белок слияния SABA-IFN λ включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO: 258-285 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 258-285.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-IFN λ , который может быть представлен формулой SABA-X₁-IFN λ или IFN λ -X₁-SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397) и IFN λ представляет собой пептид IFN λ по настоящему документу.

14. Апельин.

В другом аспекте изобретение обеспечивает молекулы слияния SABA и апеллина. Апельин представляет собой эндогенный лиганд для связанного с G-белком рецептора APJ. Ген апеллина кодирует препробелок из 77 аминокислот, который расщепляется на более короткие активные фрагменты. Полноразмерный зрелый пептид представляет собой апеллин-36, но апеллин-17 и апеллин-13 также являются активными (M. Kleinz, et al., Pharmacol. Ther. 107:198-211 (2005)). Апельин широко экспрессируется в центральной нервной системе и периферических тканях, экспрессирующие его клетки включают эндотелиальные клетки и адипоциты (см. выше). Было показано, что апеллин приводит к расширению сосудов и улучшает гемодинамику и сердечный профиль пациентов с сердечной недостаточностью, а также предотвращает атеросклероз на доклинических моделях (A.G. Japp, et al., Circ. 121: 1818-1827 (2010) и H.Y. Chun, et al., J. Clin. Invest. 118: 3343-3354 (2008)). Кроме того, введение апеллина связано с улучшением чувствительности к инсулину на доклинических моделях диабета (C. Dray, et al., Cell Metabolism 8: 437-445 (2008)). Таким образом, примеры применения полипептидов слияния SABA-апельин, описанных в настоящем документе, могут включать лечение сахарного диабета, ожирения, расстройств пищевого поведения, инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний (например, сердечной недостаточности, атеросклероза, гипертензии).

В одном аспекте изобретение обеспечивает белок слияния апеллина со связывающим сывороточный альбумин $^{10}\text{Fn3}$ (т.е. SABA) и применение такого белка слияния, называемого здесь белок слияния SABA-апельин. Белок слияния SABA-апельин относится к белкам слияния, имеющим различные ориентации, включая, например, SABA-апельин и апеллин-SABA. Некоторые примеры белков слияния SABA-

апелин приведены в табл. 2. Следует понимать, однако, что апеллин по настоящему документу включает варианты апеллин, его укороченные и любые модифицированные формы, которые сохраняют функциональную активность апеллин. То есть апеллин по настоящему документу также включает в себя модифицированные формы, в том числе фрагменты, а также варианты, в которых определенные аминокислоты были удалены или замещены, и модифицированные формы, в которых одна или более аминокислот были заменены на модифицированные аминокислоты или неприродные аминокислоты, а также модификации, такие как гликозилирование, при условии, что модифицированная форма сохраняет биологическую активность апеллина. Примеры последовательностей апеллина представлены в табл. 2 как SEQ ID NO: 419-423.

В примерах вариантов изобретение обеспечивает белки слияния SABA-апелин, где фрагменты апеллина включают в себя любую из последовательностей SEQ ID NO: 419-423 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 419-423. В некоторых вариантах белок слияния SABA-апелин включает в себя последовательность любой из SEQ ID NO: 424-430 или последовательность, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 424-430.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает белок слияния SABA-апелин, который может быть представлен формулой SABA-X₁-апелин или апеллин-X₁-SABA, где SABA представляет собой полипептид SABA по настоящему документу (включая N-концевые и/или C-концевые дополнительные последовательности), X₁ представляет собой полипептидный линкер (подходящие линкеры включают в себя, например, любые из SEQ ID NO: 65-88, 216-221 или 397) и апеллин представляет собой пептид апеллин по настоящему документу.

15. Другие аднектины (Adnectins™).

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает белок слияния SABA с доменом ¹⁰F_n3, который связывает молекулу-мишень, отличную от сывороточного альбумина (например, HSA), что приводит к димерной молекуле Adnectin™ конфигурации SABA-¹⁰F_n3 или ¹⁰F_n3-SABA. В других аспектах изобретение обеспечивает белок слияния SABA с двумя или более доменами ¹⁰F_n3, что приводит к образованию мультимера. Например, в одном варианте изобретение обеспечивает SABA, слитый с двумя доменами ¹⁰F_n3, ¹⁰F_n3a и ¹⁰F_n3b, где каждый из ¹⁰F_n3a и ¹⁰F_n3b связывает другую молекулу-мишень, и ни один из них не связывает сывороточный альбумин (например, HSA). Конфигурация, полученная триммера Adnectin™, может быть SABA-¹⁰F_n3a-¹⁰F_n3b, ¹⁰F_n3a-SABA-¹⁰F_n3b или ¹⁰F_n3a-¹⁰F_n3b-SABA.

В примерах вариантов SABA сливают с доменом ¹⁰F_n3, содержащим любую из SEQ ID NO: 1-3, или последовательность, по меньшей мере на 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98 или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-3, где петли BC, DE и FG были изменены по сравнению с последовательностями петель BC, DE и FG дикого типа соответственно и домен ¹⁰F_n3 связывает мишень (отличную от интегрина) с K_D менее 500 мкМ. Домен ¹⁰F_n3 может содержать дополнительную N-концевую и/или C-концевую последовательность, как описано здесь. В некоторых вариантах домен ¹⁰F_n3 связывает мишень, которая представляет собой терапевтический фрагмент по настоящему документу. В примерах вариантов белок слияния содержит один дополнительный домен ¹⁰F_n3, где домен ¹⁰F_n3 связывает VEGFR2 TNFα, IGF1R или EGFR. В примерах вариантов белок слияния включает два дополнительных домена ¹⁰F_n3, где домены ¹⁰F_n3 связывают VEGFR2 и IGF1R или EGFR и IGF1R.

Конъюгация/линкеры.

Белки слияния с SABA могут быть связаны ковалентно или нековалентно. В некоторых вариантах связывающий сывороточный альбумин ¹⁰F_n3 может быть напрямую или не напрямую связан с гетерологичной молекулой через полипептидный линкер. Подходящие для присоединения SABA к интересующему белку линкеры представляют собой линкеры, которые позволяют отдельным доменам сворачиваться независимо друг от друга, образуя трехмерную структуру, которая не нарушает функциональности каждого из белков, входящего в гибридный белок. Примеры линкеров представлены в табл. 2 как SEQ ID NO: 65-88, 216-221 и 397.

В настоящем документе предусмотрен ряд подходящих линкеров, в том числе линкеры на основе глицина-серина, линкеры на основе глицина-пролина, а также линкер, имеющий аминокислотную последовательность PSTSTST (SEQ ID NO: 85). В некоторых вариантах линкер представляет собой линкер на основе глицина-серина. Эти линкеры включают остатки глицина и серина и могут иметь в длину 8-50, 10-30 и 10-20 аминокислот. Примеры включают в себя линкеры, имеющие аминокислотную последовательность (GS)₇ (SEQ ID NO: 72), G(GS)₆ (SEQ ID NO: 67) и G(GS)₇G (SEQ ID NO: 69). Другие линкеры содержат глутаминовую кислоту и включают в себя, например, (GSE)₅ (SEQ ID NO: 74) и GGSE GGSE (SEQ ID NO: 78). Другие примеры глицин-сериновых линкеров включают в себя (GS)₄ (SEQ ID NO: 71), (GGGGGS)₇ (SEQ ID NO: 80), (GGGGGS)₅ (SEQ ID NO: 81) и (GGGGGS)₃G (SEQ ID NO: 82). В некоторых вариантах линкер представляет собой линкер на основе глицина-пролина. Указанные линкеры включают остатки глицина и пролина и могут иметь в длину 3-30, 10-30, 3-20 аминокислот. Примеры включают в себя линкеры, имеющие аминокислотную последовательность (GP)₃G (SEQ ID NO: 83), (GP)₅G (SEQ ID NO: 84) и GPG В других вариантах линкер может представлять собой линкер на основе пролина-аланина,

имеющий от 3 до 30, от 10 до 30, от 3 до 20 аминокислот в длину. Примеры линкеров на основе пролина и аланина включают в себя, например, (PA)₃ (SEQ ID NO: 86), (PA)₆ (SEQ ID NO: 87) и (PA)₉ (SEQ ID NO: 88). Предполагается, что оптимальная длина и аминокислотный состав линкера могут быть определены экспериментальным путем с помощью методов, хорошо известных в данной области.

В некоторых вариантах белок слияния, описанный здесь, связан с SABA через полипептидный линкер, имеющий сайт узнавания протеазы, который расщепляется протеазой в крови или ткани-мишени. Такие варианты могут быть использованы, чтобы освободить терапевтический белок для лучшей доставки или улучшения терапевтических свойств или более эффективной продукции.

Дополнительные линкеры или спейсеры могут быть добавлены на С-конец домена Fn3 между доменом Fn3 и полипептидным линкером. Дополнительные линкеры или спейсеры могут быть добавлены на N-конец домена Fn3 между доменом Fn3 и полипептидным линкером.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический фрагмент может быть напрямую или не напрямую связан с SABA с помощью полимерного линкера. Полимерные линкеры могут быть использованы для оптимального изменения расстояния между каждым компонентом белка слияния для создания гибридного белка с одной или более из следующих характеристик: 1) уменьшенным или увеличенным стерическим затруднением связывания одного или более доменов белка при связывании с интересующим белком, 2) повышенной стабильностью или растворимостью, 3) сниженной агрегацией и 4) увеличенной общей авидностью или аффинностью.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтическая часть связана с SABA через биосовместимый полимер, такой как полимерный сахар. Полимерные сахара могут включать в себя сайт расщепления ферментом, где расщепляющий фермент присутствует в крови или ткани-мишени. Такие варианты могут быть использованы для высвобождения терапевтических белков для улучшения доставки и терапевтических свойств и более эффективной продукции.

Молекулы слияния SABA-нейропептид.

В некоторых вариантах изобретения обеспечивает молекулы слияния SABA-нейропептид. Примеры нейропептидов включают, например, амилин, PYY и PP. Молекулы слияния SABA-нейропептид могут быть сконструированы как белки слияния или как конъюгаты, связанные через химически синтезированный спейсер. В одном варианте молекулы слияния SABA-нейропептид представляют собой белки слияния, содержащие SABA, аминокислотный линкер и нейропептид. Поскольку многие нейропептиды амидированы на С-конце, пример структуры гибридного белка в ориентации от N-конца к С-концу представляет собой последовательность: SABA, аминокислотный линкер и нейропептид. В другом варианте белок слияния SABA-нейропептид содержит химически синтезированный спейсер, который связывает SABA с нейропептидом. Примеры структур конъюгатов SABA-нейропептид включают: (1) SABA-Cys-химически синтезированный спейсер-нейропептид или (2) SABA-аминокислотный линкер-Cys-химически синтезированный спейсер-нейропептид. Белок слияния SABA-нейропептид может быть получен в клетках-хозяевах, таких как микроорганизмы или клетки млекопитающих, как описано далее. Пептидный компонент белка слияния SABA-нейропептид, связанный через химически синтезированный спейсер, может быть получен либо в клетках-хозяевах, либо путем химического синтеза, либо в результате их комбинации. В примере варианта осуществления изобретения белок слияния SABA-нейропептид, связанный через химически синтезированный спейсер, собран из SABA, полученного в клетках-хозяевах (например, в *E. coli*), и нейропептида, полученного путем химического синтеза. Более подробную информацию о получении белков слияния SABA-нейропептид см. ниже и в разделе "Примеры".

Многие нейропептиды содержат С-концевую α -амидную группу, которая важна для их биологической активности. Например, пептиды амилин, PYY и PP имеют амидную группу на С-конце. В клетках млекопитающих α -амидирование может быть осуществлено пептидил-глицин α -амидирующей монооксигеназой (PAM), бифункциональным ферментом, катализирующим превращение пептидил-глициновых субстратов в α -амидированные продукты.

Существуют различные способы получения пептидов с амидированным С-концом. Например, предшественники пептидов (несущие на С-конце глицин или глицин-лизин-аргинин или другие дополнительные последовательности) могут быть обработаны *in vitro* очищенным ферментом PAM. PAM и способы применения PAM для получения пептидов с амидированным С-концом известны специалистам в данной области; см., например, патенты США 4708934, 5789234 и 6319685. Амидирование С-конца также может быть проведено в системах экспрессии млекопитающих, которые экспрессируют эндогенный PAM. Гибридный белок может быть экспрессирован в виде молекулы-предшественника, удлиненной последовательностью -глицин или -глицин-лизин-аргинин. При экспрессии в виде секретлируемого белка в эукариотических клетках (например, CHO, NIH 3T3 и BHK), белок может быть расщеплен эндогенным ферментом PAM, что приведет к получению С-концевых карбоксиамидов; см., например, *Endocrinology* (1991) V129:553-555 (1991) и *Molecular and Cellular Endocrinology* 91:135-141 (1993). С-концевое амидирование также может быть проведено в системах экспрессии млекопитающих, в которых коэкспрессируется человеческая PAM; см., например, *Chinese Journal of Biotechnology* (2002) v18:20-24 (2002).

Кроме ферментативного превращения COOH в CONH_2 *in vitro* под действием ПАМ, карбоксамидный конец к интересующему белку может быть добавлен с помощью синтеза по Меррифилду. Синтез по Меррифилду включает присоединение малеимидного фрагмента к N-концу пептида. Малеимидный фрагмент позволяет создавать конъюгаты двух аминокислотных последовательностей (в том числе, например, конъюгаты SABA и амидированного по C-концу нейропептида) с применением различных неаминокислотных фрагментов, расположенных между двумя полипептидными доменами, которые могут служить в качестве спейсеров. Примеры подходящих неаминокислотных фрагментов, которые могут быть использованы в качестве спейсеров, приведены ниже в табл. 1. Преимущества малеимидной реакции конъюгации заключаются в том, что она может быть легко проведена на белках, позволяет получить продукт с высоким выходом в мягких условиях, благоприятных для белковых молекул, при этом реакция является очень специфичной, что приводит к получению очень малого количества побочных продуктов.

Таблица 1

Примеры линкеров/спейсеров для конъюгации молекул SABA с пептидами, несущими малеимидный фрагмент на N-конце

	Линкер / Спейсер	Структура или последовательность
1	6-аминогексановая кислота (Ahx)	
2	(GS) ₅	Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser
3	ПЭГ(9 атомов)	
4	ПЭГ(13 атомов)	
5	ПЭГ(16 атомов)	
6	ПЭГ(20 атомов)	
7	ПЭГ(40 атомов)	
8	4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоновая кислота (MCC)	
9	3-малеимидобензойная кислота (MB)	
10	4-((йодоацетил)аминометил)циклогексан-1-карбоновая кислота (IAC)	
11	3-((йодоацетил)-аминобензойная кислота (IAB)	

В некоторых вариантах амидированный на С-конце синтетический пептид, описанный здесь, может быть конъюгирован с SABA, содержащим С-концевой остаток Cys в растворе присоединением по Михаэлю сульфгидрильной группы С-концевого Cys SABA к малеимидному производному пептида, где малеимидная группа, как правило, присоединена к N-концу пептида, что приводит к получению стабильной тиоэфирной связи. Та же самая конъюгация может быть достигнута путем алкилирования сульфгидрильной группы Cys SABA галогеналкильным производным пептида, полученным, например, через введение бромо- или йодометильной группы на пептид через ацилирование с применением бром- или иодуксусной кислоты. Специалистам в данной области будет понятно, что этот тип конъюгации пептида с белком может быть достигнут с помощью различных методов, таких как, например, методы биоконъюгации, как описано в G.T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques", Academic Press, San Diego, CA, 1996.

В другом варианте нейтральной между тиол-реактивной группой пептида и нативной или модифицированной последовательностью пептида помещают линкер или спейсер. Линкер или спейсер может обеспечить уменьшение стерических препятствий и облегчить связывание пептида с его рецептором или белком партнером. Подходящие линкеры включают, но не ограничиваются линкерами, описанными в табл. 1. Линкеры 8-11 показаны с тиол-реактивными малеимидными или иодоацетильными группами и могут быть связаны с пептидом с помощью соответствующих N-сукцинимидиловых активированных сложных эфиров, описанных в уровне техники.

Пептиды и аналоги пептидов, описанные здесь, могут быть получены путем химического синтеза с применением различных твердофазных методов, таких как методы, описанные G. Barany и R.B. Merrifield, "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology"; Volume 2 "Special Methods in Peptide Synthesis, Part A", сс. 3-284, E. Gross и J. Meienhofer, изд., Academic Press, New York, 1980; или в W.C. Chan и P.D. White, "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach", Oxford University Press., Oxford, UK, 2000. Примеры стратегий для синтеза пептидов основаны на Fmoc группе (9-флуоренилметоксикарбонильной группе) для временной защиты α -аминогруппы, в сочетании с трет-бутильной группой для временной защиты боковых цепей аминокислот (см., например, E. Atherton и R.C. Sheppard, "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group" в "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology"; Volume 9 "Special Methods in Peptide Synthesis, Part C", с. 1-38, S. Udenfriend и J. Meienhofer, Eds., Academic Press, San Diego, 1987).

Пептиды могут быть синтезированы пошагово на нерастворимой полимерной подложке (также известной как "смола"), начиная с С-конца пептида. Синтез начинается присоединением С-концевой аминокислоты пептида к смоле через формирование амидной или сложноэфирной связей. Это позволяет освободить полученный пептид в виде С-концевого амида или карбоновой кислоты соответственно.

С-концевая аминокислота и все другие аминокислоты, используемые в синтезе, имеют различные защитные группы на α -аминогруппах и функциональных группах боковых цепей (если имеются), так что защитная группа α -аминогруппы может быть селективно удалена в процессе синтеза. Соединение аминокислот осуществляется путем активации их карбоксильных групп в виде активных эфиров и их реакцией с разблокированной α -аминогруппой N-концевой аминокислоты, добавленной к смоле. Цикл снятия защиты с α -аминогруппы и соединения повторяют до синтеза всей последовательности пептида. Затем пептид отщепляют от смолы с сопутствующим снятием защиты с функциональных групп боковых цепей, как правило, в присутствии соответствующих поглотителей, ограничивающих побочные реакции. Полученный пептид может быть очищен с помощью обратно-фазной ВЭЖХ.

В синтезе пептидил-смолы, используемой в качестве предшественника для финального пептида, могут использовать коммерчески доступные поперечно сшитые полимерные полистирольные смолы (Novabiochem, San Diego, CA) или ПЭГ полимерные смолы ChemMatrix (PCAS BioMatrix, Quebec City, Canada). Популярными твердыми носителями включают, например, 4-(2',4'-диметоксифенил-Fmoc-аминометил)феноксиацетил-*p*-метил бензгидриламинную смолу (амидная смола MBHA Rink); 9-Fmoc-амино-ксантен-3-илокси смолу Меррифилда (амидная смола Sieber), 4-(9-Fmoc)аминометил-3,5-диметоксифеноксидвалерил-аминометильную смолу Меррифилда (смола PAL) для С-концевых карбоксамидов, и соответствующие ПЭГ-смолы ChemMatrix. Соединение первой и последующих аминокислот можно осуществить с помощью HOBt или 6-Cl-HOBt активных сложных эфиров, полученных обработкой DIC/HOBt, HBTU/HOBt или DIC/6-Cl-HOBt или HCTU/6-Cl-HOBt соответственно.

Синтез пептидов и аналогов пептидов, описанных здесь, можно проводить с применением автоматизированного пептидного синтезатора, такого как микроволновый пептидный синтезатор Liberty (CEM Corp., Matthews, North Carolina). Ступенчатый твердофазный синтез пептидов может быть выполнен с применением Fmoc/трет-бутильной стратегии защиты, описанной в примерах. В некоторых вариантах могут быть использованы Fmoc производные аминокислот, показанные на фиг. 21.

В случае производных амилина дисульфидные связи между Аст-защищенными остатками Cys (например, Cys^{2,7} или Cys^{1,7}) могут быть сформированы с помощью окисления йодом на смоле (Chan и White, 2000). Предшественники в виде пептидил-смолы для получения соответствующих пептидов могут быть расщеплены и повторно защищены с помощью любой стандартной процедуры (см., например, D.S. King et al., Int. J. Peptide Protein Res. 36: 255-266 (1990)). В некоторых вариантах используют TFA в присутствии воды, TIS и фенола в качестве поглотителей. Как правило, пептидил-смолу перемешивают в смеси TPA/вода/TIS (94:3:3, об.:об.:об., 1 мл/100 мг пептидил-смолы) или TFA/вода/фенол (90:5:5; об.:об.:вес.) в течение 2-3 ч при комнатной температуре. Использованную смолу затем отфильтровывают, раствор TFA концентрируют или сушат при пониженном давлении. Полученный неочищенный пептид может быть либо осажден и промыт Et₂O, либо растворен непосредственно в ДМСО, ДМФ или 50% водном AcCN для очистки методом препаративной ВЭЖХ.

Пептиды требуемой чистоты могут быть получены путем очистки с применением препаративной ВЭЖХ, например, на жидкостном хроматографе Shimadzu модели LC-8A. Например, раствор неочищенного пептида может быть нанесен на колонку Phenomenex Luna C18 (5 мкм, 21,2×250 мм) и элюирован линейным градиентом MeCN в воде, буферизованной 0,1% TFA, при скорости потока 14-20 мл/мин с мониторингом элюата по УФ-поглощению при 220 нм. Структура очищенных пептидов может быть подтверждена с помощью анализа LCMS с ионизацией электрораспылением. Например, образцы пептидов могут быть проанализированы с помощью LC/MS на Waters ZQ 2000 одноквадрупольном масс-спектрометре (Milford, MA), соединенным с Waters Acquity ультрапроизводительным жидкостным хроматографом (UPLC). Хроматографическое разделение может быть достигнуто с применением колонки 2,1×50 мм, 1,7 мкм, 300 Å, ACQUITY BEH300 C18 (Waters, Milford, MA) с градиентной элюцией при 0,8 мл/мин. Температура колонки может достигать 50°C. Подвижная фаза А может представлять собой смесь вода : ацетонитрил 98:2 с 0,05% TFA, и подвижная фаза В может представлять собой смесь ацето-

нитрила с 0,04% TFA. Линейный градиент может представлять собой градиент от 2 до 80% подвижной фазы В в течение 1, 2 или 5 мин. Может быть использовано нанесение 2 мкл, и ESI MS данные могут быть получены из диапазонов от m/z 500 до 1500 или от m/z 1000 до 2000. Прибор может эксплуатироваться при разрешении в 1 единицу массы.

Деиммунизация связывающих полипептидов.

Аминокислотные последовательности связывающих сывороточный альбумин веществ и их белков слияния могут быть изменены для устранения одного или более В- или Т-клеточных эпитопов. Белки, в том числе белки слияния с SABA, описанные здесь, могут быть деиммунизированы, чтобы сделать их неиммуногенными или менее иммуногенными для данного вида, деиммунизация может быть достигнута путем структурных изменений в белке. Может быть использован любой метод деиммунизации, известный специалистам в данной области, см., например, WO 00/34317, раскрытие которой включено здесь в полном объеме посредством отсылки.

В одном из вариантов последовательность связывающих сывороточный альбумин молекул и их белков слияния могут быть проанализированы на наличие связывающих МНС II класса мотивов. Например, сравнение может быть проведено с использованием баз данных МНС-связывающих мотивов, например при поиске в базе данных "motifs" во всемирной сети на sitewehil.wehi.edu.au. Кроме того, связывающие МНС II класса пептиды могут быть определены с применением вычислительных методов, таких как методы, разработанные Altuvia и соавт. (J. Mol. Biol. 249 244-250 (1995)), в которых последовательно перекрывающиеся пептиды из полипептида тестируют на их энергию связывания с белками МНС II класса. Вычислительные алгоритмы предсказания связывания включают iTope™, Tepitope, SYFPEITHI, EpiMatrix (EpiVax) и МНСpred. Для помощи в идентификации связывающих МНС II класса пептидов также можно проводить поиск характерных свойств последовательности, которые относятся к успешно презентуемым пептидам, таких как амфифильность и мотивы Ротбарда, а также сайты расщепления для катепсина В и других ферментов, осуществляющих процессинг.

После определения потенциальных (например, для человека) Т-клеточных эпитопов эти эпитопы устраняют путем модификации одной или более аминокислот, которая необходима для устранения Т-клеточного эпитопа. Как правило, это будет связано с изменением одной или более аминокислот в самих Т-клеточных эпитопах. Это может включать также изменение аминокислоты, находящейся рядом с эпитопом в первичной структуре белка, или изменение аминокислоты, которая не соседствует с эпитопом в первичной структуре, но находится рядом во вторичной структуре молекулы. Обычная предусмотренная модификация представляет собой аминокислотную замену, но не исключено, что при определенных обстоятельствах будет уместна вставка аминокислоты или удаление аминокислоты. Все модификации могут быть выполнены с помощью технологии рекомбинантной ДНК, так что окончательная молекула может быть получена экспрессией в рекомбинантном хозяине, например, с помощью хорошо известных методов, но также могут быть использованы химия белков или любые другие средства введения изменений в молекулы.

После удаления идентифицированных Т-клеточных эпитопов деиммунизированная последовательность может быть проанализирована еще раз, чтобы убедиться, что новые Т-клеточные эпитопы не были созданы, и если они есть, эпитоп или эпитопы могут быть удалены.

Не все Т-клеточные эпитопы, определенные вычислительными методами, должны быть удалены. Специалисту в данной области техники будет понятно значение "силы" или, иначе, потенциальной иммуногенности конкретных эпитопов. Различные вычислительные способы дают оценки потенциальных эпитопов. Специалисту в данной области техники будет понятно, что только эпитопы с высокой оценкой должны быть удалены. Специалисту в данной области техники также очевидно, что существует баланс между устранением потенциальных эпитопов и сохранением аффинности или другой биологической активности белка. Поэтому одна стратегия заключается в последовательном введении замен в SABA или белок слияния с SABA с последующей проверкой связывания мишени или другой биологической активности и иммуногенности.

В одном аспекте деиммунизированный SABA или белок слияния с SABA является менее иммуногенным для человека (или, скорее, вызывает уменьшенный НАМА-ответ), чем исходный белок. Анализы для определения иммуногенности известны в данной области. Для мониторинга НАМА-ответа у данного субъекта или во время клинических испытаний могут быть применены известные в уровне техники методы оценки иммунного ответа. У субъектов, которым вводят деиммунизированный белок, может быть оценена иммуногенность в начале введения и в течение введения указанной терапии. НАМА-ответ измеряют, например, путем обнаружения антител к деиммунизированному белку в образцах сыворотки объекта методом, известным в данной области, в том числе методом поверхностного плазмонного резонанса (BIAcore) и/или твердофазного ИФА анализа. Кроме того, *in vitro* тесты, предназначенные для измерения активации Т-клеток, также могут свидетельствовать об иммуногенности.

Дополнительные модификации.

В некоторых вариантах связывающие сывороточный альбумин молекулы и их молекулы слияния могут дополнительно включать посттрансляционные модификации. Примеры посттрансляционных модификаций белков включают фосфорилирование, ацетилирование, метилирование, ADP-рибозилирование, убиквитинирование, гликозилирование, карбонилирование, сумоилирование, биотинилирование или добавление полипептидной боковой цепи или гидрофобной группы. Полученные модифицированные связывающие сывороточный альбумин молекулы и их белки слияния могут содержать не-аминокислотные элементы, такие как липиды, поли- или моносахариды и фосфаты. Предпочтительной формой гликозилирования является сиалилирование, при котором происходит присоединение одного или более фрагментов сиаловой кислоты к полипептиду. Остатки сиаловой кислоты улучшают растворимость и время полувыведения в сыворотке при одновременном уменьшении возможной иммуногенности белка; см., например, Raju et al. *Biochemistry*. 2001 Jul 31; 40(30):8868-76. Воздействие таких не-аминокислотных элементов на функции связывающих сывороточный альбумин молекул или их белков слияния могут быть проверены по их способности связывать конкретный сывороточный альбумин (например, HSA или RhSA) и/или по функциональной роли, которую имеет конкретный не-¹⁰Fn3 фрагмент в составе белка слияния (например, эффект FGF21 на поглощение глюкозы).

Варианты векторов и полинуклеотидов.

Кроме того, в настоящем раскрытии приведена информация о нуклеиновых кислотах, кодирующих любой из белков, описанных в настоящем документе. Как очевидно специалистам в данной области, вследствие вырожденности триплетов оснований почти каждая аминокислота в кодирующей нуклеотидной последовательности может быть представлена более чем одним триплетным кодоном. Кроме того, незначительные модифицированные пары оснований могут привести к консервативному замещению в кодирующей аминокислотной последовательности, что не должно существенно изменить биологическую активность продукта гена. Таким образом, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая белок, описанный здесь, может быть изменена по последовательности, но, тем не менее, может кодировать соответствующий продукт гена. Некоторые примеры нуклеиновых кислот, кодирующих связывающие сывороточный альбумин молекулы и их белки слияния, описанные здесь, включают нуклеиновые кислоты, имеющие последовательности, приведенные в табл. 3.

Нуклеиновые кислоты, кодирующие любой из различных белков или полипептидов, описанных здесь, могут быть синтезированы химическим путем. Кодоны могут быть выбраны таким образом, чтобы улучшить экспрессию в клетке. Такое использование кодонов будет зависеть от выбранного типа клеток. Для *E. coli* и других бактерий, а также клеток млекопитающих, клеток растений, дрожжевых клеток и клеток насекомых были разработаны специализированные наборы используемых кодонов; см., например, Mayfield et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(2):438-442 (Jan. 21, 2003); Sinclair et al., *Protein Expr. Purif.*, 26(1):96-105 (Oct. 2002); Connell, N.D., *Curr. Opin. Biotechnol.*, 12(5):446-449 (Oct. 2001); Makrides et al., *Microbiol. Rev.*, 60(3):512-538 (Sept. 1996); and Sharp et al., *Yeast*, 7(7):657-678 (Oct. 1991).

Общие методы манипуляции нуклеиновыми кислотами описаны, например, в руководствах Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd Edition, Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1989) или Ausubel, F. et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Green Publishing and Wiley-Interscience, New York, (1987) и в их периодических обновлениях, включенных в настоящий документ посредством отсылки в полном объеме. Как правило, ДНК, кодирующая полипептид, функционально связана с подходящими транскрипционными или трансляционными регуляторными элементами, полученными из генов млекопитающих, вирусов или насекомых. Такие регуляторные элементы включают транскрипционный промотор, по желанию, оператор или контролируемую транскрипцию последовательность, последовательность, кодирующую подходящий сайт связывания рибосомы на мРНК, и последовательности, которые контролируют прекращение транскрипции и трансляции. Способность размножаться в клетке-хозяине обычно обуславливается точкой начала репликации, также для распознавания трансформантов дополнительно включают гены для отбора. Подходящие регуляторные элементы хорошо известны в уровне техники.

Белки и белки слияния, описанные здесь, могут быть получены рекомбинантно в виде полипептидов слияния с гетерологичным полипептидом, который предпочтительно представляет собой сигнальную последовательность или другой полипептид, имеющий специфический сайт расщепления на N-конце зрелого белка или полипептида. Гетерологичная сигнальная последовательность желателно представляет собой последовательность, которая распознается и процессируется (т.е. расщепляется сигнальной пептидазой) клеткой-хозяином. Для прокариотических клеток-хозяев, которые не распознают и процессируют нативную сигнальную последовательность, сигнальная последовательность заменяется прокариотической сигнальной последовательностью, выбранной, например, из сигнальных последовательностей щелочной фосфатазы, пенициллиназы, LPP, либо термостабильного энтеротоксина II. Для секреции в дрожжах нативная сигнальная последовательность может быть заменена, например, сигнальной последовательностью дрожжевой инвертазы, сигнальной последовательностью альфа-фактора (в том числе сигнальной последовательностью альфа-фактора *Saccharomyces* и *Kluyveromyces*), сигнальной последовательностью кислой фосфатазы, сигнальной последовательностью глюкоамилазы *C. albicans* или сигналь-

ной последовательностью, описанной в заявке PCT WO 90/13646. При экспрессии в клетках млекопитающих могут быть использованы сигнальные последовательности млекопитающих, а также вирусные секреторные сигнальные последовательности, например сигнальная последовательность gD простого герпеса. ДНК для таких районов может быть лигирована в рамке считывания с ДНК, кодирующей белок.

Векторы экспрессии, используемые для эукариотических клеток-хозяев (например, дрожжей, грибов, клеток насекомых, растений, животных, человека или ядерных клеток из других многоклеточных организмов), также содержат последовательности, необходимые для терминации транскрипции и стабилизации мРНК. Такие последовательности, как правило, присутствуют в 5'-нетранслируемых районах, а иногда 3'-нетранслируемых районах эукариотической или вирусной ДНК или кДНК. Эти районы содержат нуклеотидные сегменты, транскрибируемые как полиаденилированные фрагменты в нетранслируемой части мРНК, кодирующей мультивалентное антитело. Одним из полезных компонентов, обеспечивающих терминацию транскрипции, является район полиаденилирования бычьего гормона роста. Подробнее см. WO 94/11026 и вектор экспрессии, раскрытый в ней.

Рекомбинантная ДНК может также включать последовательности любых типов меток для белков, которые могут быть полезны для очистки белков. Примеры меток для белков включают, но не ограничиваются гистидиновой меткой, FLAG меткой, тус меткой, HA меткой или GST меткой. Соответствующие векторы клонирования и экспрессии для использования в бактериях, грибах, дрожжах и клетках млекопитающих могут быть найдены в руководстве Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, New York (1985), соответствующее содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Экспрессионную конструкцию вводят в клетку-хозяина, используя метод, подходящий для соответствующей клетки-хозяина, как известно специалисту в данной области техники. В уровне техники известны различные способы введения нуклеиновых кислот в клетки-хозяева, включая, но не ограничиваясь электропорацией; трансфекцией с использованием хлорида кальция, хлорида рубидия, фосфата кальция, DEAE-декстрана или других веществ; микропроекционной бомбардировкой; липофекцией и инфекцией (где вектор представляет собой инфекционный агент).

Подходящие клетки-хозяева включают клетки прокариот, дрожжевые клетки, клетки млекопитающих или бактериальные клетки. Подходящие бактерии включают грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, например *E. coli* или *Bacillus spp.* Дрожжи, предпочтительно из рода *Saccharomyces*, такие как *S. cerevisiae*, также могут быть использованы для продукции полипептидов. Для экспрессии рекомбинантных белков также могут быть использованы различные клеточные культуры млекопитающих или насекомых. Бакуловирусовая система для продукции гетерологичных белков в клетках насекомых описана Luckow и Summers (Bio/Technology, 6:47 (1988)). Примеры подходящих линий клеток млекопитающих включают эндотелиальные клетки, клетки почки обезьяны CO8-7, CV-1, L клетки, C127, 3T3, клетки яичника китайского хомячка (CHO), клетки эмбриональной почки человека, линии клеток HeLa, 293, 293T и BHK. Для многих применений небольшой размер описанных в настоящем документе полипептидов делает экспрессию в *E. coli* предпочтительным методом их экспрессии.

Производство белка.

Для экспрессии белка клетки-хозяева трансформировали описанным здесь вектором экспрессии или клонирования и культивировали в обычных питательных средах с соответствующими изменениями для индукции промоторов, отбирали трансформанты и амплифицировали гены, кодирующие желаемые последовательности.

Клетки-хозяева, используемые для получения белков по настоящему изобретению, можно культивировать в различных средах. Коммерчески доступные среды, такие как среда Хэма F10 (Sigma), минимальная поддерживающая среда ((MEM) Sigma), RPMI-1640 (Sigma) и модифицированная по методу Дульбекко среда Игла ((DMEM) Sigma), подходят для культивирования клеток-хозяев. Кроме того, в качестве питательных сред для клеток-хозяев может быть использована любая из сред, описанных Nam et al., Meth. Enz. 58:44 (1979), Barnes et al., Anal. Biochem. 102:255 (1980), в патентах США №№ 4767704, 4657866, 4927762, 4560655 или 5122469, в WO 90/03430, WO 87/00195 или патенте США № Re. 30985. Любая из этих сред может быть дополнена необходимыми гормонами и/или другими факторами роста (такими как инсулин, трансферрин или эпидермальный фактор роста), солями (например, хлоридом натрия, солями кальция, магния, фосфатами), буферами (такими как HEPES), нуклеотидами (такими как аденозин и тимидин), антибиотиками (такими как лекарственное средство GENTAMYCIN™), микроэлементами (определяемыми как неорганические соединения, обычно присутствующие в конечной микромолярной концентрации) и глюкозой или эквивалентным источником энергии. Любые другие необходимые добавки также могут быть включены в соответствующих концентрациях, которые известны специалистам в данной области. Условия культивирования, такие как температура, pH и тому подобное, представляют собой условия, которые обычно используют для клеток-хозяев, выбранных для экспрессии, и являются очевидными для любого специалиста.

Белки, описанные здесь, могут быть также получены с помощью систем неклеточной трансляции. Для этих целей нуклеиновые кислоты, кодирующие полипептид, должны быть изменены для прохождения транскрипции *in vitro* для продукции мРНК и прохождения бесклеточной трансляции мРНК в конкретной используемой бесклеточной системе. Примеры эукариотических бесклеточных систем трансля-

ции включают, например, дрожжевую бесклеточную систему трансляции или бесклеточную систему трансляции на основе клеток млекопитающих, и примеры прокариотических бесклеточных систем трансляции включают, например, бактериальную бесклеточную систему трансляции.

Белки по изобретению могут быть также получены путем химического синтеза (например, по методам, описанным *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2nd Edition, The Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984)). Модификации белка также могут быть осуществлены путем химического синтеза.

Белки по настоящему изобретению могут быть очищены с помощью методов выделения/очистки белков, широко известных в области химии белков. Неограничивающие примеры включают экстракцию, перекристаллизацию, высаливание (например, с помощью сульфата аммония или сульфата натрия), центрифугирование, диализ, ультрафильтрацию, адсорбционную хроматографию, ионообменную хроматографию, гидрофобную хроматографию, нормально-фазную хроматографию, обращеннофазовую хроматографию, гель-фильтрацию, гель-проникающую хроматографию, аффинную хроматографию, электрофорез, противоточное распределение или любые их комбинации. После очистки полипептидов можно провести замену буфера и/или концентрирование с помощью любого из множества методов, известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь, фильтрацию и диализ.

Очищенный полипептид очищен предпочтительно по меньшей мере на 85% или предпочтительно по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 98%. Независимо от точного численного значения степени чистоты полипептид достаточно очищен для использования в качестве лекарственного средства.

Визуализация, диагностика и другие применения.

Белок слияния с SABA, предусмотренный здесь, может быть использован для лечения различных заболеваний и расстройств в зависимости от идентичности гетерогенной молекулы, слитой с SABA. Применения для белков слияния с SABA могут быть определены специалистом в данной области на основе известной в уровне техники информации и информации, представленной в настоящем документе. Применение различных белков слияния с SABA подробно описано в настоящем документе. Белок слияния с SABA может быть введен любому млекопитающему или пациенту, в том числе человеку или не человеку.

Связывающие сывороточный альбумин молекулы и молекулы слияния, описанные здесь, могут быть помечены детектируемой меткой и могут использоваться для связывания с клетками, экспрессирующими, например, белок, связываемый молекулой слияния, для визуализации или диагностического применения. Может быть использован любой способ конъюгации белка с обнаруживаемым фрагментом, известный в данной области, включая способы, описанные Hunter, et al., *Nature* 144:945 (1962); David, et al., *Biochemistry* 13:1014 (1974); Pain, et al., *J. Immunol. Meth.* 40:219 (1981) и Nygren, J. *Histochem. and Cytochem.* 30:407 (1982).

В некоторых вариантах связывающие сывороточный альбумин молекулы и молекулы слияния, описанные здесь, дополнительно присоединены к метке, которая может быть обнаружена (например, метка может представлять собой радиоактивный изотоп, флуоресцентное соединение, фермент или кофактор фермента). Метка может представлять собой радиоактивный агент, такой как радиоактивный тяжелый металл, например хелат железа, радиоактивные хелаты гадолиния или марганца, позитронные излучатели кислорода, азота, железа, углерода или галлия, ^{43}K , ^{52}Fe , ^{57}Co , ^{67}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{132}I , или ^{99}Tc . Связывающие сывороточный альбумин молекулы или молекулы слияния, прикрепленные к такому фрагменту, могут быть использованы в качестве агента для визуализации и могут быть введены в количестве, эффективном для диагностики у млекопитающих, таких как человек, с последующим обнаружением и локализацией накопления агента для визуализации. Локализация и накопление агента для визуализации могут быть обнаружены радиосцинтиграфией, ядерной магнитно-резонансной томографией, компьютерной томографией или позитронно-эмиссионной томографией. Как будет очевидно специалисту в данной области, количество радиоизотопа, которое необходимо ввести, зависит от радиоизотопа. Специалист в данной области может легко рассчитать количество агента для визуализации, которое необходимо ввести, основываясь на специфической активности и энергии данного радионуклида, используемого в качестве активного фрагмента.

Связывающие сывороточный альбумин молекулы и молекулы слияния также могут использоваться в качестве агентов для аффинной очистки. В этом процессе белки иммобилизуют на подходящей подложке, например смоле Sephadex или фильтровальной бумаге, используя способы, известные в данной области. Белки могут быть использованы в любом известном методе анализа, таком как анализ конкурентного связывания, прямые и не прямые сэндвич анализы и иммунопреципитация (Zola, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, p. 147-158 (CRC Press, Inc., 1987)).

Примеры использования белков слияния SABA-FGF21.

Белки слияния SABA-FGF21 по настоящему изобретению могут использоваться для лечения или профилактики одного или более из следующих расстройств: сахарного диабета, гипергликемии, нарушения толерантности к глюкозе, гестационного диабета, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, ретинопатии, нейропатии, нефропатии, для заживления ран, атеросклероза и его последствий (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, стенокардия, заболевания периферических сосудов, перемежаю-

шаяся хромота, ишемия миокарда, инсульт, сердечная недостаточность), метаболического синдрома, артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, низкого уровня ЛПВП, высокого уровня ЛПНП, рестеноза сосудов, заболеваний периферических артерий, нарушений липидного обмена, заболеваний костей (в том числе остеопороза), синдромом поликистозных яичников, связанной с протеазой ВИЧ липодистрофией, глаукомой и воспалительными заболеваниями, такими как псориаз, ревматоидный артрит и остеоартрит, и лечения побочных эффектов, связанных с лечением диабета, липодистрофии и остеопороза кортикостероидами. В некоторых вариантах белок слияния SABA-FGF21, предусмотренный в настоящем документе, может использоваться для лечения или профилактики ожирения или уменьшения веса или предотвращения увеличения веса у субъекта. В примере варианта белок слияния SABA-FGF21 может быть использован для снижения веса или предотвращения увеличения веса у субъекта, имеющего индекс массы тела 25-29,9. В другом варианте, белок слияния SABA-FGF21 может быть использован для снижения веса или предотвращения увеличения веса у субъекта, имеющего индекс массы тела ≥ 30 . В другом варианте белок слияния SABA-FGF21 может быть использован для лечения субъекта, имеющего уровень общего холестерина ≥ 200 мг/дл и/или уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл. В других вариантах белок слияния SABA-FGF21 может быть использован для лечения или снижения резистентности к инсулину и/или увеличения поглощения глюкозы жировой тканью. В других вариантах белок слияния SABA-FGF21 может быть использован для замедления прогрессирования диабета у субъекта в преддиабетическом состоянии. В других вариантах белок слияния SABA-FGF21 может быть использован для снижения уровня глюкозы в крови, снижения уровня триглицеридов, снижения уровня холестерина, увеличения расхода энергии, увеличения расхода жира и/или увеличения экскреции липидов у субъекта.

В настоящем документе "предотвращение" заболевания или расстройства относится к снижению вероятности возникновения болезненного состояния в образце по сравнению с контрольным образцом, не подвергавшемся лечению, или замедлению наступления или снижения тяжести одного или более симптомов заболевания или расстройства по сравнению с необработанным контрольным образцом. Пациенты для профилактической терапии могут быть выбраны на основании факторов, которые, как известно, увеличивают риск возникновения клинического состояния заболевания по сравнению с населением в целом. Термин "лечение", используемый здесь, включает: (а) подавление болезненного состояния, то есть остановку его развития, и/или (б) ослабление болезненного состояния, то есть регресс болезненного состояния, когда оно было установлено.

В некоторых вариантах изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество белка слияния SABA-FGF21, отдельно или в комбинации с фармацевтическим носителем. По желанию белок слияния SABA-FGF21 может быть использован отдельно, в комбинации с другими белками слияния, описанными здесь, или в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, например антидиабетическими агентами или другими фармацевтическими активными веществами.

В некоторых вариантах белок слияния SABA-FGF21 можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Под термином "вводить в комбинации" или "комбинированная терапия" понимают, что белок слияния SABA-FGF21 и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят подвергнутому лечению млекопитающему одновременно. При введении в комбинации каждый компонент может быть введен одновременно или последовательно в любом порядке в различные моменты времени. Таким образом, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект, каждый компонент может быть введен отдельно, но достаточно близко по времени к введению других компонентов.

Белок слияния SABA-FGF21, предусмотренный здесь, может быть использован в комбинации с антидиабетическими агентами, антигипергликемическими агентами, антигиперинсулинемическими агентами, антиретинопатическими агентами, антинейропатическими агентами, антинефропатическими агентами, антиатеросклеротическими агентами, антиишемическими агентами, антигипертензивными агентами, агентами для похудения, антидислипидемическими агентами, антигиперлипидемическими агентами, антигипертриглицеридемическими агентами, антигиперхолестеринемическими агентами, антирестенозическими агентами, антипанкреатическими агентами, гиполлипидемическими агентами, анорексическими агентами, улучшающими память агентами, агентами против деменции или агентами для содействия когнитивной функции, для подавления аппетита, агентами для лечения сердечной недостаточности, для лечения заболеваний периферических артерий и противовоспалительными агентами.

Противодиабетические агенты, используемые в комбинации с белком слияния SABA-FGF21, включают, но не ограничиваются активаторами секреции инсулина или инсулиновыми сенситизаторами, модуляторами GPR40 рецепторов или другими противодиабетическими агентами. Эти агенты включают, но не ограничиваются дипептидилпептидазой IV (DP4) ингибиторами (например, ситаглиптином, саксаглиптином, алоглиптином, вилдаглиптином и т.п.), бигуанидами (например, метформином, фенформином и т.п.), производными сульфонилмочевины (например, глибуридом, глимепиридом, глипизидом и т.п.), ингибиторами глюкозидазы (например, акарбозой, миглитолом и т.п.), PPAR-агонистами, такими

как тиазолидиндионы (например, розиглитазон, пиоглитазон и т.п.), PPAR- α/γ двойными агонистами (например, мураглитазаром, тезаглитазаром, алеглитазаром и т.п.), активаторами глюкокиназы (как описано Fyfe, M.C.T. et al., *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009), которая включена здесь посредством отсылки), модуляторами GPR119 рецепторов (MBX-2952, PSN821, APD597 и т.п.), ингибиторами SGLT2 (дапаглифлозином, канаглифлозином, ремаглифлозином и т.п.), аналогами амилина, такими как прамлинтид и/или инсулином. Обзоры о современных и новых агентах для лечения сахарного диабета можно найти в Mohler, M.L. et al., *Medicinal Research Reviews*, 29(1): 125-195 (2009), и Mizuno, C.S. et al., *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008).

Белок слияния SABA-FGF21 также может быть по желанию использован в комбинации с одним или более гипофагических агентов, таких как диэтилпропион, фендиметразин, фентермин, орлистат, сибутрамин, лоркасерин, прамлинтид, топирамат, антагонисты MCHR1 рецепторов, оксинтомодулин, налтрексон, пептид амилин, модуляторы рецептора NPY Y5, модуляторы рецептора NPY Y2, модуляторы рецептора NPY Y4, цетилистат, модуляторы рецептора 5HT2c и т.п. Белок слияния SABA-FGF21 также может быть использован в комбинации с агонистом рецептора глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1 R), таких как экзенатид, лираглутид, GPR-1 (1-36) амид, GLP-1 (7-36) амид, GLP-1 (7-37) (как описано в патенте США № 5614492 автора Habener, раскрытие которого включено здесь посредством отсылки), которые могут быть введены с помощью инъекции, интраназально, трансдермально или буккально. Обзоры о современных и новых агентах для лечения ожирения можно найти в Melnikova, I. et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology*, 150(6):2512-2517 (2009) и Elangbam, C.S., *Vet. Pathol*, 46(1):10-24 (2009).

В некоторых вариантах белок слияния SABA-FGF21 вводят в дозе около от 10 нг до 20 мг, от 10 нг до 5 мг, от 10 нг до 2 мг, от 10 нг до 1 мг, от 100 нг до 20 мг, от 100 нг до 5 мг, от 100 нг до 2 мг, от 100 нг до 1 мг, от 1 мкг до 20 мг, от 1 мкг до 5 мг, от 1 мкг до 2 мг, от 1 мкг до 1 мг, от 10 мкг до 20 мг, от 10 мкг до 5 мг, от 10 мкг до 2 мг, от 10 мкг до 1 мг, от 0,01 до 20 мг, от 0,01 до 10 мг, от 0,1 до 20 мг, от 0,1 до 10 мг, от 0,01 до 5 мг, от 0,1 до 5 мг, от 0,7 до 5 мг, или приблизительно 10 нг, 100 нг, 1 мкг, 10 мкг, 100 мкг, или приблизительно 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мг. В некоторых вариантах белок слияния SABA-FGF21 вводят в дозе около от 100 пг/кг до 200 мкг/кг, 100 пг/кг до 50 мкг/кг, 100 пг/кг до 20 мкг/кг, 100 пг/кг до 10 мкг/кг, 1 нг/кг до 200 мкг/кг, 1 нг/кг до 50 мкг/кг, 1 нг/кг до 20 мкг/кг, 1 нг/кг до 10 мкг/кг, 10 нг/кг до 200 мкг/кг, 10 нг/кг до 50 мкг/кг, 10 нг/кг до 20 мкг/кг, 10 нг/кг до 10 мкг/кг, 100 нг/кг до 200 мкг/кг, 100 нг/кг до 50 мкг/кг, 100 нг/кг до 20 мкг/кг, 100 нг/кг до 10 мкг/кг, 0,1 до 200 мкг/кг, 0,1 до 100 мкг/кг, 1 до 200 мкг/кг, 1 до 100 мкг/кг, 0,1 до 50 мкг/кг, 1 до 50 мкг/кг, или 7 до 50 мкг/кг, или около 100 пг/кг, 1 нг/кг, 10 нг/кг, 100 нг/кг, или 1, 2, 5, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 200 или 250 мкг/кг. Белок слияния SABA-FGF21 можно вводить ежедневно (например, 1, 2, 3, 4 раза в день) или менее часто (например, раз в два дня, один или два раза в неделю или ежемесячно). В примерах вариантов белок слияния SABA-FGF21 вводят в дозе около от 0,01 до 20 мг, около от 0,01 до 10 мг, около от 0,1 до 20 мг, около от 0,1 до 10 мг, около от 0,01 до 5 мг, около от 0,1 до 5 мг или около от 0,7 до 5 мг, или около 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мг один раз в неделю. В примерах вариантов белок слияния SABA-FGF21 вводят в дозе около от 0,1 до 200 г/кг, около от 0,1 до 100 г/кг, около от 1 до 200 г/кг, около от 1 до 100 г/кг, около от 0,1 до 50 г/кг, около от 1 до 50 г/кг, около от 7 до 50 г/кг или около 1, 2, 5, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 200 или 250 г/кг один раз в неделю. В примерах вариантов белок слияния SABA-FGF21 вводят в дозе около от 10 нг до 20 мг, около от 10 нг до 5 мг, около от 10 нг до 2 мг, около от 10 нг до 1 мг, около от 10 нг до 500 мкг, около от 10 нг до 200 мкг, около от 100 нг до 20 мг, около от 100 нг до 5 мг, около от 100 нг до 2 мг, около от 100 нг до 1 мг, около от 100 нг до 500 мкг, около от 100 нг до 200 мкг, около от 1 мкг до 20 мг, около от 1 мкг до 5 мг, около от 1 мкг до 2 мг, около от 1 мкг до 1 мг, около от 1 мкг до 500 мкг, около от 1 мкг до 200 мкг, около от 10 мкг до 20 мг, около от 10 мкг до 5 мг, около от 10 мкг до 2 мг, около от 10 мкг до 1 мг, около от 10 мкг до 500 мкг, около от 10 мкг до 200 мкг, или около 10, 100 нг, 1, 10, 100, 200, 500 мкг, 1, 1,5, 2, 2,5, 3 или 5 мг ежедневно. В примерах вариантов белок слияния SABA-FGF21 вводят в дозе около от 100 пг/кг до 200 мкг/кг, около от 100 пг/кг до 50 мкг/кг, около от 100 пг/кг до 20 мкг/кг, около от 100 пг/кг до 5 мкг/кг, около от 100 пг/кг до 2 мкг/кг, около от 1 нг/кг до 200 мкг/кг, около от 1 нг/кг до 50 мкг/кг, около от 1 нг/кг до 20 мкг/кг, около от 1 нг/кг до 5 мкг/кг, около от 1 нг/кг до 2 мкг/кг, около от 10 нг/кг до 200 мкг/кг, около от 10 нг/кг до 50 мкг/кг, около от 10 нг/кг до 20 мкг/кг, около от 10 нг/кг до 5 мкг/кг, около от 10 нг/кг до 2 мкг/кг, около от 100 нг/кг до 200 мкг/кг, около от 100 нг/кг до 50 мкг/кг, около от 100 нг/кг до 20 мкг/кг, около от 100 нг/кг до 5 мкг/кг, около от 100 нг/кг до 2 мкг/кг, около от 1 мкг/кг до 200 мкг/кг, около от 1 мкг/кг до 50 мкг/кг, около от 1 мкг/кг до 20 мкг/кг, около от 1 мкг/кг до 5 мкг/кг, около от 1 мкг/кг до 2 мкг/кг, около от 10 мкг/кг до 200 мкг/кг, около от 10 мкг/кг до 50 мкг/кг, или около от 10 мкг/кг до 20 мкг/кг, или около 100 пг/кг, 1 нг/кг, 10 нг/кг, 100 нг/кг, 500 нг/кг, 1, 5, 10, 20, 50, 100 или 200 мкг/кг ежедневно. Кроме того, как известно в уровне техники, может быть необходима корректировка дозы с учетом возраста, а также массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, взаимодействий лекарств, а также тяжести заболевания, которая может быть проведена на основании рутинных экспериментов специалистом в данной области.

Терапевтические композиции и способы введения.

Настоящее изобретение предусматривает способы для введения терапевтических фрагментов, слитых с SABA, где время полувыведения терапевтических фрагментов увеличено за счет слияния белка с SABA. Техника и дозы для введения белков слияния будут варьировать в зависимости от типа терапевтического фрагмента, слитого с SABA, и конкретного состояния, которое лечат, но могут быть легко определены специалистом в данной области. Как правило, регулирующие органы требуют, чтобы белок-реагент, который будет использоваться в качестве лекарственного средства, был введен в композицию так, чтобы иметь приемлемо низкий уровень пирогенов. Таким образом, терапевтическая композиция, как правило, будет отличаться от других препаратов тем, что она является, по существу, свободной от пирогенов или, по меньшей мере, содержит не более приемлемого уровня пирогенов, как это определено соответствующим регулирующим агентством (например, FDA). В некоторых вариантах фармацевтические композиции SABA и их молекул слияния включают в себя, например, 1-20 мМ янтарной кислоты, 2-10% сорбита и 1-10% глицина при pH 4,0-7,0. В примере вариантов фармацевтические препараты SABA и их молекул белок слияния содержат, например, 10 мМ янтарной кислоты, 8% сорбита и 5% глицина с pH 6,0.

В некоторых вариантах SABA и их белки слияния являются фармацевтически приемлемыми для млекопитающих, в частности человека. "Фармацевтически приемлемый" полипептид относится к полипептиду, который вводят животным без существенных неблагоприятных медицинских последствий. Примеры фармацевтически приемлемых SABA и их белков слияния включают домены ¹⁰Fn3, которые не имеют интегрин-связывающего домена (RGD), и композиции SABA или белков слияния с SABA, которые являются, по существу, свободными от эндотоксинов или имеют очень низкий уровень эндотоксина.

Терапевтические композиции могут быть введены с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем или наполнителем, в виде единичных дозированных форм. Не ограничивающие примеры способов введения включают парентеральное (например, внутривенное, подкожное), оральное или местное введение. Композиция может быть в форме пилюль, таблеток, капсул, жидкости или таблеток с замедленным высвобождением для орального введения; жидкости для внутривенного, подкожного или парентерального введения или геля, лосьона, мази, крема или полимера или других носителей для замедленного высвобождения для местного введения.

Способы получения композиций, хорошо известные в данной области, можно найти, например, в "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20th ed, ed. A.R. Gennaro AR., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA). Препараты для парентерального введения могут, например, содержать наполнители, стерильную воду, физиологический раствор, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения или гидрогенизированные нафталины. Для контроля высвобождения соединений могут быть использованы биосовместимый, биологически разлагаемый полимер лактида, сополимер лактида/гликолида или полиоксипропиленовые сополимеры. Для управления биораспределением соединений могут быть использованы композиции с наночастицами (например, биоразлагаемыми наночастицами, твердыми липидными наночастицами, липосомами). Другие потенциально полезные парентеральные системы доставки включают частицы из этилен-винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые системы инфузии и липосомы. Концентрация вещества в композиции варьирует в зависимости от ряда факторов, в том числе от дозы препарата, которую необходимо ввести, и пути введения.

Полипептид необязательно может быть введен в виде фармацевтически приемлемой соли, такой как нетоксичная соль присоединения кислоты, или комплекса с металлом, которые широко используются в фармацевтической промышленности. Примеры солей присоединения кислоты включают в себя соли органических кислот, таких как уксусная, молочная, палмовая, малеиновая, лимонная, яблочная, аскорбиновая, янтарная, бензойная, пальмитиновая, пробоковая, салициловая, винная, метансульфоновая, толуолсульфоновая или трифторуксусная кислота и т.п.; полимерных кислот, таких как дубильные кислоты, карбоксиметилцеллюлозы и т.п., а также неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и т.п. Комплексы с металлом включают в себя комплексы с цинком, железом и т.п. В одном примере для увеличения термической стабильности полипептид введен в композицию в присутствии ацетата натрия.

Препараты для перорального введения включают в себя таблетки, содержащие активный ингредиент (ингредиенты) в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями. Эти наполнители могут представлять собой, например, инертные разбавители или наполнители (например, сахарозу и сорбит), смазывающие вещества, способствующие скольжению вещества и антиадгезивные вещества (например, стеарат магния, стеарат цинка, стеариновая кислота, диоксид кремния, гидрогенизированные растительные масла или тальк).

Препараты для перорального введения могут быть также предусмотрены в виде жевательных таблеток или в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или маслом.

Терапевтически эффективная доза относится к дозе, которая производит терапевтический эффект,

для которого ее вводят. Точная доза будет зависеть от расстройства, подлежащего лечению, и может быть установлена специалистом в данной области с применением известных методик. Как правило, SA-BA или белок слияния с SABA вводят в дозе от около 0,01 мкг/кг до около 50 мг/кг в день, предпочтительно от около 0,01 до около 30 мг/кг в день, наиболее предпочтительно от около 0,1 до около 20 мг/кг в день. Полипептид может вводить ежедневно (например, 1, 2, 3, 4 раза в день) или менее часто (например, раз в два дня, один или два раза в неделю или раз в месяц). Кроме того, как известно в уровне техники, может быть необходима корректировка дозы с учетом возраста, а также массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, взаимодействий лекарств, а также тяжести заболевания, которая может быть проведена на основании рутинных экспериментов специалистом в данной области.

Иллюстрирование изобретения примерами

Изобретение, описанное в общем виде выше, будет легче понять со ссылкой на следующие Примеры, которые включены в настоящий документ лишь для иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для какого-либо ограничения изобретения.

Краткая информация о последовательностях.

Многие из последовательностей, указанных в настоящем документе, приведены ниже в табл. 2. Если не указано иное, все N-концевые дополнительные последовательности указаны одиночным подчеркиванием, все С-концевые хвосты/дополнительные последовательности указаны двойным подчеркиванием, линкерные последовательности выделены рамкой. Петлевые районы BC, DE и FG для каждой коровой последовательности SABA выделены серым цветом.

Таблица 2

Примеры последовательностей			
SEQ ID NO:	Название последовательности	описание	последовательность
Примеры связывающих сывороточный альбумин аднектинов (SABA)			
1	¹⁰ F _n 3WT	человеческий домен ¹⁰ F _n 3 дикого типа	VSDVPRDLEVVAATPTSLLI SWDAPAVTVRY YRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGL KPGVDYTITVYAVTGRGDS PASSKPISINR T
2	¹⁰ F _n 3v6	общая структура ¹⁰ F _n 3 с 6 вариабельными петлями	EVVAAT (X) <u>a</u> SLLI (X) <u>x</u> YYRITYGE (X) <u>b</u> QE FTV (X) <u>y</u> ATI (X) <u>c</u> DYTITVYAV (X) <u>z</u> ISIN RT
3	¹⁰ F _n 3v3	общая структура ¹⁰ F _n 3 с 3	EVVAATPTSLLI (X) <u>x</u> YYRITYGETGGNSPVQ EFTV (X) <u>y</u> ATISGLKPGVDYTITVYAV (X) <u>z</u> I

		вариабельными петлями	SINVRT
4	SABA1	коровая последовательность 1 аднектина TM	EVVAATPTSLISWHSYEQNSYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTI TVYAVYGSKYYPISINVRT
5	SABA1BC	BC петля коровой последовательности 1	HSYEQNS
6	SABA1DE	DE петля коровой последовательности 1	YSQT
7	SABA1FG	FG петля коровой последовательности 1	YGSYYY
8	SABA2	коровая последовательность 2 аднектина TM	EVVAATPTSLISWPKYDKTGHYYRITYGET GGNSPVQEFTVPTRQTTATISGLKPGVDYTI TVYAVSKDDYYPHEHRPISINVRT
9	SABA2BC	BC петля коровой последовательности 2	PKYDKTGH
10	SABA2DE	DE петля коровой последовательности 2	TRQT
11	SABA2FG	FG петля коровой последовательности 2	SKDDYYPHEHR
12	SABA3	коровая последовательность 3 аднектина TM	EVVAATPTSLISWSNDGPGLSYRITYGET GGNSPVQEFTVPSSQTTATISGLKPGVDYTI TVYAVSYTTKAYSAGPISINVRT
13	SABA3BC	BC петля коровой последовательности	SNDGPGLS

		3	
14	SABA3DE	DE петля коровой последовательности 3	SSQT
15	SABA3FG	FG петля коровой последовательности 3	SYTCKAYSAG
16	SABA4	коровая последовательность 4 аднектина TM ; содержит мутацию в каркасе (выделено жирным шрифтом); вариант с исправленной мутацией в каркасе SABA5	EM VAAATPTSLISWEDDSYYSRYRITYGET GGNSPVQEFTVPSDLYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTYDVTDLIMHEPISINYRT
17	SABA4BC	BC петля коровой последовательности 4	EDDSYYSR
18	SABA4DE	DE петля коровой последовательности 4	SDLY
19	SABA4FG	FG петля коровой последовательности 4	YDVTDLIMHE
20	SABA5	коровая последовательность 5 аднектина TM ; см. описание к SABA4; исправленный остаток выделен жирным	EV VAAATPTSLISWEDDSYYSRYRITYGET GGNSPVQEFTVPSDLYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTYDVTDLIMHEPISINYRT

		шрифтом	
21	SABA5BC	BC петля коровой последовательности 5	EDDSYYSR
22	SABA5DE	DE петля коровой последовательности 5	SDLY
23	SABA5FG	FG петля коровой последовательности 5	YDVTDLIMHE
24	SABA6	Коровая последовательность 6 аднектина	EVVAATPTSLGISWYMDEYDVRYRITYGET GGNSPVQEFTVPNYNTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRIKANNMYGPISINYRT
25	SABA7	Коровая последовательность 7 аднектина	EVVAATPTSLGISWNHLEHVARYRITYGET GGNSPVQEFTVPEYPTTATISGLKPGVDYTI TVYAVTITMLKYPTQSPISINYRT
26	SABA8	Коровая последовательность 8 аднектина	EVVAATPTSLGISWGHYRRSGHYRITYGET GGNSPVQEFTVDPSSYTATISGLKPGVDYTI TVYAVSKDDYYPHEHRPISINYRT
27	SABA9	Коровая последовательность 9 аднектина	EVVAATPTSLGISWDASHYERRYRITYGET GGNSPVQEFTVPRYHHTATISGLKPGVDYTI TVYAVTQAQEHYQPPISINYRT
28	SABA10	Коровая последовательность 10 аднектина	EVVAATPTSLGISWNSYYHSADYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYPPTTATISGLKPGVDYTI TVYAVYSAKSYPISINYRT
29	SABA11	Коровая последовательность 11 аднектина	EVVAATPTSLGISWSKYSKHGHYRITYGET GGNSPVQEFTVPSGNATATISGLKPGVDYTI TVYAVEDTNDYPHTRPISINYRT
30	SABA12	Коровая последовательность 12 аднектина	EVVAATPTSLGISWHGEPDQTRYRITYGET GGNSPVQEFTVPPYRRTATISGLKPGVDYTI TVYAVTSGYTGHYQPISINYRT
31	SABA13	Коровая последовательность 13 аднектина	EVVAATPTSLGISWSKYSKHGHYRITYGET GGNSPVQEFTVDPSSYTATISGLKPGVDYTI TVYAVSKDDYYPHEHRPISINYRT
32	SABA14	Коровая	EVVAATPTSLGISWYEPYTPIHYYRITYGET

		последовательность 14 аднектина	GGNSPVQEFTVPGYYGTATISGLKPGVDYTI TVYAVYGYQYTPISINYRT
33	SABA15	Коровая последовательность 15 аднектина	EVVAATPTSLISWSKYSKHGHYYRITYGET GGNSPVQEFTVPSGNATATISGLKPGVDYTI TVYAVSDDNKYYHQHRPISINYRT
34	SABA16	Коровая последовательность 16 аднектина	EVVAATPTSLISWGHYRRSGHYYRITYGET GGNSPVQEFTVDPSSYTATISGLKPGVDYTI TVYAVSKDDYYPHEHRPISINYRT
35	SABA17	Коровая последовательность 17 аднектина	EVVAATPTSLISWSKYSKHGHYYRITYGET GGNSPVQEFTVPSGNATATISGLKPGVDYTI TVYAVEDTNDYPHTRPISINYRT
36	SABA18	Коровая последовательность 18 аднектина	EVVAATPTSLISWYEPGASVYYRITYGET GGNSPVQEFTVPSYYHTATISGLKPGVDYTI TVYAVYGYEYEPISINYRT
37	SABA19	Коровая последовательность 19 аднектина	EVVAATPTSLISWQSYAHSDYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYPPQTATISGLKPGVDYTI TVYAVYAGSSYPISINYRT
38	SABA20	Коровая последовательность 20 аднектина	EVVAATPTSLISWGHYRRSGHYYRITYGET GGNSPVQEFTVDPSSYTATISGLKPGVDYTI TVYAVSKDDYYPHEHRPISINYRT
39	SABA21	Коровая последовательность 21 аднектина	EVVAATPTSLISWPEPGTPVYYRITYGET GGNSPVQEFTVPAYYGTATISGLKPGVDYTI TVYAVYGYDYSPISINYRT
40	SABA22	Коровая последовательность 22 аднектина	EVVAATPTSLISWYRYEKTQHYYRITYGET GGNSPVQEFTVPPESGTATISGLKPGVDYTI TVYAVYAGYEYPHTRPISINYRT
41	SABA23	Коровая последовательность 23 аднектина	EVVAATPTSLISWVKSEYYRYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYYVHTATISGLKPGVDYTI TVYAVTEYYYAGAVVSVPIISINYRT
42	SABA24	Коровая последовательность 24 аднектина	EVVAATPTSLISWYDPYTYGSYYRITYGET GGNSPVQEFTVGPYTTTATISGLKPGVDYTI TVYAVSYYYSTQPISINYRT

43	SABA25	Коровая последовательность 25 аднектина	EVVAATPTSLISWSNDGPGLSYRITYGET GGNSPVQEFTVPSSQTTATISGLKPGVDYTI TVYAVSYTCKKAYSAGPISINYRT
44	SABA26	Коровая последовательность 26 аднектина	EVVAATPTSLISWDPYYPDYRITYGET GGNSPVQEFTVPRDYTTATISGLKPGVDYTI TVYAVSYYYGYYPISINYRT
Примеры дополнительных N-концевых последовательностей аднектинов			
45	AdNT1	пример лидерной последовательности	MGVSDVPRDL
46	AdNT2	пример лидерной последовательности	GVSDVPRDL
47	AdNT3	пример лидерной последовательности	VSDVPRDL
48	AdNT4	пример лидерной последовательности	SDVPRDL
49	AdNT5	пример лидерной последовательности	DVPRDL
50	AdNT6	пример лидерной последовательности	VPRDL
51	AdNT7	пример лидерной последовательности	PRDL
52	AdNT8	пример лидерной последовательности	RDL
53	AdNT9	пример лидерной последовательности	DL
Примеры дополнительных C-концевых последовательностей аднектинов			
54	AdCT1	Пример C-концевой последовательности	EIDKPSQ
55	AdCT2	Пример C-концевой последовательности	EIDKPS
56	AdCT3	Пример C-концевой последовательности	EIDKPC

57	AdCT4	Пример С-концевой последовательности	EIDKP
58	AdCT5	Пример С-концевой последовательности	EIDK
59	AdCT6	Пример С-концевой последовательности	EI
60	AdCT7	Пример С-концевой последовательности	EIEKPSQ
61	AdCT8	Пример С-концевой последовательности	EIDKPSQLE
62	AdCT9	Пример С-концевой последовательности	EIEDEDEDEDED
63	AdCT10	Пример С-концевой последовательности	EIEKPSQEDEDEDED
64	AdCT11	Пример С-концевой последовательности	EGSGS
215	AdCT12	Пример С-концевой последовательности	E
65	L1	G(GS) ₂	GGSGS
66	L2	G(GS) ₄	GGSGSGSGS
67	L3	G(GS) ₆	GGSGSGSGSGSGS
68	L4	G(GS) ₇	GGSGSGSGSGSGSGS
69	L5	G(GS) ₇ G	GGSGSGSGSGSGSGSG
70	L6	GS	GS
71	L7	(GS) ₄	GSGSGSGS
72	L7	(GS) ₇	GSGSGSGSGSGSGS
73	L9	GS(A) ₉ GS	GSAAAAAAAAAGS
74	L10	(GSE) ₅	GSEGSEGSEGSEGSE
75	L11	(PAS) ₅	PASPASPASPASPAS
76	L12	(GSP) ₅	GSPGSPGSPGSPGSP
77	L13	GS(TVAAPS) ₂	GSTVAAPSTVAAPS
78	L14	(GGSE) ₂	GGSEGGSE
79	L15	(ST) ₃ G	STSTSTG

80	L16	(GGGS) ₇	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG
81	L17	(GGGS) ₅	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG
82	L18	(GGGS) ₃ G	GGGSGGGSGGGSG
83	L19	(GP) ₃ G	GPGPGPG
84	L20	(GP) ₅ G	GPGPGPGPGPG
85	L21	P(ST) ₃	PSTSTST
86	L22	(PA) ₃	PAPAPA
87	L23	(PA) ₆	PAPAPAPAPAPA
88	L24	(PA) ₉	PAPAPAPAPAPAPAPAPA
216	L25	(GGGS) ₃	GGGSGGGSGGGSG
217	L26	(ED) ₅	EDEDEDEDED
218	L27	(ED) ₃	EDEDED
219	L28	(ED) ₄	EDEDEDED
220	L29	(ED) ₆	EDEDEDEDED
221	L30	(GSP) ₄ GS	GSPGSPGSPGSPGS
397	L31	(ED) ₅ G	EDEDEDEDEDG
Примеры концевых последовательностей, продолжающих коровую последовательность аднектина			
89	SABA1.1	коровая последовательность 1 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSL LISWHSYYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH
90	SABA1.2	коровая последовательность 1 аднектина с AdNT1 и AdCT8 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSL LISWHSYYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDED</u>

91	SABA1.3	коровая последовательность 1 аднектина с AdNT1 и AdCT9 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN</u> SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTIVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDEDHHHHHH</u>
222	SABA1.4	коровая последовательность 1 аднектина с AdNT2 и AdCT12 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>GVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQNS</u> YYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISG LKPGVDYTTIVYAVYGSKYYPISINYTE
223	SABA1.5	коровая последовательность 1 аднектина с AdNT1 и AdCT7 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN</u> SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTIVYAVYGSKYYPISINYTE
224	SABA1.6	коровая последовательность 1 аднектина с AdNT1 и AdCT12 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN</u> SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTIVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQ</u>
225	SABA1.7	коровая последовательность 1 аднектина с AdNT1 и AdCT6 концевыми последовательностями	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN</u> SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTIVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u>

		с His6 меткой	
92	SABA2.1	коровая последовательность 2 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWPKYDKTG HYYRITYGETGGNSPVQEFTVPTRQTTATIS GLKPGVDYITIVYAVSKDDYYPHEHRPISIN YRTEIDKPSQHNNHHH
93	SABA3.1	коровая последовательность 3 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWSNDGPGL SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSSQTTATIS GLKPGVDYITIVYAVSYTKKAYSAGPISIN YRTEIDKPSQHNNHHH
94	SABA4.1	коровая последовательность 4 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLEM</u> VAAATPTSLLISWEDDSYYS RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSDLYTATIS GLKPGVDYITIVYAVTYDVTDLIMHEPISIN YRTEIDKPSQHNNHHH
95	SABA5.1	коровая последовательность 5 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWEDDSYYS RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSDLYTATIS GLKPGVDYITIVYAVTYDVTDLIMHEPISIN YRTEIDKPSQHNNHHH
96	SABA6.1	коровая последовательность 6 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWYMDEYDV RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPNYYNTATIS GLKPGVDYITIVYAVTRIKANNMYGPISIN YRTEIDKPSQHNNHHH

		последовательностями с His6 меткой	
97	SABA7.1	коровая последовательность 7 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWNHLEHVA RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPEYPTTATIS GLKPGVDYTITVYAVTITMLKYPTQSPISIN YRTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH
98	SABA8.1	коровая последовательность 8 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWGHYRRSG HYYRITYGETGGNSPVQEFTVDPSSYTATIS GLKPGVDYTITVYAVSKDDYPHEHRPISIN YRTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH
99	SABA9.1	коровая последовательность 9 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWDASHYER RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRYHHTATIS GLKPGVDYTITVYAVTQAQEHYQPPISIN YRTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH
100	SABA10.1	коровая последовательность 10 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWNSYYHSA DYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYPPTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYSAKSYYPISIN YRTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH
101	SABA11.1	коровая последовательность 11 аднектина с AdNT1 и AdCT1	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWSKYSKHG HYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSGNATATIS GLKPGVDYTITVYAVEDTNDYPHTHRPISIN YRTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH

		концевыми последовательностями с His6 меткой	
102	SABA12.1	коровая последовательность 12 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHGEPDQT RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPPYRRTATIS GLKPGVDYTITVYAVTSGYTGHYQPISINYR <u>TEIDKPSQ</u> HHHHHH
103	SABA13.1	коровая последовательность 13 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSKYSKHG HYYRITYGETGGNSPVQEFTVDPSSYTATIS GLKPGVDYTITVYAVSKDDYPHEHRPISIN YRTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH
104	SABA14.1	коровая последовательность 14 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWYEPYTP HYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGYYGTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGYQYTPISINYRTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH
105	SABA15.1	коровая последовательность 15 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSKYSKHG HYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSGNATATIS GLKPGVDYTITVYAVSDDNKYYHQHRPISIN YRTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH
106	SABA16.1	коровая последовательность 16 аднектина с AdNT1 и	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWGHYRRSG HYYRITYGETGGNSPVQEFTVDPSSYTATIS GLKPGVDYTITVYAVSKDDYPHEHRPISIN

		AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	YRTEIDKPSQHNNHHH
107	SABA17.1	коровая последовательность 17 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLISWSKYSKHG HYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSGNATATIS GLKPGVDYITITVYAVEDTNDYPHTRPISIN YRTEIDKPSQHNNHHH
108	SABA18.1	коровая последовательность 18 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLISWYEPGASV YYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSYYHTATIS GLKPGVDYITITVYAVYGYEYEPISINYTE IDKPSQHNNHHH
109	SABA19.1	коровая последовательность 19 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLISWQSYAHS DYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYPPQTATIS GLKPGVDYITITVYAVYAGSSYPISINYTE IDKPSQHNNHHH
110	SABA20.1	коровая последовательность 20 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLISWGHYRRSG HYYRITYGETGGNSPVQEFTVDPSSYTATIS GLKPGVDYITITVYAVSKDDYPHEHRPISIN YRTEIDKPSQHNNHHH
111	SABA21.1	коровая последовательность 21	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLISWPEPGTPV YYYRITYGETGGNSPVQEFTVPAYYGTATIS

		аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	GLKPGVDYTTITVYAVYGYDYSPISINYTE <u>IDKPSQH</u> HHHHHH
112	SABA22.1	коровая последовательность 22 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWYRYEKTQ HYYRITYGETGGNSPVQEFTVPPESGTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYAGYEYPHTHRPISIN YRTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH
113	SABA23.1	коровая последовательность 23 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWVKSEEEY RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYYVHTATIS GLKPGVDYTTITVYAVTEYYYAGAVSVPI NYRTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH
114	SABA24.1	коровая последовательность 24 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWYDPYTYG SYYRITYGETGGNSPVQEFTVGPYTTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVSYYYSTQPISINYTE <u>IDKPSQH</u> HHHHHH
115	SABA25.1	коровая последовательность 25 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSNDGPGL SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVSYYTKKAYSAGPISIN YRTE <u>IDKPSQ</u> HHHHHH
116	SABA26.1	коровая	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDPYYPKP

		последовательность 26 аднектина с AdNT1 и AdCT1 концевыми последовательностями с His6 меткой	DYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDYTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYSYGYYPISINYRTE <u>IDKPSQHNNHHHH</u>
Примеры последовательностей FGF21			
117	FGF21	полноразмерная последовательность FGF21 дикого типа	MDSDETGFEHSGLWVSVLAGLLGACQAHPI P DSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEI REDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVQIIL GVKTSRFLCQRPDGAlyGSLHFDPEACSFRE LLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDP APRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPD VGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
118	FGF21core	коровая последовательность FGF21	PLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIRED GTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVQIILGVK TSRFLCQRPDGAlyGSLHFDPEACSFRELLL EDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPR GPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGS SDPLSMVGPSQGRSPSYA
Примеры N-концевых последовательностей FGF21			
119	FNT1	пример лидерной последовательности	MDSDETGFEHSGLWVSVLAGLLGACQAHPI P DSS
120	FNT2	пример лидерной последовательности	HPIDSS
121	FNT3	пример лидерной последовательности	PIPDSS
122	FNT4	пример лидерной последовательности	DSS
123	FNT5	пример лидерной последовательности	IPDSS
124	FNT6	пример лидерной последовательности	PDSS

		последовательности	
Примеры удлинений коровой последовательности FGF21			
125	FGF21v1	вариант 1 FGF21: коровая последовательность FGF21 с His6- меткой, FNT3 лидерной последовательность ю и С-концевым S	MHHHHHH <u>PIPDSS</u> PLLQFGGQVRQRYLYTDD AQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLK ALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLH FDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHL PGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEP PGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYA <u>S</u>
126	FGF21v2	вариант 2 FGF21	MHPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTE AHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPG VIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEA CSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNK SPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILA PQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAHNNHH H
127	FGF21v3	вариант 3 FGF21	MHPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTE AHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPG VIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEA CSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNK SPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILA PQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYA <u>SH</u> NNHH HH
128	FGF21v4	вариант 4 FGF21	MHHHHHH <u>PIPDSS</u> PLLQFGGQVRQRYLYTDD AQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLK ALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLH FDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHL PGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEP PGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYA
129	FGF21v5	вариант 5 FGF21	MHHHHHHDSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQ TEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALK

			PGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
130	FGF21v6	вариант 6 FGF21	MHHHHHHIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
131	FGF21v7	вариант 7 FGF21	MHHHHHHPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
Примеры белков слияния: X_{AdL}-SABA-X_{AdT}-X_{Lk}-X_{FL}-FGF21			
132	SABA1-FGF21v1	SABA1-FGF21 вариант 1: коровая последовательность SABA 1 с лидерной последовательность ю AdNT1 и концевой последовательность ю AdCT7 с (GS) ₇ линкером, который соединяет ее с коровой последовательность ю FGF21 с лидерной	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYITITVYAVYGSKYYPISINYTEIEKPSQSGSGSGSGSGSGSPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS

		последовательность ю FNT3 и C- концевым S	
133	SABA1-FGF21v2	SABA1-FGF21 вариант 2; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IDKPSQH</u> HHHHH <u>GSGSGSGSGSGSGS</u> HPIPD <u>SSPLLQ</u> FGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIR EDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILG VKTSRFLCQRPDGALYGS LHFDPACSFREL LLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPA PRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDV GSSDPLSMVGPSQGRSPSYA
134	SABA1-FGF21v3	SABA1-FGF21 вариант 3; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IDKPSQH</u> HHHHH <u>GSGSGSGSGSGSGS</u> PIPDS <u>SPLLQ</u> FGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIRE DGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGV KTSRFLCQRPDGALYGS LHFDPACSFRELL LEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAP RGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVG SSDPLSMVGPSQGRSPSYA <u>S</u>
135	SABA1-FGF21v4	SABA1-FGF21 вариант 4; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IDKPS</u> <u>GSGSGSGSGSGSGSGS</u> PIPDSSPLLQF GGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTVGG AADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFL CQRPDGALYGS LHFDPACSFRELLLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARF LPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLS

			MVGPSQGRSPSYASHHHHHH
136	SABA1-FGF21v5	SABA1-FGF21 вариант 5; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IDKPS</u> <u>GGSGSGSGSGSGSGS</u> <u>HP</u> IPDSSPLLQ FGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVG GAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRF LCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGY NVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPR FLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPL SMVGPSQGRSPSYAHHHHHH
137	SABA1-FGF21v6	SABA1-FGF21 вариант 6; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IDKPS</u> <u>GGSGSGSGSGSGSGS</u> <u>P</u> IPDSSPLLQF GGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVG AADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFL CQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRF LPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLS MVGPSQGRSPSYAS
138	SABA1-FGF21v7	SABA1-FGF21 вариант 7; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IDKPS</u> <u>GGSGSGSGSGSGSGS</u> <u>HP</u> IPDSSPLLQ FGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVG GAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRF LCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGY NVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPR FLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPL SMVGPSQGRSPSYA
139	SABA1-	SABA1-FGF21	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLLISWHSYEQN

	FGF21v8	вариант 8; смотри описание для варианта 1	SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQH</u> HHHHH <u>GSGSGSGSGSGSGS</u> <u>PI</u> PDS <u>S</u> PLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIRE DGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGV KTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEACSFRELL LEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAP RGPAPFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVG SSDPLSMVGPSQGRSPSYAS <u>S</u>
140	SABA1- FGF21v9	SABA1-FGF21 вариант 9; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>I</u> <u>GSGSGSGS</u> <u>PI</u> PDS <u>S</u> PLLQFGGQVRQRYLY TDDAQQTEAHLEIREDDGTVGGAADQSPESLL QLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYG SLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLP LHLPGNKSPHRDPAPRGPAPFLPLPGLPPAL PEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSP SYAS <u>S</u>
141	SABA1- FGF21v10	SABA1-FGF21 вариант 10; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>I</u> <u>GSGS</u> <u>PI</u> PDS <u>S</u> PLLQFGGQVRQRYLYTDDA QQTEAHLEIREDDGTVGGAADQSPESLLQLKA LKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHF DPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHL GNKSPHRDPAPRGPAPFLPLPGLPPALPEPP GILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS <u>S</u>
142	SABA1- FGF21v11	SABA1-FGF21 вариант 11; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>I</u> <u>PI</u> PDS <u>S</u> PLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEA

			HLEIREDDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGV IQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEAC SFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSP HRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAP QPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
143	SABA1- FGF21v12	SABA1-FGF21 вариант 12; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE IHHHHHHGSGSGSGSPIPDSSPLLQFGGQVR QRYLYTDDAQQTEAHLEIREDDGTVGGAADQS PESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSE AHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPG LPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPS QGRSPSYAS
144	SABA1- FGF21v13	SABA1-FGF21 вариант 13; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE IHHHHHHGSGSPIPDSSPLLQFGGQVRQRYL YTDDAQQTEAHLEIREDDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALY GSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGL PLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPA LPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRS PSYAS
145	SABA1- FGF21v14	SABA1-FGF21 вариант 14; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE IHHHHHHPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDD AQQTEAHLEIREDDGTVGGAADQSPESLLQLK ALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLH FDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHL

			PGNKS PHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEP PGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYA <u>S</u>
146	SABA1-FGF21v15	SABA1-FGF21 вариант 15; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDE</u> PIPDSSPLLQFGGQVRQRYL YTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGA LQSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGL PLHLPGNKS PHRDPAPRGPARFLPLPGLPPA LPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRS PSYA <u>S</u>
147	SABA1-FGF21v16	SABA1-FGF21 вариант 16; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDE</u> <u>GSGSGSGS</u> PIPDSSPLLQFG GQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGA ADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLC QRPDGA LYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKS PHRDPAPRGPARFL PLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSM VGPSQGRSPSYA <u>S</u>
148	SABA1-FGF21v17	SABA1-FGF21 вариант 17; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IGSAAAAAAAAGS</u> PIPDSSPLLQFGGQVRQ RYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSP ESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGA LYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEA HGLPLHLPGNKS PHRDPAPRGPARFLPLPGL PPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQ

			GRSPSYAS
149	SABA1-FGF21v18	SABA1-FGF21 вариант 18; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> VVAATPTSLLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>I</u> <u>GSEGESEGESEGESE</u> <u>E</u> PIPDSSPLLQFGGQV RQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQ SPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRP DGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQS EAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLP GLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGP SQGRSPSYAS
150	SABA1-FGF21v19	SABA1-FGF21 вариант 19; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> VVAATPTSLLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>I</u> <u>PASPASPASPASPAS</u> <u>E</u> PIPDSSPLLQFGGQV RQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQ SPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRP DGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQS EAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLP GLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGP SQGRSPSYAS
151	SABA1-FGF21v20	SABA1-FGF21 вариант 20; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> VVAATPTSLLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>I</u> <u>GSPGSPGSPGSPGS</u> <u>E</u> PIPDSSPLLQFGGQV RQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQ SPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRP DGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQS EAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLP GLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGP SQGRSPSYAS
152	SABA1-	SABA1-FGF21	<u>MGVSDVPRDLE</u> VVAATPTSLLISWHSYEQN

	FGF21v21	вариант 21; смотри описание для варианта 1	SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u><u>G</u><u>S</u><u>T</u><u>V</u><u>A</u><u>A</u><u>P</u><u>S</u><u>T</u><u>V</u><u>A</u><u>A</u><u>P</u><u>S</u><u>P</u><u>I</u><u>P</u><u>D</u><u>S</u><u>S</u><u>P</u><u>L</u><u>L</u><u>Q</u><u>F</u><u>G</u><u>G</u><u>Q</u><u>V</u><u>R</u> QRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQS PESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGS LHFDP EACSFRELLLEDGYNVYQSE AHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPG LPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPS QGRSPSY<u>A</u><u>S</u>
153	SABA1-FGF21v22	SABA1-FGF21 вариант 22; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u><u>G</u><u>G</u><u>S</u><u>E</u><u>G</u><u>G</u><u>S</u><u>E</u><u>P</u><u>I</u><u>P</u><u>D</u><u>S</u><u>S</u><u>P</u><u>L</u><u>L</u><u>Q</u><u>F</u><u>G</u><u>G</u><u>Q</u><u>V</u><u>R</u><u>Q</u><u>R</u><u>Y</u><u>L</u><u>T</u> DDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQ LKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGS LHFDP EACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPL HLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALP EPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPS Y<u>A</u><u>S</u>
154	SABA1-FGF21v23	SABA1-FGF21 вариант 23; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u><u>S</u><u>T</u><u>S</u><u>T</u><u>S</u><u>T</u><u>G</u><u>P</u><u>I</u><u>P</u><u>D</u><u>S</u><u>S</u><u>P</u><u>L</u><u>L</u><u>Q</u><u>F</u><u>G</u><u>G</u><u>Q</u><u>V</u><u>R</u><u>Q</u><u>R</u><u>Y</u><u>L</u><u>T</u><u>D</u> DAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQL KALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGS LHFDP EACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLH LPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPE PPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSY <u>A</u><u>S</u>
155	SABA1-FGF21v24	SABA1-FGF21 вариант 24; смотри описание для	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE

		варианта 1	<u>IEKPSQGGSGSGSGS</u> PIPDSPLLQFGGQVR QRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQS PESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPD GALYGSLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQSE AHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPG LPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPS QGRSPSYAS
156	SABA1-FGF21v25	SABA1-FGF21 вариант 25; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQGGSGS</u> PIPDSPLLQFGGQVRQRYL YTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESL LQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALY GSLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQSEAHGL PLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPA LPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRS PSYAS
157	SABA1-FGF21v26	SABA1-FGF21 вариант 26; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQ</u> PIPDSPLLQFGGQVRQRYLYTDDA QQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKA LKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHF DPEACSFRELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLP GNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPP GILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
158	SABA1-FGF21v27	SABA1-FGF21 вариант 27; смотри описание для варианта 1	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQH</u> HHHHH <u>GSGSGSGS</u> PIPDSPLLQF GGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGG AADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFL

			CQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARF LPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLS MVGPSQGRSPSYAS
159	SABA1-FGF21v28	SABA1-FGF21 вариант 28; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQH</u> HHHHH <u>GSGS</u> PIPDSSPLLQFGGQV RQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQ SPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRP DGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQS EAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLP GLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGP SQGRSPSYAS
160	SABA1-FGF21v29	SABA1-FGF21 вариант 29; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQH</u> HHHHHHPIPDSSPLLQFGGQVRQRY LYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPES LLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGAL YGS�HFDPEACSFRELLEDGYNVYQSEAHG LPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPP ALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGR SPSYAS
161	SABA1-FGF21v30	SABA1-FGF21 вариант 30; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQ</u> EDEDEDEDEDEDEPIPDSSPLLQFGGQV RQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQ SPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRP DGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQS EAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLP

			GLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGP SQGRSPSYAS
162	SABA1-FGF21v31	SABA1-FGF21 вариант 31; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQEDEDDEDED</u> GSGSGSGSPIDSSP LLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDG TVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKT SRFLCQRPDGALYGS LHFDEACSFRELLLE DGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSS DPLSMVGPSQGRSPSYAS
163	SABA1-FGF21v32	SABA1-FGF21 вариант 32; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQGSAAAAAAAAGS</u> PIPDSSPLLQFG GQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGA ADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLC QRPDGALYGS LHFDEACSFRELLLEDGYNV YQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFL PLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSM VGPSQGRSPSYAS
164	SABA1-FGF21v33	SABA1-FGF21 вариант 33; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQGSEGSEGSEGSE</u> PIPDSSPLLQ FGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVG GAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRF LCQRPDGALYGS LHFDEACSFRELLLEDGY NVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAR FLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPL SMVGPSQGRSPSYAS

165	SABA1-FGF21v34	SABA1-FGF21 вариант 34; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQ</u> PASPASPASPASPASP <u>PIPDSSPLLQ</u> FGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVG GAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRF LCQRPDGALYGS LHFDEACSFRELLEDGY NVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAR FLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPL SMVGPSQGRSPSYAS
166	SABA1-FGF21v35	SABA1-FGF21 вариант 35; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQ</u> GSPGSPGSPGSPGSP <u>PIPDSSPLLQ</u> FGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVG GAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRF LCQRPDGALYGS LHFDEACSFRELLEDGY NVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAR FLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPL SMVGPSQGRSPSYAS
167	SABA1-FGF21v36	SABA1-FGF21 вариант 36; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQ</u> GSTVAAPSTVAAPS <u>PIPDSSPLLQF</u> GGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGG AADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFL CQRPDGALYGS LHFDEACSFRELLEDGYN VYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARF LPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLS MVGPSQGRSPSYAS
168	SABA1-FGF21v37	SABA1-FGF21 вариант 37; смотри	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS

		описание для варианта 1	GLKPGVDYITITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQGGSEGGSE</u> PIPDSSPLLQFGGQVRQ RYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSP ESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDG ALYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEA HGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGL PPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQ GRSPSYAS
169	SABA1- FGF21v38	SABA1-FGF21 вариант 38; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYITITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQSTSTSTG</u> PIPDSSPLLQFGGQVRQR YLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSP SLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGA LYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAH GLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLP PALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQG RSPSYAS
170	SABA5- FGF21v39	SABA1-FGF21 вариант 39; смотри описание для варианта 1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEDDSYYS RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPDLYTATIS GLKPGVDYITITVYAVTYDVTDLIMHEPISIN YRTE <u>IEKPSGGSGSGSGSGSGS</u> PIPDSSP LLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDG TVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKT SRFLCQRPDGA LYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAH GLPLHLPGNKSPHRDPAPRG PARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSS DPLSMVGPSQGRSPSYASHHHHHH
Примеры белков слияния: X_{FL}-FGF21-X_{LK}-X_{AL}-SABA-X_{AT}			
171	FGF21- SABA1v1	FGF21-SABA1 вариант 1: коровая	MPIDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEA HLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGV IQILGVKTSRFLCQRPDGA LYGLHFDPEAC

		последовательность FGF21 с лидерной последовательностью FNT3 и C-концевым S, с G(GS)-G линкером, который соединяет коровую последовательность SABA 1 с лидерной последовательностью AdNT3 и AdCT1 хвостом с His6-меткой	SFRELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSP HRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAP QPPDVGSDDLPLSMVGPSQGRSPSYASGGSGS GGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLI SWHSYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTTITVAVYGSKYYY PISINYRTEIDKPSQHNNHHH
172	FGF21-SABA1v2	FGF21-SABA1 вариант 2; смотри описание для варианта 1	MPIDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEA HLEIREDTVGGAADQSPESLLQLKALKPGV IQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEAC SFRELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSP HRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAP QPPDVGSDDLPLSMVGPSQGRSPSYASGGSGS GGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLI SWHSYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTTITVAVYGSKYYY PISINYRTEIEKPSQHNNHHH
173	FGF21-SABA1v3	FGF21-SABA1 вариант 3; смотри описание для варианта 1	MPIDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEA HLEIREDTVGGAADQSPESLLQLKALKPGV IQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEAC SFRELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSP HRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAP QPPDVGSDDLPLSMVGPSQGRSPSYASGGSGS GGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLI SWHSYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP

			YSQTTATISGLKPGVDYTTITVYAVYGSYYY PISINYRTEIEKPSQ
Примеры тримерного белка слияния: X_{FL}-FGF21-X_{LK}-X_{AL}-SABA-X_{AT}-X_{LK}-X_{FL}-FGF21			
174	FGF21-SABA1-FGF21v1	Пример тримерного белка слияния, в котором последовательность, содержащая коровью последовательность SABA 1 фланкирована коровыми последовательностями FGF21, каждая из которых содержит уникальные N- и C-концевые последовательности	MHHHHHHIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDA QQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKA LKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGLYGLHFDPEACSF RELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLP GNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPP GILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS GGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAAATPTS LLISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEF TVPYSQTTATISGLKPGVDYTTITVYAVYGSK YYYIPISINYRTEIDKPSGGSGSGSGSGSGSG SPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHL EIREGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQ ILGVKTSRFLCQRPDGLYGLHFDPEACSF RELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLP GNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQP PDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
Примеры последовательностей GLP-1 и экзендина и белков слияния			
226	GLP-1v1	GLP-1 вариант 1: GLP-1(7-36), необязательно может содержать C-концевую α-амидную группу	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR
227	GLP-1v2	GLP-1 вариант 2: GLP-1(7-37)	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGRG
228	экзендин-4	экзендин-4, необязательно может содержать C-	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGP SSGAPPPS

		концевую α-амидную группу	
229	GLP-1-SABA1v1	GLP-1-SABA1 вариант 1: GLP-1(7-37) с N-концевым Met, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	<u>M</u> HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR <u>GGGGSGGGSGGGSGGGSG</u> GVSDVPRDLEVVAAT PTSLGISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPV QEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVY GSKYYYPISINYTE
230	GLP-1-SABA1v2	GLP-1-SABA1 вариант 2: GLP-1(7-37) с N-концевым Met, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	<u>M</u> HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR <u>G</u> EDEDEDEDEDEGVSDVPRDLEVVAATPTSL ISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTV PYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYY YPISINYTE
231	SABA1-GLP-1v1	SABA1-GLP-1 вариант 1: SABA1.5 слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с GLP-1(7-37)	<u>M</u> GVSDVPRDLEVVAATPTSLGISWHSYYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYYPISINYTE <u>GGGGSGGGSGGGSGGGSG</u> HAEGTFTSDVSSYLEG QAAKEFIAWLVKGRG
232	SABA1-GLP-1v2	SABA1-GLP-1 вариант 2: SABA1.5 слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с GLP-1(7-37)	<u>M</u> GVSDVPRDLEVVAATPTSLGISWHSYYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYYPISINYTE <u>E</u> DEDEDEDEDEHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKE FIAWLVKGRG
233	экзендин-4-SABA1v1	экзендин-4-SABA1 вариант 1: экзендин-4 с N-концевым Met, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	<u>M</u> HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGG PSSGAPPPS <u>GGGGSGGGSGGGSGGGSG</u> GVSDVPR DLEVVAATPTSLGISWHSYYEQNSYYRITYG ETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDY TITVYAVYGSKYYYPISINYTE
234	экзендин-4-	экзендин-4-SABA1	<u>M</u> HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR

	SABA1v2	вариант 1: экзендин-4 с N-концевым Met, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	<u>GEDEDEDEDE</u> GVSDVPRDLEVVAATPTSLLSWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE
235	SABA1-экзендин-4v1	SABA1-экзендин-4 вариант 1: SABA1.5 слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с экзендином-4	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTEGGGGSGGGSGGGGS]HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS
236	SABA1-экзендин-4v2	SABA1-экзендин-4 вариант 2: SABA1.5 слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с экзендином-4	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTEDEDEDEDEDE]HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS
Примеры последовательностей плектазина и белков слипания			
237	Plec	Плектазин (Plec)	MGFGCNGPWEDDDMQCHNHCKSIKGYKGGYCAKGGFVCKCY
238	SABA1-Plec	коровья последовательность SABA1c AdNT1 дополнительной последовательностью SABA1, слитая с (ED) ₅ линкером, слитым с плектазином	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTEDEDEDEDEDE]MGFGCNGPWEDDDMQCHNHCKSIKGYKGGYCAKGGFVCKCY
239	Plec-SABA1	Плектазин, слитый с коровой последовательностью SABA1 с AdNT3 и дополнительной	MGFGCNGPWEDDDMQCHNHCKSIKGYKGGYCAKGGFVCKCYVSDVPRDLEVVAATPTSLLSWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTEDEDEDEDEDE

		последовательность ю L26	
Примеры последовательностей програнулина и атстринина и белков слияния			
240	PRGNv1	Вариант 1 програнулина (PRGN), сигнальная последовательность <u>подчеркнута</u> и элементы, использованные в атстрине указаны <u>строчными</u> <u>буквами/курсивом/по</u> <u>очеркнуты линиями</u> <u>из точек</u>	MWTLVSWVALTAGLVAGTRCPDGFQFCPVACC LDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACG DGHHCCPRGFHCSADGRSCFQSGNNSVGAI QCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPga <u>sccedrnhccphgafcdlvhtrcittptgthp</u> <u>lakklpagtrnravalsssvMCPDARSRCPD</u> GSTCCELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCP QDTVCDLIQSKCLskenattdlltklpahtv <u>gdvkcmevscpdgytccrlqsgawGCCPFT</u> QAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTceagphq <u>vpwmekapahlsldpqalkrdvpcdnvssc</u> <u>pssdtccqltsgewgccpipeavccsdhghc</u> <u>cpqgytcVAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRA</u> SLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWA CCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCE KEVVSAPATFLARSPHVGVKDVECEGEGHFC HDNQTCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHC CPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPAL RQLL
241	PRGNv2	PRGN вариант 2: PRGN(21-588)	TRCPDGFQFCPVACC LDPGGASYSCCRPLLDK WPTTLRHLGGPCQVDAHCSAGHSCIFTVSG TSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGR SCFQSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCD LVHTRCITPTGTHPLAKKLPARTNRAVALS SSVMCPDARSRCPDGSTCCELPSGKYGCCPM PNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVVKCDMEVSCPDGYTC

			CRLQSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFT CDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQ ALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCC PIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGS EIVAGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCP VGQTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQHCC PAGYTCNVKARSCEKEVVSAPATFLARSPH VGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACC PYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRR EAPRWDAPLRDPALRQLL
242	ATST	атстрин (ATST)	PQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTG THPLAKKLPAQRTNRAVALSSSSKEDATDDL LTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQS GAWCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQALKR DVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIP
243	PRGN-SABA1v1	PRGN-SABA1 вариант 1: PRGN(21-588) с N-концевым Met, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	MTRCPDGQFCFVACCLDPGGASYSCCRPLLD KWPTTLRHLGGPCQVDAHCSAGHSCIFTVS GTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADG RSCFQRSNNVSGAIQCPDSQFECPDFSTCC VMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKE NATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQHC CPAGYTCNVKARSCEKEVVSAPATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC

			CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLR REAPRWDAPLRDPALRQLLGGGSGGGSGG GGS ⁵ GVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYIE QNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTAT ISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYR TE
244	PRGN-SABA1v2	PRGN-SABA1 вариант 2: PRGN(21-588) с N-концевым Met, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	MTRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLD KWPTTLRHLGGPCQVDAHCSAGHSCTFTVS GTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADG RSCFQSRGNNVSGAIQCPDSQFECPDFSTCC VMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAF DLVHTRCITPTGTHPLAKKLPARTNRAVAL SSSVMCPDARSRCPDGSTCCCLPSGKYGCCP MPNATCCSDHLHCCPDQTVCDLIQSKCLSKE NATDILLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYT CCRLQSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGF TCDTQKGTCEQGPVQVPMKAPAHLSLPDP QALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGC CPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRG SEIVAGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSC PVGQTCPCSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQHC CPAGYTCNVKARSCEKEVVSAPATFLARSP HVGKDVCEGEGHFCHDNQTCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLR REAPRWDAPLRDPALRQLLEDEDEDEDE ⁵ GV SDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYIEQNSYY RITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLK PGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE
245	SABA1-PRGNv1	SABA1-PRGN вариант 1: SABA1.5, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с	MGVS ³ DVPRDLEVVAATPTSLISWHSYIEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE GGGSGGGSGGGSGGSTRCPDGQFCPVACCLD

		PRGN(21-588)	PGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVD AHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDG HHCCPRGFHCSADGRSCFQSGNNSVGAIQC PDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASC CEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGTHPLA KKLPAQRTNRAVALSSVMCPDARSRCPDGS TCCELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQD TVCDLIQSKCLSKENATTDLLTKLPAHTVGD VKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFTQA VCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPS SDTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCP QGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASL SHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACC QLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKE VVSAQPATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHD NQTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHCCP AGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALRQ LL
246	SABA1- PRGNv2	SABA1-PRGN вариант 2: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с PRGN(21-588)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSYYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE EDEDEDEDETRCPDGQFCPVACCLDPGGAS YSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHCSA GHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCP RGFHCSADGRSCFQSGNNSVGAIQCPDSQF ECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRV HCCPHGAFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLA QRTNRAVALSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQD TVCDLIQSKCLSKENATTDLLTKLPAHTVGD VKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFTQAVCC

			EDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPWME KAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDT CCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGY TCVAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASLSHP RDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLP HAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVS AQPATFLARSPHVGKDVCEGEGHFCHDNQT CCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHCCPAGE RCAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALRQLL
247	ATST-SABA1v1	ATST-SABA1 вариант 1: атстрин с N-концевым Met, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	MPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPT GTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSSKEDATTD LLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLO SGAWCEQGPVWMEKAPAHLSLPDPQALK RDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIP <u>GGGSGGGSGGGSG</u> GVSDVPRDLEVVAATP TSLISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQ EFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYG SKYYYPI SINYRTE
248	ATST-SABA1v2	ATST-SABA1 вариант 2: атстрин с N-концевым Met, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	MPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPT GTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSSKEDATTD LLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLO SGAWCEQGPVWMEKAPAHLSLPDPQALK RDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIP <u>EDEDEDEDED</u> GVSDVPRDLEVVAATPTSLLI SWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVP YSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYY PISINYTE
249	SABA1-ATSTv1	SABA1-ATST вариант 1: SABA1.5, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с атстрином	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSYYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYYPI SINYRTE <u>GGGSGGGSGGGSG</u> PQASCCEDRVHCCPHG AFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRA

			VALSSSSKEDATTDLLTKLPAHTVGDVKCDM EVSCPDGYTCCRLQSGAWCEQGPHQVPWMEK APAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTC CQLTSGEWGCCPIIP
250	SABA1- ATSTv2	SABA1-ATST вариант 2: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с атстрином	MGVSDVPRDL ~~EV~~ VAAATPTSLLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYITITVYAVYGSKYYPISINYRTE ~~EDEDEDEDE~~ D ~~P~~ QASCCEDRVHCCPHGAFCDL VHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSS SSKEDATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCP DGYTCCRLQSGAWCEQGPHQVPWMEKAPAHL SLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCQQLTS GEWGCCPIIP
Примеры последовательностей IFN и белков слияния			
251	IFNλv1	IFN лямбда1, вариант 1	GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASF KKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDRLRL LQVRERPVALEAELALT ~~TK~~ VLEAAAGPALED VLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRPR GRLHHWLHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLF RLLTRDLKYVADGNLCLRTSTHPEST
252	IFNλv2	IFN лямбда1, вариант 2: IFN лямбда1 с заменой C171S	GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASF KKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDRLRL LQVRERPVALEAELALT ~~TK~~ VLEAAAGPALED VLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRPR GRLHHWLHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLF RLLTRDLKYVADGNLSLRTSTHPEST
253	IFNλv3	IFN лямбда1, вариант 3: IFN лямбда1 с удалением 6 аминокислот с N- конца и заменой C165S	KPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFKKARDA LEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDRLRLQVRER PVALEAELALT ~~TK~~ VLEAAAGPALEDVLDQPL HTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLHHW LHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLTRD LKYVADGNLSLRTSTHPEST

254	IFN λ v4	IFN лямбда1, вариант 4: IFN лямбда1 с удалением 6 аминокислот с N- конца и заменами D161E и C165S	KPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFKKARDA LEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLRLQLQVRER PVALEAELALTLKVLEAAAGPALEDVLDQPL HTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLLHHW LHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLLRD LKYVAEGNLSLRTSTHPEST
255	IFN λ v5	IFN лямбда1, вариант 5: IFN лямбда1 с удалением 6 аминокислот с N- конца и заменами G162A и C165S	KPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFKKARDA LEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLRLQLQVRER PVALEAELALTLKVLEAAAGPALEDVLDQPL HTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLLHHW LHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLLRD LKYVADANLSLRTSTHPEST
256	IFN λ v6	IFN лямбда1, вариант 6: IFN лямбда1 с заменами D167E и C171S	GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASF KKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLRL LQVRERPVALEAELALTLKVLEAAAGPALED VLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRPR GRLLHHWLHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLF RLLRDLKYVAEGNLSLRTSTHPEST
257	IFN λ v7	IFN лямбда1, вариант 7: IFN лямбда1 с заменами G168A и C171S	GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASF KKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLRL LQVRERPVALEAELALTLKVLEAAAGPALED VLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRPR GRLLHHWLHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLF RLLRDLKYVADANLSLRTSTHPEST
258	IFN λ - SABA1v1	IFN λ -SABA1 вариант 1: IFN λ v1 с N-концевым Met, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	MGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELAS FKKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLR LLQVRERPVALEAELALTLKVLEAAAGPALE DVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRP RGRLLHHWLHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLF FRLLRDLKYVADGNLCLRTSTHPESTGGGG SGGGSGGGGS[GVSDVPRDLEVVAATPTSLL ISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTV

			PYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKEY YPISINYRTE
259	IFN λ - SABA1v2	IFN λ -SABA1, вариант 2: IFN λ v2 с N-концевым Met, слитый с (GGGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	MGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELAS FKKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLR LLQVRERPVALEAELALTLKVLEAAAGPALE DVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRP RGRLLHHLHRLQEAPKESAGCLEASVTFNL FRLLTRDLKYVADGNLSLRTSTHPESTGGG GGGGSGGGGS
260	IFN λ - SABA1v3	IFN λ -SABA1, вариант 3: IFN λ v3 с N-концевым Met, слитый с (GGGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	GVSDVPRDLEVVAATPTSLL ISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTV PYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKEY YPISINYRTE
261	IFN λ - SABA1v4	IFN λ -SABA1, вариант 4: IFN λ v4 с N-концевым Met, слитый с (GGGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTT ATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKEYYPISIN YRTE

262	IFN λ - SABA1v5	IFN λ -SABA1, вариант 5: IFN λ v5 с N-концевым Met, слитый с (GGGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	<u>M</u> KPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFKKARD ALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLRLQLQVRE RPVALEAELALTCLKVLEAAAGPALEDVLDQP LHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLLHH WLHRLQEAPKESAGCLEASVTFNLFRLLTR DLKYVADANLSLRTSTHPESTGGGSGGGGS GGGSGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSY YEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTT ATISGLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISIN YRTE
263	IFN λ - SABA1v6	IFN λ -SABA1, вариант 6: IFN λ v6 с N-концевым Met, слитый с (GGGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	<u>M</u> GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELAS FKKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLR LLQVRERPVLEAELALTCLKVLEAAAGPALE DVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRP RGRLLHHLHRLQEAPKESAGCLEASVTFNLFRLLTR DLKYVAEGNLSLRTSTHPESTGGGG SGGGSGGGSGVSDVPRDLEVVAATPTSLL ISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTV PYSQTATISGLKPGVDYTTITVYAVYGSKY YPISINYRTE
264	IFN λ - SABA1v7	IFN λ -SABA1, вариант 7: IFN λ v7 с N-концевым Met, слитый с (GGGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	<u>M</u> GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELAS FKKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLR LLQVRERPVLEAELALTCLKVLEAAAGPALE DVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRP RGRLLHHLHRLQEAPKESAGCLEASVTFNLFRLLTR DLKYVADANLSLRTSTHPESTGGGG SGGGSGGGSGVSDVPRDLEVVAATPTSLL ISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTV PYSQTATISGLKPGVDYTTITVYAVYGSKY YPISINYRTE
265	IFN λ -	IFN λ -SABA1,	<u>M</u> GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELAS FKKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLR

	SABA1v8	вариант 8: IFN λ v1 с N-концевым Met, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	LLQVRERPVALEAELALT LKVL EAAAGPALE DVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRP RGRLLHHWHLRLQEAPKKESAGCLEASVTFNL FRLLTRDLKYVADGNLCLRTSTHPEST <u>EDED</u> <u>EDED</u> GVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHS YYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQT TATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISIN YRTE
266	IFN λ - SABA1v9	IFN λ -SABA1, вариант 9: IFN λ v2 с N-концевым Met, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	MGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELAS FKKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLR LLQVRERPVALEAELALT LKVL EAAAGPALE DVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRP RGRLLHHWHLRLQEAPKKESAGCLEASVTFNL FRLLTRDLKYVADGNLSLRTSTHPEST <u>EDED</u> <u>EDED</u> GVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHS YYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQT TATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISIN YRTE
267	IFN λ - SABA1 v10	IFN λ -SABA1, вариант 10: IFN λ v3 с N-концевым Met, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	MKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFKKARD ALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLRLLQVRE RPVALEAELALT LKVL EAAAGPALEDVLDQP LHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLLHH WLHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLLTR DLKYVADGNLSLRTSTHPEST <u>EDED EDED</u> GVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYYEQNS YYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISG LKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISIN YRTE
268	IFN λ - SABA1 v11	IFN λ -SABA1, вариант 11: IFN λ v4 с N-концевым Met, слитый с (ED) ₅	MKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFKKARD ALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLRLLQVRE RPVALEAELALT LKVL EAAAGPALEDVLDQP LHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLLHH WLHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLLTR

		линкером, слитым с SABA1.4	DLKYVAEGNLSLRTSTHPEST ~~EDEDEDEDED~~ GVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSWHSYYEQNS YYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISG LKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE
269	IFN λ -SABA1 v12	IFN λ -SABA1, вариант 12: IFN λ v5 с N-концевым Met, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	MKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELASFKKARD ALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLRLLQVRE RPVALEAEALATLKVLEAAAGPALEDVLDQP LHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRPRGRLLHH WLHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLLTR DLKYVADANLSLRTSTHPEST ~~EDEDEDEDED~~ GVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSWHSYYEQNS YYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISG LKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE
270	IFN λ -SABA1 v13	IFN λ -SABA1, вариант 13: IFN λ v6 с N-концевым Met, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	MGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELAS FKKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLR LLQVRERPVAEALATLKVLEAAAGPALE DVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRP RGRLLHHLHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLLTR DLKYVAEGNLSLRTSTHPEST ~~EDED~~ ~~EDEDED~~ GVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSWHS YYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQT TATISGLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE
271	IFN λ -SABA1 v14	IFN λ -SABA1, вариант 14: IFN λ v7 с N-концевым Met, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	MGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQELAS FKKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNWDLR LLQVRERPVAEALATLKVLEAAAGPALE DVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAGPRP RGRLLHHLHRLQEAPKKESAGCLEASVTFNLFRLLTR DLKYVADANLSLRTSTHPEST ~~EDED~~ ~~EDEDED~~ GVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSWHS YYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQT TATISGLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE

			NYRTE
272	SABA1-IFNλv1	SABA1-IFNλ, вариант 1: SABA1.5, слитый с (GGGGS) ₃ линкером, слитым с IFNλv1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLGISWHSYYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE GGGSGGGSGGGSGGPVPTSKPTTTGKGCH IGRFKSLSPQELASFKKARDALEESLKLKNW SCSSPVFPGNWDLRLQVRERPVALEAELAL TLKVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQL QACIQPQPTAGPRPRGRLLHHLHRLQEAPKK ESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKYVADGNLC LRTSTHPEST
273	SABA1-IFNλv2	SABA1-IFNλ, вариант 2: SABA1.5, слитый с (GGGGS) ₃ линкером, слитым с IFNλv2	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLGISWHSYYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE GGGSGGGSGGGSGGPVPTSKPTTTGKGCH IGRFKSLSPQELASFKKARDALEESLKLKNW SCSSPVFPGNWDLRLQVRERPVALEAELAL TLKVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQL QACIQPQPTAGPRPRGRLLHHLHRLQEAPKK ESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKYVADGNLS LRTSTHPEST*
274	SABA1-IFNλv3	SABA1-IFNλ, вариант 3: SABA1.5, слитый с (GGGGS) ₃ линкером, слитым с IFNλv3	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLGISWHSYYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE GGGSGGGSGGGSGGKPTTTGKGCHIGRFKS LSPQELASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPV FPGNWDLRLQVRERPVALEAELALTLKVLE AAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQP QPTAGPRPRGRLLHHLHRLQEAPKKEAGCL EASVTFNLFRLLTRDLKYVADGNLSLRTSTH PEST
275	SABA1-	SABA1-IFNλ,	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLGISWHSYYEQN

	IFN λ v4	вариант 4: SABA1.5, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с IFN λ v4	SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE GGGSGGGSGGGSGKPTTTGKGCHIGRFKS LSPQELASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPV FPGNWDRLRLQVRERPVAAELALTLKVLE AAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQP QPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAPKESAGCL EASVTFNLFRLLTRDLKYVAEGNLSLRTSTH PEST
276	SABA1- IFN λ v5	SABA1-IFN λ , вариант 5: SABA1.5, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с IFN λ v5	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE GGGSGGGSGGGSGKPTTTGKGCHIGRFKS LSPQELASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPV FPGNWDRLRLQVRERPVAAELALTLKVLE AAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQP QPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAPKESAGCL EASVTFNLFRLLTRDLKYVADANLSLRTSTH PEST
277	SABA1- IFN λ v6	SABA1-IFN λ , вариант 6: SABA1.5, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с IFN λ v6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE GGGSGGGSGGGSGPVPTSKPTTTGKGCH IGRFKSLSPQELASFKKARDALEESLKLKNW SCSSPVFPGNWDRLRLQVRERPVAAELAL TLKVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQL QACIQPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAPKK ESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKYVAEGNLS LRTSTHPEST
278	SABA1- IFN λ v7	SABA1-IFN λ , вариант 7: SABA1.5, слитый с (GGGS) ₃	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE

		линкером, слитым с IFN λ v7	GGGGSGGGSGGGSGGFPVPTSKPTTTGKGCH IGRFKSLSPQELASFKKARDALEESLKLKNW SCSSPVFPGNWDLRLQVRERPVAAELAL TLKVLEAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQL QACIQPQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAPKK ESAGCLEASVTFNLFRLLTRDLKYVADANLS LRTSTHPEST
279	SABA1-IFN λ v8	SABA1-IFN λ , вариант 8: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с IFN λ v1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE EDEDDEDGFPVPTSKPTTTGKGCHIGRFK SLSPQELASFKKARDALEESLKLKNWSCSSP VFPGNWDLRLQVRERPVAAELALTLKVL EAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQ PQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAPKESAGC LEASVTFNLFRLLTRDLKYVADGNLCLRTST HPEST
280	SABA1-IFN λ v9	SABA1-IFN λ , вариант 9: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с IFN λ v2	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE EDEDDEDGFPVPTSKPTTTGKGCHIGRFK SLSPQELASFKKARDALEESLKLKNWSCSSP VFPGNWDLRLQVRERPVAAELALTLKVL EAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQ PQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAPKESAGC LEASVTFNLFRLLTRDLKYVADGNLSLRTST HPEST
281	SABA1-IFN λ v10	SABA1-IFN λ , вариант 10: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с IFN λ v3	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE EDEDDEDKPTTTGKGCHIGRFKSLSPQE LASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPGNW

			DLRLLQVRERPVAAELALTLKVLEAAAGP ALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAG PRPRGRLHHWLHRLQEAPKKESAGCLEASVT FNLFRLLTRDLKYVADGNLSLRTSTHPEST
282	SABA1- IFN λ v11	SABA1-IFN λ , вариант 11: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с IFN λ v4	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE EDEDDEDKPTTTGKGCHIGRFSLSPQE LASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPNGW DLRLLQVRERPVAAELALTLKVLEAAAGP ALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAG PRPRGRLHHWLHRLQEAPKKESAGCLEASVT FNLFRLLTRDLKYVAEGNLSLRTSTHPEST
283	SABA1- IFN λ v12	SABA1-IFN λ , вариант 12: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с IFN λ v5	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE EDEDDEDKPTTTGKGCHIGRFSLSPQE LASFKKARDALEESLKLKNWSCSSPVFPNGW DLRLLQVRERPVAAELALTLKVLEAAAGP ALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQPQPTAG PRPRGRLHHWLHRLQEAPKKESAGCLEASVT FNLFRLLTRDLKYVADANLSLRTSTHPEST
284	SABA1- IFN λ v13	SABA1-IFN λ , вариант 13: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с IFN λ v6	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE EDEDDEDGPVPTSKPTTTGKGCHIGRFK SLSPQELASFKKARDALEESLKLKNWSCSSP VFPNGWDLRLLQVRERPVAAELALTLKVL EAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQ PQPTAGPRPRGRLHHWLHRLQEAPKKESAGC LEASVTFNLFRLLTRDLKYVAEGNLSLRTST HPEST

285	SABA1-IFN λ v14	SABA1-IFN λ , вариант 14: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с IFN λ v7	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>EDEDEDEDED</u> GPVPTSKPTTTGKGCHIGRFK SLS PQELASFKKARDALEESLKLKNWSCSSP VFPGNWDLRLLQVRERPVAAELALTLKVL EAAAGPALEDVLDQPLHTLHHILSQLQACIQ PQPTAGPRPRGRLLHHLRLQEAPKKESAGC LEASVTFNLFRLLTRDLKYVADANLSLRTST HPEST
Примеры последовательностей IL-21 и белков слияния			
286	IL21v1	IL-21, вариант 1: человеческий IL-21 с нативной лидерной последовательностью (подчеркнута)	MDSSPGNMERIVICLMVIFLGLTVHKSSSQG QDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLP APEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNE RIINVS IKKLKRKPPSTNAGRRQKHLRTCP CDSYEKKPPKEFLERFKSLQKMIHQHLSSR THGSEDS
287	IL21v2	IL-21, вариант 2: человеческий IL-21 без лидерной последовательности	MQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTG NNERIINVS IKKLKRKPPSTNAGRRQKHLRT CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLQKMIHQHL SSRTHGSEDS
288	IL21na1	нуклеотидная последовательность IL21, вариант 1: нуклеотидная последовательность, кодирующая последовательность человеческого IL-21 с нативной лидерной последовательностью	<u>ATGGATTCCAGTCCTGGCAACATGGAGAGGA</u> <u>TTGTCATCTGTCTGATGGTCATCTTCTTGGG</u> <u>GACACTGGTCCACAAATCAAGCTCCCAAGGT</u> CAAGATCGCCACATGATTAGAATGCGTCAAC TTATAGATATTGTTGATCAGCTGAAAAATTA TGTGAATGACTTGGTCCCTGAATTTCTGCCA GCTCCAGAAGATGTAGAGACAACTGTGAGT GGTCAGCTTTTCTCTGTTTTCAGAAGGCCCA ACTAAAGTCAGCAAATACAGGAAACAATGAA AGGATAATCAATGTATCAATTAAAAAGCTGA

		ю, часть последовательности, кодирующая лидерную последовательность, подчеркнута; экспрессии в клетках млекопитающих	AGAGGAAACCACCTTCCACAAATGCAGGGAG AAGACAGAAACACAGACTAACATGCCCTTCA TGTGATTCTTATGAGAAAAACCACCCAAAG AATTCCTAGAAAGATTCAAATCACTTCTCCA AAAGATGATTCATCAGCATCTGTCCTCTAGA ACACACGGAAGTGAAGATTCTCTGA
289	IL21na2	нуклеотидная последовательность IL21, вариант 2: нуклеотидная последовательность, кодирующая последовательность человеческого IL-21 без лидерной последовательности; кодоны последовательности были частично оптимизированы для экспрессии в <i>E. coli</i>	ATGCAAGGTCAAGATCGCCACATGATTAGAA TGCGTCAACTTATAGATATTGTTGATCAGCT GAAAAATTATGTGAATGACCTGGTTCCGGAA TTCCTGCCGGCTCCGGAAGATGTTGAGACCA ACTGTGAGTGGTCCGCTTTCTCCTGTTTCCA GAAAGCCCAGCTGAAATCCGCAAACACCGGT AACAACGAACGTATCATCAACGTTTCCATTA AAAACTGAAACGTAAACCGCCGTCCACCAA CGCAGGTCGTCGTCAGAAACACCGTCTGACC TGCCCGTCTGTGATTCTTATGAGAAAAAAC CGCCGAAAGAATTCTTGGAACGTTTCAAATC CCTGCTGCAGAAAATGATTCACCAGCACCTG TCCTCTCGTACCCACGGTTCGAAGATTCTCT GA
290	IL21- SABA1v1	IL21-SABA1, вариант 1: IL21 с native лидерной последовательность ю, слитый с (GGGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	MDSSPGNMERIVICLMVIFLGLTVHKSSSQG QDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLP APEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNE RIINVSIIKKLRKPPSTNAGRRQKHLRTCP CDSYEKKPPKEFLERFKSLQKMINQHLSR THGSEDSGGGGSGGGSGGGSGVSDVPRDL EVVAATPTSLISWHSYYEQNSYYRITYGET GGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTI TVYAVYGSKYYPISINYRTE

291	IL21-SABA1v2	IL21-SABA1, вариант 2: IL21 без лидерной последовательности, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с SABA1.4	MQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTG NNERIINVS IKKLRKPPSTNAGRRQKHRLT CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHL SSRTHGSEDS <u>GGGSGGGSGGGSG</u> GVSDVP RDLEVVAATPTSLISWHSYEQNSYYRITY GETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVD YTITVYAVYGSKYYPISINYRTE
292	IL21-SABA1v3	IL21-SABA1, вариант 3: IL21 с нативной лидерной последовательностью, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	MDSSPGNMERIVICLMVIFLGLVHKSSSQG QDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLP APEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNE RIINVS IKKLRKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS <u>EDEDEDEDE</u> GVSDVPRDLEVVA TPTSLISWHSYEQNSYYRITYGETGGNSP VQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAV YGSKYYPISINYRTE
293	IL21-SABA1v4	IL21-SABA1, вариант 4: IL21 без лидерной последовательности, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4	MQGQDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTG NNERIINVS IKKLRKPPSTNAGRRQKHRLT CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHL SSRTHGSEDS <u>EDEDEDEDE</u> GVSDVPRDLEV VAATPTSLISWHSYEQNSYYRITYGETGG NSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITV YAVYGSKYYPISINYRTE
294	SABA1-IL21v1	SABA1-IL21, вариант 1: SABA1.5, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с IL-21 без лидерной последовательности	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN</u> SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>GGGSGGGSGGGSG</u> MQGQDRHMIRMRLID IVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSA FSCFQKAQLKSANTGNNERIINVS IKKLRK PPSTNAGRRQKHRLTCPSDSYEKKPPKEFL

			ERFKSLLQKMIHQHLSRTHGSEDS
295	SABA1-IL21v2	SABA1-IL21, вариант 2: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с IL-21 без лидерной последовательности	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLISWHSYYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYITITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>EDEDEDEDE</u> MQGQDRHMIRMRLIDIVDQL KNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQ KAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTN AGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKS LLQKMIHQHLSRTHGSEDS
Примеры последовательностей амилина и белков слияния			
296	AMYv1	Амилин (AMY), вариант 1: человеческий амилин (с Cys 2-7 дисульфидной связью и C-концевым амидированием)	KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGAILSSTN VGSNTY
297	AMYv2	AMY, вариант 2: прамлинтид (с Cys 2-7 дисульфидной связью и C-концевым амидированием)	KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTN VGSNTY
298	AMYv3	AMY, вариант 3: давалинтид (с Cys 2-7 дисульфидной связью и C-концевым амидированием)	KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNT Y
299	AMYv4	AMY, вариант 4: UGP-281 (с Cys 1-7)	CSNLSTCVLGKLSNELHKLNTYPRTDVGANT Y

		дисульфидной связью и С- концевым амидированием)	
300	AMYv5	AMY, вариант 5: амилин крысы (с Cys 2-7 дисульфидной связью и С- концевым амидированием)	KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTN VGSNTY
301	AMYv6	AMY, вариант 6: свиной амилин (с Cys 2-7 дисульфидной связью и С- концевым амидированием)	KCNMATCATQHLANFLDRSRNNLGTFSPK VGSNTY
302	AMYv7	AMY, вариант 7: кошачий амилин (с Cys 2-7 дисульфидной связью и С- концевым амидированием)	KCNTATCATQRLANFLIRSSNNLGAILSPN VGSNTY
303	AMYv8	AMY, вариант 8: кальцитонин лосося (с Cys 1-7 дисульфидной связью и С- концевым амидированием)	CSNLSTCVLGKLSNELHKLNTYPRNTGSGT P
304	SABAl-	белок слияния	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSWHSYYEQN

	AMYv1	SABA-амилин, вариант 1: SABA1.6, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с AMYv1, с C- концевым амидированием	SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQ</u> <u>EEDEDEDEDE</u> KCNTATCATQRLANF LVHSSNFGAILSSTNVGSNTY
305	SABA1- AMYv2	белок слияния SABA-амилин, вариант 1: SABA1.7, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с AMYv1, с C- концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDE</u> KCNTATCATQRLANFLVHSS NNFGAILSSTNVGSNTY
306	SABA1- AMYv3	белок слияния SABA-амилин, вариант 3: SABA1.6, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с AMYv1, с C- концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQ</u> <u>GGSGSGSGS</u> KCNTATCATQRLANFL VHSSNFGAILSSTNVGSNTY
307	SABA1- AMYv4	белок слияния SABA-амилин, вариант 4: SABA1.7, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с AMYv1, с C- концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IGSGSGSGS</u> KCNTATCATQRLANFLVHSSN NFGAILSSTNVGSNTY
308	SABA1-	белок слияния	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN

	AMYv5	SABA-амилин, вариант 5: SABA1.6, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с AMYv2, с C- концевым амидированием	SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQ</u> <u>EEDEDEDEDE</u> KCNTATCATQRLANF LVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY
309	SABA1- AMYv6	белок слияния SABA-амилин, вариант 6: SABA1.7, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с AMYv2, с C- концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDE</u> KCNTATCATQRLANFLVHSS NNFGPILPPTNVGSNTY
310	SABA1- AMYv7	белок слияния SABA-амилин, вариант 7: SABA1.6, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с AMYv2, с C- концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQ</u> <u>GGSGSGSGS</u> KCNTATCATQRLANFL VHSSNNFGPILPPTNVGSNTY
311	SABA1- AMYv8	белок слияния SABA-амилин, вариант 8: SABA1.7, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с AMYv2, с C- концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IGSGSGSGS</u> KCNTATCATQRLANFLVHSSN NFGPILPPTNVGSNTY
312	SABA1-	белок слияния	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLISWHSYEQN

	AMYv9	SABA-амилин, вариант 9: SABA1.6, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с AMYv3, с С- концевым амидированием	SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE IEKPSQEEDEDEDEDEKNCNTATCVLGRLSQE LHRLQTYPRNTGSNTY
313	SABA1- AMYv10	белок слияния SABA-амилин, вариант 10: SABA1.7, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с AMYv3, с С-концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE IEDEDEDEDEKNCNTATCVLGRLSQELHRLQ TYPRNTGSNTY
314	SABA1- AMYv11	белок слияния SABA-амилин, вариант 11: SABA1.6, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с AMYv3, с С-концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE IEKPSQGGSGSGSGSKNCNTATCVLGRLSQEL HRLQTYPRNTGSNTY
315	SABA1- AMYv12	белок слияния SABA-амилин, вариант 12: SABA1.7, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с AMYv3, с С-концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE IGSGSGSGSGSKNCNTATCVLGRLSQELHRLQ TYPRNTGSNTY
316	SABA1-	белок слияния	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN

	AMYv13	SABA-амилин, вариант 13: SABA1.6, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с AMYv4, с С-концевым амидированием	SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQ</u> <u>EEDEDEDEDE</u> CSNLSTCVLGKLSNE LHKLNTYPRTDVGANTY
317	SABA1- AMYv14	белок слияния SABA-амилин, вариант 14: SABA1.7, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с AMYv4, с С-концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDE</u> CSNLSTCVLGKLSNELHKLN TYPRTDVGANTY
318	SABA1- AMYv15	белок слияния SABA-амилин, вариант 15: SABA1.6, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с AMYv4, с С-концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQ</u> <u>GGSGSGSGS</u> CSNLSTCVLGKLSNEL HKLNTYPRTDVGANTY
319	SABA1- AMYv16	белок слияния SABA-амилин, вариант 16: SABA1.7, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с AMYv4, с С-концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IGSGSGSGS</u> CSNLSTCVLGKLSNELHKLNT YPRTDVGANTY
320	SABA1-	белок слияния	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN

	AMYv17	SABA-амилин, вариант 17: SABA1.6-Cys-X ₁ - AMYv1, с C- концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид- ПЭГ20	SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQC</u> -X ₁ -KCNTATCATQRLANFLVHSSN NFGAILSSSTNVGSNTY
321	SABA1- AMYv18	белок слияния SABA-амилин, вариант 18: SABA1.7-(ED) ₅ G- Cys-X ₁ -AMYv1 с C- концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид- ПЭГ20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDEDC</u> -X ₁ -KCNTATCATQRLANF LVHSSNFGAILSSSTNVGSNTY
322	SABA1- AMYv19	белок слияния SABA-амилин, вариант 19: SABA1.6-Cys-X ₁ - AMYv2 с C- концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид- ПЭГ20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQC</u> -X ₁ -KCNTATCATQRLANFLVHSSN NFGPILPPTNVGSNTY
323	SABA1- AMYv20	белок слияния SABA-амилин, вариант 20:	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE

		SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -AMYv2 с C-концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20	<u>I</u> EDEDEDEDEDGC-X ₁ -KCNTATCATQRLANF LVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY
324	SABA1-AMYv21	белок слияния SABA-амилин, вариант 21: SABA1.6-Cys-X ₁ -AMYv3 с C-концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>I</u> EKPSQC-X ₁ -KCNTATCVLGRLSQELHRLQT YPRTNTGSNTY
325	SABA1-AMYv22	белок слияния SABA-амилин, вариант 22: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -AMYv3 с C-концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>I</u> EDEDEDEDEDGC-X ₁ -KCNTATCVLGRLSQE LHRLQTYPRNTGSNTY
326	SABA1-AMYv23	белок слияния SABA-амилин, вариант 23: SABA1.6-Cys-X ₁ -AMYv4 с C-	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>I</u> EKPSQC-X ₁ -CSNLSTCVLGKLSNELHKLNT YPRTDVGANTY

		концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид- ПЭГ20	
327	SABA1- AMYv24	белок слияния SABA-амилин, вариант 24: SABA1.7-(ED) ₅ G- Cys-X ₁ -AMYv4 с C- концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид- ПЭГ20	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u> EEDEDEDEDGC-X ₁ -CSNLSTCVLGKLSNE LHKLNTYPRTDVGANTY
328	SABA1- AMYv25	белок слияния SABA-амилин, вариант 24: SABA1.7-(ED) ₅ G- Cys-X ₁ -AMYv5 с C- концевым амидированием и дисульфидным мостиком между двумя выделенными серым остатками Cys, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u> EEDEDEDEDGC-X ₁ -KCNATCATQRLANF LVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY
Примеры последовательностей РYY и белков слияния			
329	PYYv1	Пептид YY (PYY), вариант 1:	YPIKPEAPGEDASPEELNRYAYASLRHYLNLV TRQRY

		человеческий PYY (с С-концевым амидированием)	
408	PYYv2	Пептид YY (PYY), вариант 2: человеческий PYY ₃₋₃₆ (с С-концевым амидированием)	IKPEAPGEDASPEELNRYASLRHYLNLVTRQRY
409	PYYv3	Пептид YY (PYY), вариант 3: человеческий PYY ₁₃₋₃₆ (с С-концевым амидированием)	SPEELNRYASLRHYLNLVTRQRY
410	PYYv4	Пептид YY (PYY), вариант 4: человеческий PYY ₂₁₋₃₆ (с С-концевым амидированием)	YASLRHYLNLVTRQRY
411	PYYv5	Пептид YY (PYY), вариант 5: человеческий PYY ₂₂₋₃₆ (с С-концевым амидированием)	ASLRHYLNLVTRQRY
412	PYYv6	Пептид YY (PYY), вариант 6: человеческий PYY ₂₄₋₃₆ (с С-концевым амидированием)	LRHYLNLVTRQRY
413	PYYv7	Пептид YY (PYY), вариант 7: человеческий PYY ₂₅₋	RHYLNLVTRQRY

		36 (с С-концевым амидированием)	
414	PYYv8	Пептид YY (PYY), вариант 8: человеческий PYY _{13-36(L31)} (с С-концевым амидированием)	SPEELNRYASLRHYLNLLTRQRY
415	PYYv9	Пептид YY (PYY), вариант 9: человеческий PYY _{21-36(L31)} (с С-концевым амидированием)	YASLRHYLNLLTRQRY
416	PYYv10	Пептид YY (PYY), вариант 10: человеческий PYY _{22-36(L31)} (с С-концевым амидированием)	ASLRHYLNLLTRQRY
417	PYYv11	Пептид YY (PYY), вариант 11: человеческий PYY _{24-36(L31)} (с С-концевым амидированием)	LRHYLNLLTRQRY
418	PYYv12	Пептид YY (PYY), вариант 12: человеческий PYY _{25-36(L31)} (с С-концевым амидированием)	RHYLNLLTRQRY
330	PYYv13	PYY, вариант 13: PYY павиана (с С-концевым амидированием)	YPIKPEAPGEDASPEELSRYASLRHYLNLV TRQRY

331	PYY _{v14}	PYY, вариант 14: PYY собаки (с С-концевым амидированием)	YPAKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLV TRQRY
332	PYY _{v15}	PYY, вариант 15: PYY кролика (с С-концевым амидированием)	YPSKPEAPGEDASPEELNRYASLRHYLNLV TRQRY
333	PYY _{v16}	PYY, вариант 16: PYY мыши (с С-концевым амидированием)	YPAKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLV TRQRY
334	PYY _{v17}	PYY, вариант 17: PYY ₃₋₃₆ мыши (с С-концевым амидированием)	AKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLVTR QRY
335	PYY _{v18}	PYY, вариант 18: PYY свиньи/собаки/крысы (с С-концевым амидированием)	YPAKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLV TRQRY
336	PYY _{v19}	PYY, вариант 19: PYY коровы (с С-концевым амидированием)	YPAKPQAPGEHASPEELNRYTSLRHYLNLV TRQRF
337	PYY _{v20}	PYY, вариант 20: PYY курицы (с С-концевым амидированием)	AYPPKPESPGDAASPEEIAQYFSALRHYINL VTRQRY
338	SABA1-PYY _{v1}	Белок слияния SABA1-PYY,	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLISWHSYYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS

		вариант 1: SABA1.6, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с PYYv2, с C- концевым амидированием	GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQ</u> <u>EEDEDEDEDE</u> IKPEAPGEDASPEEL NRYASLRHYLNLVTRQRY
339	SABA1- PYYv2	Белок слияния SABA1-PYY, вариант 2: SABA1.7, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с PYYv2, с C- концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDE</u> IKPEAPGEDASPEELNRYA SLRHYLNLVTRQRY
340	SABA1- PYYv3	Белок слияния SABA1-PYY, вариант 3: SABA1.6, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с PYYv2, с C- концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQ</u> <u>GGSGSGSGS</u> IKPEAPGEDASPEELN RYYASLRHYLNLVTRQRY
341	SABA1- PYYv4	Белок слияния SABA1-PYY, вариант 4: SABA1.7, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с PYYv2, с C- концевым амидированием	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEGGSGSGSGS</u> IKPEAPGEDASPEELNRYAS LRHYLNLVTRQRY
342	SABA1- PYYv5	Белок слияния SABA1-PYY,	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS

		вариант 5: SABA1.6-Cys-X ₁ -PYYv2, с C-концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20	GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQC</u> -X ₁ -IKPEAPGEDASPEELNRYIAS LRHYLNLVTRQRY
343	SABA1-PYYv6	Белок слияния SABA1-PYY, вариант 6: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -PYYv2, с C-концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDEDC</u> -X ₁ -IKPEAPGEDASPEEL NRYIASLRHYLNLVTRQRY
344	SABA1-PYYv7	Белок слияния SABA1-PYY, вариант 7: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -PYYv17, с C-концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEQN SYYRITYGETGGNSPVQFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDEDC</u> -X ₁ -AKPEAPGEDASPEEL SRYIASLRHYLNLVTRQRY
Примеры последовательностей РР и белков слияния			
345	PPv1	Панкреатический полипептид (PP), вариант 1: РР человека/обезьяны (с	APLEPVYPGDNATPEQMAQYAADLRRYINML TRPRY

		С-концевым амидированием)	
346	PPv2	PP, вариант 2: бычий PP (с С-концевым амидированием)	APLEPEYPGDNATPEQMAQYAAELRRYINML TRPRY
347	PPv3	PP, вариант 3: PP свиньи/собаки (с С- концевым амидированием)	APLEPVYPGDDATPEQMAQYAAELRRYINML TRPRY
348	PPv4	PP, вариант 4: PP овцы (с С-концевым амидированием)	ASLEPEYPGDNATPEQMAQYAAELRRYINML TRPRY
349	PPv5	PP, вариант 5: PP лошади/зебры (с С- концевым амидированием)	APMEPVYPGDNATPEQMAQYAAELRRYINML TRPRY
350	PPv6	PP, вариант 6: PP кошки/льва/тигра/ле опарда/гепарда/тапи ра (с С-концевым амидированием)	APLEPVYPGDNATPEQMAQYAAELRRYINML TRPRY
351	PPv7	PP, вариант 7: PP носорога (с С- концевым амидированием)	SPLEPVYPGDNATPEQMAQYAAELRRYINML TRPRY
352	PPv8	PP, вариант 8: PP морской свинки (с С-концевым амидированием)	APLEPVYPGDDATPQQMAQYAAEMRRYINML TRPRY
353	PPv9	PP, вариант 9: PP мышь (с С-	APLEPMYPGDYATPEQMAQYETQLRRYINTL TRPRY

		концевым амидированием)	
354	PPv10	PP, вариант 10: PP крысы (с C- концевым амидированием)	APLEPMYPGDYATHEQRAQYETQLRRYINTL TRPRY
355	PPv11	PP, вариант 11: PP шинилы (с C- концевым амидированием)	APLEPVYPGDNATPEQMAQYAAELRRYINML TRPRY
356	PPv12	PP, вариант 12: PP кролика (с C- концевым амидированием)	APPEPVYPGDDATPEQMAEYVADLRRYINML TRPRY
357	PPv13	PP, вариант 13: PP ежа (с C-концевым амидированием)	VPLEPVYPGDNATPEQMAQYAAELRRYINML TRPRY
358	SABA1- PPv1	белок слияния SABA1-PP, вариант 1: SABA1.6, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с PPv1, с C- концевым амидированием	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSWHSYEQN</u> SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEKPSQ</u> <u>EEDEDEDEDE</u> APLEPVYPGDNATPE QMAQYAADLRRYINMLTRPRY
359	SABA1- PPv2	белок слияния SABA1-PP, вариант 2: SABA1.7, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с PPv1, с C- концевым амидированием	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSWHSYEQN</u> SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYRTE <u>IEDEDEDEDE</u> APLEPVYPGDNATPEQMAQY AADLRRYINMLTRPRY

360	SABA1-PPv3	белок слияния SABA1-PP, вариант 3: SABA1.6, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с PPv1, с С- концевым амидированием	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSYYEQN</u> SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQGGSGSGSGS</u> APLEPVYPGDNATPEQ MAQYAADLRRYINMLTRPRY
361	SABA1-PPv4	белок слияния SABA1-PP, вариант 4: SABA1.7, слитый с G(GS) ₄ линкером, слитым с PPv1, с С- концевым амидированием	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSYYEQN</u> SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IGSGSGSGSGS</u> APLEPVYPGDNATPEQMAQYA ADLRRYINMLTRPRY
362	SABA1-PPv5	белок слияния SABA1-PP, вариант 5: SABA1.6-Cys-X ₁ - PPv1, с С-концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид- ПЭГ20	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSYYEQN</u> SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQC</u> -X ₁ -APLEPVYPGDNATPEQMAQYA ADLRRYINMLTRPRY
363	SABA1-PPv6	белок слияния SABA1-PP, вариант 6: SABA1.7-(ED) ₅ G- Cys-X ₁ -PPv1, с С- концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид- ПЭГ20	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSYYEQN</u> SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDEDGC</u> -X ₁ -APLEPVYPGDNATPE QMAQYAADLRRYINMLTRPRY
364	SABA1-	белок слияния	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHSYYEQN</u>

	PPv7	SABA1-PP, вариант 7: SABA1.7-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -PPv9, с C-концевым амидированием, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20	SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEDEDEDEDEDGC</u> -X ₁ -APLEPMYPGDYATPE QMAQYETQLRRYINTLTRPRY
Примеры последовательностей остеокальцина и белков слияния			
365	OCNv1	остеокальцин (OCN), вариант 1: человеческий OCN	YLYQWLGA ^P VPY ^P DPLE ^P RRVCELNPDCDE LADHIGFQEAYRRFYGPV
366	OCNv2	OCN, вариант 2: человеческий_G316A	YLYQWLGA ^P VPY ^P DPLE ^P RRVCELNPDCDK LADHIGFQEAYRRFYGPV
367	OCNv3	OCN, вариант 3: человеческий_G353A	YLYQWLGA ^P VPY ^P DPLE ^P RRVCELNPDCDE LADHIGFQEAYQRFYGPV
368	OCNv4	OCN, вариант 4: шимпанзе	YLYQWLGA ^P VPY ^P DTLE ^P RRVCELNPDCDE LADHIGFQEAYRRFYGPV
369	OCNv5	OCN, вариант 5: макак резус	YLYQWLGA ^P APY ^P DPLE ^P KREVCELNPDCDE LADHIGFQEAYRRFYGPV
370	OCNv6	OCN, вариант 6: бычий	YLDHWLGA ^P APY ^P DPLE ^P KREVCELNPDCDE LADHIGFQEAYRRFYGPV
371	OCNv7	OCN, вариант 7: собачий	YLD ^S GLGA ^P VPY ^P DPLE ^P KREVCELNPNCDE LADHIGFQEAYQRFYGPV
372	OCNv8	OCN, вариант 8: свиной	YLDHGLGA ^P APY ^P DPLE ^P RRVCELNPDCDE LADHIGFQEAYRRFYGIA
373	OCNv9	OCN, вариант 9: овечий	YLD ^P GLGA ^P APY ^P DPLE ^P RRVCELNPDCDE LADHIGFQEAYRRFYGPV
374	OCNv10	OCN, вариант 10:	QLIDGQGA ^P APY ^P DPLE ^P KREVCELNPDCDE

		кроличий	LADQVGLQDAYQRFYGPV
375	OCNv11	OCN, вариант 11: мышинный	YLGASVPSDPLEPTREQCELNPFACDELSAQ YGLKTAYKRIYGITI
376	OCNv12	OCN, вариант 12: крысиный	YLNNGLGAPAPYPDPLEPHREVCELNPNPCDE LADHIGFQDAYKRIYGTTV
377	OCNv13	OCN, вариант 13: куриный	HYAQDSGVAGAPPNPLEAQREVCELSPCDE LADQIGFQEAAYRRFYGPV
378	OCNv14	OCN, вариант 14: xenopus laevis	SYGNNVGQGAAGVSPLESQREVCELNPCDE LADHIGFQEAAYRRFYGPV
379	SABA1- OCNv1	Белок слияния SABA-OCN, вариант 1: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с OCNv1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQFTVPYSQTATIS GLKPGVDYITVYAVYGSKYYPISINYTE EDEDDEDYLYQWLGAPVPYPDPLEPRRE VCELNPCDELADHIGFQEAAYRRFYGPV
380	SABA1- OCNv2	Белок слияния SABA-OCN, вариант 2: SABA1.5, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с OCNv1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQFTVPYSQTATIS GLKPGVDYITVYAVYGSKYYPISINYTE GGGSGGGSGGGSYLYQWLGAPVPYPDPL EPREVCELNPCDELADHIGFQEAAYRRFYGPV
381	SABA1- OCNv3	Белок слияния SABA-OCN, вариант 3: SABA1.6-Cys-X ₁ - OCNv1, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQFTVPYSQTATIS GLKPGVDYITVYAVYGSKYYPISINYTE IEKPSQC-X ₁ -YLYQWLGAPVPYPDPLEPRRE VCELNPCDELADHIGFQEAAYRRFYGPV
382	SABA1- OCNv4	Белок слияния SABA-OCN, вариант 4: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с OCNv2	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQFTVPYSQTATIS GLKPGVDYITVYAVYGSKYYPISINYTE EDEDDEDYLYQWLGAPVPYPDPLEPRRE VCELNPCDKLADHIGFQEAAYRRFYGPV

383	SABA1- OCNv5	Белок слияния SABA-OCN, вариант 5: SABA1.5, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с OCNv2	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>GGGSGGGSGGGSGGGS</u> YLYQWLGAPVPYPDPL EPRREVCELNPDCDKLADHIGFQEAYRRFYG PV
384	SABA1- OCNv6	Белок слияния SABA-OCN, вариант 6: SABA1.6-Cys-X ₁ - OCNv2, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQC</u> -X ₁ -YLYQWLGAPVPYPDPLEPRRE VCELNPDCDKLADHIGFQEAYRRFYGPV
385	SABA1- OCNv7	Белок слияния SABA-OCN, вариант 7: SABA1.5, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с OCNv3	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>EDEDEDEDE</u> YLYQWLGAPVPYPDPLEPRRE VCELNPDCDELADHIGFQEAYQRFYGPV
386	SABA1- OCNv8	Белок слияния SABA-OCN, вариант 8: SABA1.5, слитый с (GGGS) ₃ линкером, слитым с OCNv3	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>GGGSGGGSGGGSGGGS</u> YLYQWLGAPVPYPDPL EPRREVCELNPDCDELADHIGFQEAYQRFYGPV
387	SABA1- OCNv9	Белок слияния SABA-OCN, вариант 9: SABA1.6-Cys-X ₁ - OCNv3, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20	<u>MGVSDVPRDLE</u> EVVAATPTSLISWHSYEQN SYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>IEKPSQC</u> -X ₁ -YLYQWLGAPVPYPDPLEPRRE VCELNPDCDELADHIGFQEAYQRFYGPV
388	OCN- SABA1v1	белок слияния OCN- SABA1, вариант 1: OCNv1, слитый с	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELNPDCDE LADHIGFQEAYRRFYGPV <u>EDEDEDEDE</u> <u>GV</u> S

		(ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4, необязательно может иметь N-концевым метионин	<u>DVPRDLEVVAATPTSL</u> ISWHSY ^{EQ} NSY ^R ITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKP GVDYTTITVYAVYGS ^{KYYY} PISIN ^{YRTE} <u>E</u>
389	OCN-SABA1v2	белок слияния OCN-SABA1, вариант 2: OCNv1, слитый с (GGGGs) ₃ линкером, слитым с SABA1.4, необязательно может иметь N-концевой метионин	YLYQWLGA ^{PVPYPDP} LEPRREVCELNPDCDE LADHIGFQEAYRRFYGPV[GGGGSGGGSGGG] [GS]GVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY ^{EQ} NSY ^R ITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATI SGLKPGVDYTTITVYAVYGS ^{KYYY} PISIN ^{YRTE} <u>E</u>
390	OCN-SABA1v3	белок слияния OCN-SABA1, вариант 3: OCNv1-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -SABA1.4, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20, необязательно может иметь N-концевой метионин	YLYQWLGA ^{PVPYPDP} LEPRREVCELNPDCDE LADHIGFQEAYRRFYGPV[EDEDEDEDEDGC]- X ₁ -GVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSY ^{EQ} NSY ^R ITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATI SGLKPGVDYTTITVYAVYGS ^{KYYY} PISIN ^{YRTE} <u>E</u>
391	OCN-SABA1v4	белок слияния OCN-SABA1, вариант 4: OCNv2, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4, необязательно может иметь N-концевой метионин	YLYQWLGA ^{PVPYPDP} LEPRREVCELNPDCDK LADHIGFQEAYRRFYGPV[EDEDEDEDED]GVS DVPRDLEVVAATPTSLISWHSY ^{EQ} NSY ^R ITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKP GVDYTTITVYAVYGS ^{KYYY} PISIN ^{YRTE} <u>E</u>
392	OCN-SABA1v5	белок слияния OCN-SABA1, вариант 5:	YLYQWLGA ^{PVPYPDP} LEPRREVCELNPDCDK

		OCNv2, слитый с (GGGs) ₃ линкером, слитым с SABA1.4, необязательно может иметь N-концевой метионин	LADHIGFQEAYRRFYGPVGGGGSGGGSGGG GGGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEEQ NSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATI SGLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRT E
393	OCN-SABA1v6	белок слияния OCN-SABA1, вариант 6: OCNv2-(ED) ₅ G-Cys-X ₁ -SABA1.4, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20, необязательно может иметь N-концевой метионин	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELNPDCDK LADHIGFQEAYRRFYGPVEDEDEDEDEDGC- X ₁ -GVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEEQ NSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATI SGLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRT E
394	OCN-SABA1v7	белок слияния OCN-SABA1, вариант 7: OCNv3, слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с SABA1.4, необязательно может иметь N-концевой метионин	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELNPDCDE LADHIGFQEAYQRFYGPVEDEDEDEDEDGVS DVPDLEVVAATPTSLISWHSYEEQNSYYR ITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKP GVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRTE
395	OCN-SABA1v8	белок слияния OCN-SABA1, вариант 8: OCNv3, слитый с (GGGs) ₃ линкером, слитым с SABA1.4, необязательно может иметь N-концевой метионин	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELNPDCDE LADHIGFQEAYQRFYGPVGGGGSGGGSGGG GGGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYEEQ NSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATI SGLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRT E
396	OCN-	белок слияния OCN-	YLYQWLGAPVPYPDPLEPRREVCELNPDCDK

	SABA1v9	SABA1, вариант 9: OCNv3-(ED) ₅ G-Cys- X ₁ -SABA1.4, где X ₁ представляет собой малеимид-ПЭГ20, необязательно может иметь N- концевой метионин	LADHIGFQEAYRRFYGPV <u>E</u> DEDEDEDEDC- X ₁ -GVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSWHSYYEQ NSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATI SGLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRT <u>E</u>
Примеры последовательностей апеллина и белков слияния			
419	APLVv1	Апелин (APLN), вариант 1	MNLRLCVQALLLLWLSLTAVCGGSLMPLPDG NGLEDGNVRHLVQPRGSRNGPGFPWQGGRKF RRQRPRLSHKGMPF
420	APLNv2	APLN, вариант 2: соответствует остаткам 42-77 APLNv1	LVQPRGSRNGPGFPWQGGRKFRRQRPRLSHK GMPF
421	APLNv3	APLN, вариант 3: соответствует остаткам 61-77 APLNv1	KFRRQRPRLSHKGMPF
422	APLNv4	APLN, вариант 4: соответствует остаткам 65-77 APLNv1	QRPRLSHKGMPF
423	APLNv5	APLN, вариант 5: соответствует остаткам 66-77 APLNv1	RPRLSHKGMPF
424	SABA1- APLNv1	белок слияния SABA1-APLN, вариант 1: SABA1.7,	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSWHSYYEQN SYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATIS GLKPGVDYTTITVYAVYGSKYYPISINYRT <u>E</u>

		слитый с (ED) ₅ линкером, слитым с APLN _{v4}	<u>I</u> <u>EEDEDEDED</u> <u>Q</u> RPRLSHKGMPF
425	SABA1-APLN _{v2}	белок слияния SABA1-APLN, вариант 2: SABA1.6, слитый с 6XHis и (GS) ₇ линкером, слитым с APLN _{v4}	<u>MGVSDVPRDLE</u> VVAATPTSLISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u> <u>DKPSQH</u> <u>HHHHH</u> <u>GSGSGSGSGSGSGS</u> <u>Q</u> RPRLSHKGMPF
426	SABA1-APLN _{v3}	белок слияния SABA1-APLN, вариант 3: SABA1.6, слитый с (GS) ₇ линкером, слитым с APLN _{v4}	<u>MGVSDVPRDLE</u> VVAATPTSLISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u> <u>DKPSQ</u> <u>GSGSGSGSGSGSGS</u> <u>Q</u> RPRLSHKGMPF
427	SABA1-APLN _{v4}	белок слияния SABA1-APLN, вариант 4: SABA1.6, слитый с 6XHis и (GS) ₇ линкером, слитым с APLN _{v2}	<u>MGVSDVPRDLE</u> VVAATPTSLISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u> <u>DKPSQH</u> <u>HHHHH</u> <u>GSGSGSGSGSGSGS</u> <u>L</u> VQPRGSRNGPGPWQGGRRKFRRQRPRLSHKGMPF
428	SABA1-APLN _{v5}	белок слияния SABA1-APLN, вариант 5: SABA1.6, слитый с (GS) ₇ линкером, слитым с APLN _{v2}	<u>MGVSDVPRDLE</u> VVAATPTSLISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u> <u>DKPSQ</u> <u>GSGSGSGSGSGSGS</u> <u>L</u> VQPRGSRNGPGPWQGGRRKFRRQRPRLSHKGMPF
429	APLN-SABA1 _{v1}	белок слияния APLN-SABA1, вариант 1: APLN _{v4} , слитый с (GS) ₇ линкером, слитым с	QRPRLSHKGMPF <u>GSGSGSGSGSGSGS</u> <u>G</u> VSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u>
		SABA1.4, необязательно может иметь N-концевой метионин	
430	APLN-SABA1 _{v2}	белок слияния APLN-SABA1, вариант 2: APLN _{v2} , слитый с (GS) ₇ линкером, слитым с SABA1.4, необязательно может иметь N-концевой метионин	LQVPRGSRNGPGPWQGGRRKFRRQRPRLSHKGMPF <u>GSGSGSGSGSGSGS</u> <u>G</u> VSDVPRDLEVVAATPTSLISWHSYYEQNSYYRITYGETGGNSPVQEFTVPYSQTTATISGLKPGVDYTITVYAVYGSKYYPISINYTE <u>I</u>

Таблица 3

Некоторые примеры нуклеотидных последовательностей (SEQ ID NO: 176-214 и 397-407)

SEQ ID NO:	Длина в аминокислотах	Название последовательности	Последовательность ДНК
176	299	SABA1-FGF21v2	atgggtgtttctgatgttccgcgtgatctggaagttgttcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaaatagcta ttatcgcatcattacctatgggtgaaaccgggtgtaattctccggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataccattaccgtgtatgcagtgtatggcagcaata ttattatccgattagcatttaattatcgcaaccgaaattgataaacgagc cagcatcatcatcaccatcatggtagcggtagcgggttcaggtagcgggt ctgggtctggtagccatccgattccggtagctctccgctgctgcagtt tgggtggtcagggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcag accgaagcacatctggaattctgtgaagatggcaccgttggtggtgcag cagatcagctctccgaaagcctgctgcagctgaaagcactgaagccagg tggtattcagattctgggtgttaaaaccagccgtttctgtgtcagcgt
			ccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgca gctttctgtgaactgctgctggaagatggctataatgtgtatcagagcga agcacatgggtctgcccgtgcatttacctggtaataaatctccgcacgt gatccggcacccgctgggtccggcacgtttcctgcctctgctgggtctgc ctccggcactgccagaacctccgggtattctggcacccgagcctccgga tggtggtagcagcgatccgctgtctatgggtgggtccgagccagggtcgt agcccgagctatgca
177	299	SABA1-FGF21v3	atgggtgtttctgatgttccgcgtgatctggaagttgttcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaaatagcta ttatcgcatcattacctatgggtgaaaccgggtgtaattctccggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataccattaccgtgtatgcagtgtatggcagcaata ttattatccgattagcatttaattatcgcaaccgaaattgataaacgagc cagcatcatcatcaccatcatggtagcggtagcgggttcaggtagcgggt ctgggtctggtagcccgattccggtagctctccgctgctgcagtttgg tggtcagggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagacc gaagcacatctggaattctgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcag atcagctctccgaaagcctgctgcagctgaaagcactgaagccagggtgt tattcagattctgggtgttaaaaccagccgtttctgtgtcagcgtccg gatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagct ttcgtgaaactgctgctggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagc acatgggtctgccgctgcatttacctggtaataaatctccgcacgtgtat ccggcaccgctgggtccggcacgtttcctgcctctgctgggtctgcctc cggcactgccagaacctccgggtattctggcacccgagcctccggatgt tggtagcagcgatccgctgtctatgggtgggtccgagccagggtcgtagc ccgagctatgcaagc
178	299	SABA1-FGF21v4	atgggtgtttctgatgttccgcgtgatctggaagttgttcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaaatagcta ttatcgcatcattacctatgggtgaaaccgggtgtaattctccggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataccattaccgtgtatgcagtgtatggcagcaata ttattatccgattagcatttaattatcgcaaccgaaattgataaacgagc ggtagcagcggtagcgggttcaggtagcgggttcgggtctggtagccgga ttccggatagctctccgctgctgcagtttgggtggtcagggtctgtcagc ttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaatt cgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagctccggaagcc

			tgctgcagctgaaagcactgaagccagggtgtattcagattctgggtgt taaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatggtgcactgtatggt agcctgcattttgatccggaagcatgcagctttcgtgaactgctgctgg aagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggtctgccgctgca tttacctggtaataaatctccgcacgtgatccggcaaccgctggctcg gcacgtttcctgctctgctggtctgctccggcactgccagaaacctc cgggtattctggcacccgcagcctccggatgttggttagcagcgatccgct gtctatgggtgggtccgagccagggtcgtagcccagcctatgcaagccat catcatcaccatcat
179	299	SABA1- FGF21v5	atgggtgtttctgatgttccgctgatctggaagttgtgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgcatcattacctaagggtgaaaccgggtggttaattctccggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccacgcaaccattagcggctcgaaac cgggtgttgattataccattaccgtgtatgcagtgatggcagcaata ttattatccgattagcattaattatcgcaaccgaaattgataaacgagc ggtaggtagcggtagcgggttcaggtagcgggttctggttctggtagccatc cgattccggatagctctccgctgctgcagtttgggtggcaggtctcgta gcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaa attcgtgaagatggcacccgttggtggtgcagcagatcagctccggaaa gcctgtgcagctgaaagcactgaagccagggtgtattcagattctggg tgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatggtgcactgtat ggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagctttcgtgaactgctgc tggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggtctgccgct gcatttacctggtaataaatctccgcacgtgatccggcaccgctgggt ccggcacgtttcctgctctgctggtctgctccggcactgccagaaac ctccgggtattctggcacccgcagcctccggatgttggttagcagcgatcc gctgtctatgggtgggtccgagccagggtcgtagcccagcctatgcacat catcatcaccatcat
180	300	FGF21- SABA1v1	atgccgattccggatagctctccgctgctgcagtttgggtgcaggttc gtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatct ggaaattcgtgaagatggcacccgttggtggtgcagcagatcagctccg gaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaaccgggtgtattcagattc tggtgtttaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatggtgcact gtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagctttcgtgaaactg ctgctggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggtctgc cgctgcacatcgcctggtaataaatctccgcacgtgatccggcaccgctg

			tggteccggcacgttttctgcccgtgcctgggtctgcctccggcactgcc gaacctccgggtattctggcaccgcagcctccggatggtggtagcagcg atccgctgtctatggttggteccgagccagggctcgtagcccgagctatgc aagcggtagcggtagcgggttctggtagcgggttcaggttctgggtct ggtgttctgatgttccgcgtgatctggaagttggtgcagcaacccga ccagcctgtgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatta tcgcattacctatgggtaaaccgggtgtaattctccgggttcaggaattt accgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggctctgaagcctg gtgtggattataccattaccgtgtatgcagtttatggcagcaaatatta ttatccgattagcattaattatcgacccgaaattgataaacgagccag catcatcatcaccatcat
181	303	SABA5- FGF21	atgggtgttctgatgttccgcgtgatctggaagttggtgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctgggaagatgatagctattatagccgcta ttatcgcatcattacctatgggtgaaaccgggtgtaattctccgggttcagga tttaccgttccgagcgatctgtataccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgactataccattaccgtttatgccgttacctatgacgttac cgatctgattatgcatgaaccgatcagcattaattatcgacccgagatt gataaacccgagcgggtgtagcggtagcgggttctggtagcgggttcaggtt caggtagcccgattccggatagctctccgctgctgcagtttgggtgtca ggttcgtcagcgttatctgtatactgatgatgcacagcagaccgaagca catctggaaattcgtgaagatggcaccgttgggtgtgcagcagatcagt ctccggaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctgggtgtattca gattctgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatggt gcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagctttcgtg aactgctgctggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatgg tctgccgctgcatctgcctggtaataaatctccgcatcgtgatccggca ccgctgggtccggcacgttttctgcccgtgcctgggtctgcctccggcac tgccatgaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccggatggtggtag cagcgatccgctgtctatggttggteccgagccagggctcgtagcccgagc tatgcaagccatcatcatcatcaccattga
182	184	FGF21v5	atgcatcatcatcatcaccatgatagctctccgctgctgcagtttgggtg gtcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccga agcacatctggaattcgtgaagatggcaccgttgggtgtgcagcagat cagtctccggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaaccgggtgtta ttcagattctgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccgga tgggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagcttt

			cgtgaactgctgctggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcac atggcctgccgctgcatctgcctggtaataaatctccgcatcgatgcc ggacccgctgggtccggcacgtttctgccgctgctggctcgcctccg gcactgctgaaccgctggtattctggcacccgagcctccggatggtg gtagcagcgatccgctgtctatgggtgggtccgagccagggctcgtagccc gagctatgcaagctga
183	489	FGF21- SABA1- FGF21v1	atgcatcaccaccatcatcatattccggatagcagtcgcctgctgcagt ttggtggtagcgttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagca gaccgaagcccatctggaattcgtgaagatggcacccgttggtggtgca gcagatcagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaaccgg gtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgtttctgtgtcagcg tccggatggtagcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgt agctttcgtgaactgctgctggaagatggttataatgtttatcagagcg aagcacatggtctgccgctgcatctgcctggtaataaaagtcgcacatcg tgatccggcacccgctgggtccggcacgtttctgccgctgctggtctg cctccggcactgctgaaccgctggtattctggcacccgagcctccgg atgttggttagcagcgatccgctgagcatgggtgggtccgagccagggctg tagcccgagctatgcaagcggtagcgggttcaggtagcggtagtggttagc ggcagcggtagcgttagtgatgttcgcgctgatctggaagtgtgtgcag caaccccgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaa tagctattatcgattacctaagggtgaaaccgggtggtaatagtcgggtt caggaatttacggttcctgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtc tgaacacctggtgttgattataccattaccgtgtatgcagtgatggcag caaatattattatccgattagcatcaattatcgacccgaaattgataaa ccgagcgggtgtagcgggttcgtggttcagggttcaggtagtggttctggtg gtccggatagctcacctctgctgcagtttggtggccaggtgcccagcgc ctatctgtacacagatgatgcccgagcagacagaagcccatctggaatc cgcaagatggtagcagtggtggcgtgccgatcagtcaccggaatcac tgctgcagctgaaagccctgaaacctggcgtgatccagatcctgggcgt gaaaaacctcacgctttctgtgccagcgtcctgatggcgtctgtatggc tcaactgcattttgatcctgaagcctgctcatttcgcgaactgctgctgg aagatggctataacgtgtatcagctctgaagcccatggcttacctctgca tctgccaggcaacaaatcacctcatcgtgatcctgcccctcgccgtcct gctcgctttctgccactgccagcctgctccagccctgccagaacctc caggcatcctggcacctcagccacctgatgtgggttcaagtgatccgct gtcaatgggtgggtccgtcacagggtcgtagtccgtcttatgccagctga

184	293	SABA1- FGF21v1	atgggtgtttctgatgttccgctgatctggaagttgttcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaattctccggttcaggaa tttacggttccgtatagccagaccacgcaaccattagcggctcgaac cgggtgttgattataaccattaccgtgtatgcagtgatggcagcaaata ttattatccgattagcattaattatcgacccgaaattgaaaaaccgagc cagggtagcggtagcggttcaggtagcggttctggttctggtagccga ttccggatagctctccgctgctgcagtttggtggtcaggttcgtcagcg ttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaatt cgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagtcctccggaagcc tgctgcagctgaaagcactgaagccaggtgttattcagattctgggtgt taaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatgggtgcactgtatggt agcctgcattttgatccggaagcatgcagcttctgtgaactgctgctgg aagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggctcgcgctgca tttacctggtaataaatctccgcatcgtgatccggcaccgctgggtccg gcacgtttctgctctgctggtctgctccggcactgccagaaacctc cgggtattctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcgtatccgct gtctatgggtgggtccgagccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
185	283	SABA1- FGF21v9	atgggcttagtgatgttccgctgatctggaagttgttcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaattctccggttcaggaa tttacggttccgtatagccagaccacgcaaccattagcggctcgaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgggtgtagcgggt agcgggtcaggtagcccgattccggatagcagtcctgctgctgcagtttg gtggtcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagac cgaagcacatctggaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagca gatcagagtcggaaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctgggtg ttattcagattctgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtcc ggatgggtcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagc tttcgtgaactgctgctggaagatgggtataatgtttatcagagcgaag ctcatggtctgctgctgcctgctggttaataaaagtcgcacatcgtga tccggcaccgctggttcgggcacgttttctgctctgctggtttacct ccggcactgctgaaaccgctggtattctggcaccgcagcctccggatg ttggtagcagcgtccgctgagcatgggtgggtccgagccagggtcgtag cccgagctatgcaagctga

186	279	SABA1- FGF21v10	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagttggtgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgggtgtagcgggt agcccgattccggatagcagtcgctgctgcagtttgggtggtcagggttc gtcagcgtttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatct ggaaattcgtgaagatggcaccgttgggtgggtgcagcagatcagagtcgg gaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctgggtgttattcagattc tgggtgtttaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatgggtgcact gtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagcttctcgtgaactg ctgctggaagatgggttataatgtttatcagagcgaagctcatgggtctgc cgctgcactcgcctggtaataaaagtcgcctcgtgatccggcaccgcg tggtcgggcacgttttctgcctctgcctgggtttacctccggcactgcct gaaccgcctgggtattctggcaccgcagcctccggatgttggttagcagcg atccgctgagcatgggtgggtccgagccagggtcgtagcccgagctatgc aagctga
187	274	SABA1- FGF21v11	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagttggtgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcccgattccggat agcagtcgcgtgctgcagtttgggtgggtcagggttcgtcagcgttatctgt ataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaattcgtgaaga tggcaccgttgggtgggtgcagcagatcagagtcgggaaagcctgctgcag ctgaaagcactgaaacctgggtgttattcagattctgggtgtttaaacca gccgttttctgtgtcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgca ttttgatccggaagcatgtagctttcgtgaaactgctgctggaagatgggt tataatgtttatcagagcgaagctcatgggtctgccgctgcactctgcctg gtaataaaaagtcgcctcgtgatccggcaccgcgtgggtccggcacgttt cttgccctctgcctgggtttacctccggcactgcctgaaaccgcctgggtatt ctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcgatccgctgagcatgg tgggtccgagccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
188	288	SABA1-	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagttggtgcagcaaccc

		FGF21v12	cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaattggtgaaaccggtggtaatagtccggttcaggaa tttaccggtccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatccatcaccaccat catcatggttagcggtagcgggttcaggtagcccgattccggatagcagtc cgctgctgcagtttgggtggtcagggttcgtcagcgttatctgtataccga tgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggcacc gttgggtggtgcagcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctgaaag cactgaaacctggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgttt tctgtgtcagcgtccggatggtgcactgtatggtagcctgcattttgat ccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgctggaagatggttataatg tttatcagagcgaagctcatggtctgccgctgcattctgcctggtaataa aagtcgcacatcgtgatccggcaccgctggtccggcacgttttctgcct ctgcctgggtttacctccggcactgcctgaaccgctggtattctggcac cgcagcctccggatggttggtagcagcgtccgctgagcatggttgggtcc gagccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
189	284	SABA1- FGF21v13	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagtgttgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaattggtgaaaccggtggtaatagtccggttcaggaa tttaccggtccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatccatcaccaccat catcatggttagcggtagcccgattccggatagcagtcctgctgctgcagt ttggtggtcagggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagca gaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggcaccgttgggtggtgca gcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctg gtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcg tccggatggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgt agcttctgtgaactgctgctggaagatggttataatgtttatcagagcg aagctcatggtctgccgctgcattctgcctggtaataaaagtcgcacatcg tgatccggcaccgctggtccggcacgttttctgcctctgcctgggtta cctccggcactgcctgaaccgctggtattctggcaccgcagcctccgg atgttggtagcagcgtccgctgagcatggttgggtccgagccaggggtcg tagcccgagctatgcaagctga
190	280	SABA1-	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagtgttgcagcaaccc

		FGF21v14	cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaattggtgaaaccggtggtaatagtccggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatccatcaccaccat catcatccgattccggatagcagtcgctgctgcagtttgggtggtcagg ttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcaca tctggaaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagagt ccggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgtattcaga ttctgggtgtttaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatgggtgc actgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgtgaa ctgctgctggaagatggttataatgtttatcagagcgaagctcatggtc tgccgctgcatctgcctggtaataaaagtcgcatcgtgatccggcacc gcgtggtccggcaccgttttctgcctctgcctggtttacctccggcactg cctgaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccggatgttggttagca gcgatccgctgagcatggttggtccgagccagggtcgtagcccgagcta tgcaagctga
191	284	SABA1- FGF21v15	atggggttagtgatgttccgctgatctggaagtgtgtgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaattggtgaaaccggtggtaatagtccggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaagatgaagat gaggacgaagatgaggatccgattccggatagcagtcgctgctgcagt ttggtggtcagggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagca gaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgca gcagatcagagtccggaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctg gtgtatttcagattctgggtgtttaaaccagccgttttctgtgtcagcg tccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgt agcttctgtgaactgctgctggaagatggttataatgtttatcagagcg aagctcatggtctgccgctgcatctgcctggtaataaaagtcgcatcgc tgatccggcaccgcgtgggtccggcaccgttttctgcctctgcctggttta cctccggcactgcctgaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccgg atgttggtagcagcgcgatccgctgagcatggttggtccgagccagggtcg tagcccgagctatgcaagctga
192	292	SABA1-	atggggttagtgatgttccgctgatctggaagtgtgtgcagcaaccc

		FGF21v16	cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttcggtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaagatgaagat gaggacgaagatgaggatggtagcggtagcgggttcaggtagcccgattc cggatagcagtcgctgctgcagtttgggtgcaggttcgtcagcgtta tctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaattcgt gaagatggcaccgttgggtggtgcagcagatcagagtcgggaaagcctgc tgcagctgaaagcactgaaacctgggtgttattcagattctgggtgttaa aaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagc ctgcattttgatccggaagcatgtagcttctgtgaactgctgctggaag atggttataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgcgctgcactc gcctggtaataaaagtccgcatcgtgatccggcaccgctgggtccggca cgtttctgcctctgcctgggtttacctccggcactgcctgaaccgcctg gtattctggcaccgcagcctccggatggtggtagcagcgtatccgctgag catggttggtccgagccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
193	287	SABA1- FGF21v17	atgggcgttagtgatgttccgcgtgatctggaagtgtgtgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttcggtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcggtagcgcagca gcagcagccgctgcagcagccggtagcccgattccggatagcagtcgc tgctgcagtttgggtgggtcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatga tgcacagcagaccgaagcacatctggaattcgtgaagatggcaccgtt gggtggtgcagcagatcagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagcac tgaaacctggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgttttct gtgtcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccg gaagcatgtagcttctgtgaaactgctgctggaagatgggtataatgttt atcagagcgaagctcatggtctgccgctgcactcgtcctggtaataaaag tccgcacgtgatccggcaccgctgggtccggcaccgttttctgcctctg cctgggtttacctccggcactgcctgaaaccgcctgggtattctggcaccgc agcctccggatggtggtagcagcgtatccgctgagcatggttggtccgag ccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
194	289	SABA1-	atgggcgttagtgatgttccgcgtgatctggaagtgtgtgcagcaaccc

		FGF21v18	cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcggtagtgaagg agcgaagggttcagaagggtctgaaggcagcgaaccgattccggatagca gtccgctgctgcagtttgggtggtcagggttcgtcagcgttatctgtatac cgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaatcgtgaagatggc accgttgggtggtgcagcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctga aagcactgaaacctgggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccg ttttctgtgtcagcgtccggatgggtgcaactgtatggtagcctgcatttt gatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgctggaagatggttata atgtttatcagagcgaagctcatggctcgcgctgcatctgcctggtaa taaaagtcgcgcatcgtgatccggcacccgctgggtccggcacggtttctg cctctgcctgggtttacctccggcactgcctgaaccgcctgggtattctgg caccgcagcctccggatggtggttagcagcgtatccgctgagcatggttgg tccgagccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
195	289	SABA1- FGF21v19	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagtgttgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatccctgcaagtccg gcatcaccggcaagtcgggttagtccggcaagcccgattccggatagca gtccgctgctgcagtttgggtggtcagggttcgtcagcgttatctgtatac cgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaatcgtgaagatggc accgttgggtggtgcagcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctga aagcactgaaacctgggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccg ttttctgtgtcagcgtccggatgggtgcaactgtatggtagcctgcatttt gatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgctggaagatggttata atgtttatcagagcgaagctcatggctcgcgctgcatctgcctggtaa taaaagtcgcgcatcgtgatccggcacccgctgggtccggcacggtttctg cctctgcctgggtttacctccggcactgcctgaaccgcctgggtattctgg caccgcagcctccggatggtggttagcagcgtatccgctgagcatggttgg tccgagccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
196	289	SABA1-	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagtgttgcagcaaccc

		FGF21v20	cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcggtagtcgggt tcaccgggtagccctggttctccgggtagtcctccgattccggatagca gtcgctgctgcagtttgggtgcagggttcgtcagcgttatctgtatac cgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggc accgttgggtggtgcagcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctga aagcactgaaacctggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccg tttctgtgtcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcatttt gatccggaagcatgtagcttctgtgaactgctgctggaagatgggtata atgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgctgcatctgcctggtaa taaaagtcgcatcgtgatccggcaccgctgggtccggcacgtttctg cctctgcctgggtttacctccggcactgcctgaaccgctgggtattctgg caccgcagcctccggatgttggtagcagcgtatccgctgagcatggttgg tccgagccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
197	288	SABA1- FGF21v21	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagtgttgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcggtagcaccgtt gcagcaccgagcaccgttgcgctccgtcaccgattccggatagcagtc cgctgctgcagtttgggtggcagggttcgtcagcgttatctgtataccga tgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggcacc gttggtggtgcagcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctgaaag cactgaaacctggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgttt tctgtgtcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgat ccggaagcatgtagcttctgtgaactgctgctggaagatgggtataatg tttatcagagcgaagctcatggtctgccgctgcatctgcctggtaataa aagtcgcatcgtgatccggcaccgctgggtccggcacgttttctgcct ctgcctgggtttacctccggcactgcctgaaccgctgggtattctggcac cgcagcctccggatgttggtagcagcgtatccgctgagcatggttgggtcc gagccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
198	282	SABA1-	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagtgttgcagcaaccc

		FGF21v22	cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttacggttcggtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgcaaccgaaatcgggtgtagcgaa gggtgtagtgaaccgattccggatagcagtcctgctgcagtttggtg gtcagggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccga agcacatctggaaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagat cagagtcggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgtta ttcagattctgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccgga tggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagcttt cgtgaaactgctgctggaagatgggtataatgtttatcagagcgaaagctc atggtctgcgctgcattctgcctggtaataaaagtcgcatcgatgcc ggcaccgctgggtccggcacgttttctgcctctgcctggtttacctccg gcactgcctgaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccggatggtg gtagcagcagatccgctgagcatgggtgggtccgagccaggggtcgtagccc gagctatgcaagctga
199	281	SABA1- FGF21v23	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagttgttcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttacggttcggtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgcaaccgaaatcagcaccagcacc agtaaccggtccgattccggatagcagtcctgctgcagtttggtggtc agggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagc acatctggaaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcag agtccgaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgttattc agattctgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatgg tgactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgt gaactgctgctggaagatgggtataatgtttatcagagcgaaagctcatg gtctgcgctgcattctgcctggtaataaaagtcgcatcgatccggc accgctgggtccggcacgttttctgcctctgcctggtttacctccggca ctgcctgaaccgcctggtattctggcaccgcagcctccggatggttgga gcagcagatccgctgagcatgggtgggtccgagccaggggtcgtagcccag ctatgcaagctga
200	288	SABA1-	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagttgttcagcaaccc

		FGF21v24	cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaattggtgaaaccggtggtaatagtcgggttcaggaa tttaccggtccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaaaaaccgagc caaggtggttagcggtagcgggttcaggtagcccgattccggatagcagtc cgctgctgcagtttgggtggtcagggttcgtcagcgttatctgtataccga tgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggcacc gttgggtggtgcagcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctgaaag cactgaaacctggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgttt tctgtgtcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgat ccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgctggaagatggttataatg tttatcagagcgaagctcatggtctgccgctgcactcgcctggtaataa aagtcgcacatcgtgatccggcaccgctgggtccggcacgttttctgcct ctgcctgggtttacctccggcactgcctgaaccgctgggtattctggcac cgcagcctccggatgttggtagcagcgtatccgctgagcatggttgggtcc gagccaggggtcgtagcccgagctatgcaagctga
201	284	SABA1- FGF21v25	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagtgttgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaattggtgaaaccggtggtaatagtcgggttcaggaa tttaccggtccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaaaaaccgagc caaggtggttcaggtagcccgattccggatagcagtcctgctgctgcagt ttgggtggtcagggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagca gaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggcaccgttgggtggtgca gcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctg gtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcg tccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgt agcttctgtgaactgctgctggaagatggttataatgtttatcagagcg aagctcatggtctgccgctgcactcgcctggtaataaaagtcgcacatcg tgatccggcaccgctgggtccggcacgttttctgcctctgcctgggtta cctccggcactgcctgaaccgctgggtattctggcaccgcagcctccgg atgttggtagcagcgtatccgctgagcatgggttgggtccgagccaggggtcg tagcccgagctatgcaagctga
202	279	SABA1-	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagtgttgcagcaaccc

		FGF21v26	cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaattggtgaaaccggtggtgtaatagtccggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaaaaaccgagc caaccgattccggatagcagtcogctgctgcagtttgggtggtcagggttc gtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatct ggaaattcgtgaagatggcaccgttgggtggtgcagcagatcagagtcgg gaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctgggtgttattcagattc tgggtgtttaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatgggtgcact gtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgtgaactg ctgctggaagatgggtataatgtttatcagagcgaagctcatgggtctgc cgctgcatctgcctggtaataaaagtcgcctcgtgatccggcaccgctg tggctccggcactgtttctgcctctgcctgggttacctccggcactgcct gaaccgcctgggtattctggcaccgcagcctccggatggtggtagcagcg atccgctgagcatgggtgggtccgagccagggtcgtagcccagctatgc aagctga
203	293	SABA1- FGF21v27	atgggcgttagtgatgttccgcgtgatctggaagtgtgtgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaattggtgaaaccggtggtgtaatagtccggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaaaaaccgagc caacatcaccaccatcatcatggtagcggtagcgggttcaggtagcccgga ttccggatagcagtcogctgctgcagtttgggtggtcaggttcgtcagcg ttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaatt cgtgaagatggcaccgttgggtggtgcagcagatcagagtcgggaaagcc tgctgcagctgaaagcactgaaacctgggtgttattcagattctgggtgt taaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatgggtgcactgtatggt agcctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgtgaaactgctgctgg aagatgggtataatgtttatcagagcgaagctcatgggtctgcogctgca tctgcctggtaataaaagtcgcctcgtgatccggcaccgcgtgggtccg gcacgttttctgcctctgcctgggttacctccggcactgcctgaaaccgc ctgggtattctggcaccgcagcctccggatggtggtagcagcagatccgct gagcatgggtgggtccgagccagggtcgtagcccagctatgcaagctga
204	289	SABA1-	atgggcgttagtgatgttccgcgtgatctggaagtgtgtgcagcaaccc

		FGF21v28	cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaaaaaccgagc caacatcaccaccatcatcatgggtcaggtagcccgattccggatagca gtccgctgctgcagtttgggtggtcagggttcgtcagcgttatctgtatac cgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggc accgttgggtggtgcagcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctga aagcactgaaacctgggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccg tttctgtgtcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcatttt gatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgctggaagatgggtata atgtttatcagagcgaagctcatgggtcgtccgctgcactcgtcgtgtaa taaaagtcgcatcgtgatccggcaccgctgggtccggcacgtttctg cctcgtcctgggtttacctccggcactgcctgaaccgctgggtattctgg caccgcagcctccggatgttggttagcagcgtatccgctgagcatggttgg tccgagccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
205	285	SABA1- FGF21v29	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagtgtgtgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaaaaaccgagc caacatcaccaccatcatcatccgattccggatagcagtcgctgctgc agtttgggtggtcagggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcaca gcagaccgaagcacatctggaaattcgtgaagatggcaccgttggtgggt gcagcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaac ctgggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgtttctgtgtca gcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagca tgtagctttcgtgaaactgctgctggaagatgggtataatgtttatcaga gcgaagctcatgggtcgtccgctgcactcgtcctggtaataaaagtcgcga tcgtgatccggcaccgctgggtccggcacgtttctgcctctgcctgggt ttacctccggcactgcctgaaaccgctgggtattctggcaccgcagcctc cggatgttggttagcagcgtatccgctgagcatgggtgggtccgagccaggg tcgtagcccagctatgcaagctga
206	289	SABA1-	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagtgtgtgcagcaaccc

		FGF21v30	cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaaaaaccgagc caagaagatgaggacgaggacgaagatgaggatccgattccggatagca gtccgctgctgcagtttgggtgcagggttcgtcagcgttatctgtatac cgtatgcacagcagaccgaagcacatctggaaatcgatgaagatggc accgttgggtgagcagatcagagtcggaaagcctgctgcagctga aagcactgaaacctgggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccg ttttctgtgtcagcgtccggatgggtgcactgtatggtagcctgcatttt gatccggaagcatgtagctttctgtgaactgctgctggaagatgggtata atgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgctgcatctgcctggtaa taaaagtcgcatcgtgatccggcaccgctgggtccggcacgtttctg cctctgcctgggtttacctccggcactgcctgaaccgctgggtattctgg caccgcagcctccggatgttggttagcagcgtatccgctgagcatggttg tccgagccagggtcgtagcccagctatgcaagctga
207	297	SABA1- FGF21v31	atgggcgttagtgatgttccgctgatctggaagtgtgtgcagcaacc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtggaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaaaaaccgagc caagaagatgaggacgaggacgaagatgaggatggtagcggtagcgggt caggtagcccgattccggatagcagtcgctgctgcagtttgggtgtca gggtcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagca catctggaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcaga gtccggaagcctgctgcagctgaaagcactgaaacctgggtgttattca gattctgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatgggt gcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgtg aactgctgctggaagatggttataatgtttatcagagcgaagctcatgg tctgccgctgcactcgtcctggtaataaaagtcgcatcgtgatccggca ccgctgggtccggcacgttttctgcctctgcctgggttaacctccggcac tgctgaaaccgctgggtattctggcaccgcagcctccggatgttggtag cagcgtatccgctgagcatggttggtccgagccagggtcgtagcccagc tatgcaagctga

208	292	SABA1- FGF21v32	atgggcggttagtgatgttccgcgtgatctggaagttgttgagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaaatagcta ttatcgattacctaaggtaaacgggtggaatagtcgggttcaggaa ttaccggtccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgcaaccgaaatcgaaaaaccgagc caaggtagcgagcagcagcagccgctgcagcagccggtagcccgattc cggatagcagtcgctgctgcagtttggtggtcaggttcgtcagcgtta tctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaattcgt gaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagagtcggaaagcctgc tgcagctgaaagcactgaaacctggtgttattcagattctgggtgttaa aaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatggtgcaactgtatggtagc ctgcattttgatccggaagcatgtagcttctgtgaactgctgctggaag atggttataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgcgctgcatct gcctggaataaaagtccgcatcgtgatccggcaccgctggtccggca cgtttctgcctctgctggtttacctccggcactgcctgaaccgctg gtattctggcaccgcagcctccggatggtggttagcagcagatccgctgag catggttggtccgagccagggtcgtagcccgagctatgcaagctga
209	294	SABA1- FGF21v33	atgggcggttagtgatgttccgcgtgatctggaagttgttgagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaaatagcta ttatcgattacctaaggtaaacgggtggaatagtcgggttcaggaa ttaccggtccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaaata ttattatccgattagcatcaattatcgcaaccgaaatcgaaaaaccgagc caaggtagcgaaggtagtgaaaggttcagaaggttctgaaggtagcgaac cgattccggatagcagtcgctgctgcagtttggtggtcaggttcgtca gcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaa attcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagagtcggaaa gcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgttattcagattctggg tgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatggtgcaactgtat ggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagcttctgtgaactgctgc tggaagatggttataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgcgct gcactctgcctggtataaaagtccgcatcgtgatccggcaccgctggt ccggcacgttttctgcctctgctggtttacctccggcactgcctgaac cgctggtattctggcaccgcagcctccggatggtggttagcagcagatcc gctgagcatggttggtccgagccagggtcgtagcccgagctatgcaagc

			tga
210	294	SABA1- FGF21v34	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagttgttgagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtgtaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcggtgtatggcagcaata ttattatccgattagcatcaattatcgcaaccgaaatcgaaaaaccgagc caaccggcaagtcggcatcacggcatctccggctagtcggcagacc cgattccggatagcagtcggctgctgcagtttggtggtcaggttcgtca gcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaa attcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagagtcggaaa gcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgttattcagattctggg tggtaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatggtgcactgtat ggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgc tggaagatgggtataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgt gcctctgcctggtaataaaagtcggcatcgtgatccggcaccgcgtggt ccggcacgttttctgcctctgcctggtttacctccggcactgcctgaac cgctggtattctggcaccgcagcctccggatggtggtagcagcgtatcc gctgagcatgggttggtccgagccagggtcgtagcccgagctatgcaagc tga
211	294	SABA1- FGF21v35	atgggcgtagtgatgttccgcgtgatctggaagttgttgagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaaatagcta ttatcgattacctaagggtgaaaccgggtgtaatagtcgggttcaggaa tttaccgttccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataaccattaccgtttatgcggtgtatggcagcaata ttattatccgattagcatcaattatcgcaaccgaaatcgaaaaaccgagc caaggtagccctggtagtcgggttcaccgggttctccgggtagccctc cgattccggatagcagtcggctgctgcagtttggtggtcaggttcgtca gcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaa attcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagagtcggaaa gcctgctgcagctgaaagcactgaaacctggtgttattcagattctggg tggtaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatggtgcactgtat ggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgtgaactgctgc tggaagatgggtataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgt gcctctgcctggtaataaaagtcggcatcgtgatccggcaccgcgtggt ccggcacgttttctgcctctgcctggtttacctccggcactgcctgaac

			cgctgggtattctggcaccgagcctccggtggtgtagcagcgatcc gctgagcatgggtgggtccgagccagggctgtagcccgagctatgcaagc tga
212	293	SABA1- FGF21v36	atgggcggttagtgatgttccgctgtagctggaagttggtgcagcaacc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaaatagcta ttatcgcatcattacctaagggtgaaaccgggtggttaatagtcgggttcaggaa tttacggttccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cggtgtgtgattataccattaccgtttatgctggtgtatggcagcaata ttattatccgattagcatcaattatcgcaaccgaaatcgaaaaaccgagc caaggtagcaccgttgcagcaccgagcaccgtggcagccccctagcccga ttccggtatgacagtcctgctgctgagtttgggtggtcaggttcgtcagcg ttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaatt cgtgaagatggcaccgttgggtggtgcagcagatcagagtcgggaaagcc tgctgcagctgaaagcactgaaacctgggtgtattcagattctgggtgt taaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggtggtgcactgtatggt agcctgcattttgatccggaagcatgtagcttctgtgaactgctgctgg aagatgggttataatgtttatcagagcgaagctcatggtctgccgctgca tctgcctggtaataaaagtccgcatcgtgatccggcaccgctggtccg gcacgttttctgctctgctggtttacctccggcactgctgaaaccgc ctggtattctggcaccgagcctccggatgttggtagcagcgatccgct gagcatgggtgggtccgagccagggctgtagcccgagctatgcaagctga
213	287	SABA1- FGF21v37	atgggcggttagtgatgttccgctgtagctggaagttggtgcagcaacc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaaatagcta ttatcgcatcattacctaagggtgaaaccgggtggttaatagtcgggttcaggaa tttacggttccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cggtgtgtgattataccattaccgtttatgctggtgtatggcagcaata ttattatccgattagcatcaattatcgcaaccgaaatcgaaaaaccgagc caaggtagtagcgaagggtgtagtgaaaccgattccggatagcagtcctgc tgctgcagtttgggtggtcaggttcgtcagcgttatctgtataccgatga tgcacagcagaccgaagcacatctggaattcgtgaagatggcaccgtt gggtgtgcagcagatcagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagcac tgaaacctgggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgttttct gtgtcagcgtccggtggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccg gaagcatgtagcttctgtgaactgctgctggaagatgggttataatgttt atcagagcgaagctcatggtctgcccgtgcatctgctgggttaataaaag tccgcatcgtgatccggcaccgctggtccggcagcttttctgctctg

			cctgggtttacctccggcaactgectgaaccgcctgggtattctggcaccgc agcctccggatgttggttagcagcgatccgctgagcatgggtgggtccgag ccagggtcgtagcccagcgtatgcaagctga
214	286	SABA1- FGF21v38	atgggcggttagtgatgttccgcgtgatctggaagttggtgcagcaaccc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaaatagcta ttatcgcatcattacctatgggtgaaaccgggtggttaatagtcgggttcaggaa tttacggttccgtatagccagaccacgcgaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataccattaccgtttatgcgggtgtatggcagcaata ttattatccgattagcatcaattatcgacccgaaatcgaaaaaccgagc caaagcaccagcaccagtagccggtccgattccggatagcagtcgcgtgc tgaggttgggtggtcagggttcgtcagcgttatctgtataccgatgatgc acagcagaccgaagcacatctggaattcgtgaagatggcaccgttggt gggtgcagcagatcagagtcgggaaagcctgctgcagctgaaagcactga aacctgggtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgtttctgtg tcagcgtccggatgggtgcaactgtatggtagcctgcattttgatccgaa gcattgtagctttctgtgaactgctgctggaagatgggtataatgtttatc agagcgaagctcatgggtctgccgctgcattctgcctggtaataaaagtc gcattcgtgatccggcaccgcgtgggtccggcacgtttctgcctctgcct gggtttacctccggcaactgectgaaccgcctgggtattctggcaccgcagc ctccggatgttggttagcagcgatccgctgagcatgggtgggtccgagcca gggtcgtagcccagcgtatgcaagctga
437	187	FGF21v1	atgcattcatcatcaccatccgattccggatagcagcccgcctgctgc agtttggcggccagggtgcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcgca gcagaccgaagcgcatctggaattcgtgaagatggcaccgtgggagggt gcggcggatcagagcccggaaagcctgctgcagctgaaagcgtgaaac cgggcgtgattcagattctgggcgtgaaaccagccgtttctgtgtcca gcgtccggatggcgcgtgtatggcagcctgcattttgatccggaagcg tgagcgtttcgtgaaactgctgctggaagatggctataacgtgtatcaga gcgaagcgcatggcctgccgctgcattctgccgggcaaaaagcccgca tcgtgatccggcaccgcgtgggtccggcacgtttctgcctgctgcgggt ctgccgccagcactgccggaaccgcgggtattctggcaccgcagccgc cggatgttggttagcagcgatccgctgtctatgggtgggtccgagccagg tcgtagcccagcgtatgcaagctgcaataa
398	187	FGF21v2	atgcattcagattccggatagcagcccgcctgctgcagtttggcggccagg tgcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcgcagcagaccgaagcgca tctggaaattcgtgaagatggcaccgtgggagggtgcggcggtatcagagc

			ccggaagcctgctgcagctgaaagcgctgaaaccgggctgattcaga ttctgggctgaaaaaccagccgtttctgtgccagcgtccggatggcgc gctgtatggcagcctgcattttgatccggaagcgtgcagctttctgtaa ctgctgctggaagatggctataacgtgtatcagagcgaagcgcattggcc tgcgctgcatctgccgggcaacaaaagcccgcatcgtgatccggcacc gcgtggtccggcacgtttctgccgctgccgggtctgccgcagcactg ccggaaccgccgggtattctggcaccgcagcccggtatgttggtagca gcgatccgctgtctatgggtgggtccgagccagggtcgtagcccgagcta tgcgcatcatcatcatcaccattaataa
399	188	FGF21v3	atgcatccgattccggatagcagcccgctgctgcagtttggcgccagg tgcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcgcagcagaccgaagcgca tctggaattcgtgaagatggcaccgtggcggtgcggcggtatcagagc ccggaagcctgctgcagctgaaagcgctgaaaccgggctgattcaga ttctgggctgaaaaaccagccgtttctgtgccagcgtccggatggcgc gctgtatggcagcctgcattttgatccggaagcgtgcagctttctgtaa ctgctgctggaagatggctataacgtgtatcagagcgaagcgcattggcc tgcgctgcatctgccgggcaacaaaagcccgcatcgtgatccggcacc gcgtggtccggcacgtttctgccgctgccgggtctgccgcagcactg ccggaaccgccgggtattctggcaccgcagcccggtatgttggtagca gcgatccgctgtctatgggtgggtccgagccagggtcgtagcccgagcta tgcgagccatcatcatcatcaccattaataa
400	186	FGF21v4	atgcatcatcatcatcaccatccgattccggatagcagcccgctgctgc agtttggcgccagggtgcgtcagcgttatctgtataccgatgatgcgca gcagaccgaagcgcattctggaattcgtgaagatggcaccgtggcggt gcggcggtatcagagcccggaagcctgctgcagctgaaagcgtgaaac cggcggtgattcagattctggcggtgaaaccagccgtttctgtgccca gcgtccggatggcgctgtatggcagcctgcattttgatccggaagcg tgcagctttcgtgaaactgctgctggaagatggctataacgtgtatcaga gcgaagcgcattggcctgccgctgcatctgccgggcaacaaaagcccgca tcgtgatccggcaccgcgtgggtccggcacgtttctgccgctgccgggt ctgccgccagcactgccggaaccgccgggtattctggcaccgcagccgc ccggtatgttggtagcagcgtccgctgtctatgggtgggtccgagccagg tcgtagcccgagctatgcgtaataa
401	293	SABA1- FGF21v6	Atgggtgtttctgatgttccgctgatctggaagtgttgcagcaacc cgaccagcctgctgatttagctggcatagctattatgaacagaaatagcta ttatcgcattacctatgggtgaaaccgggtggaattctccggttcaggaa

			tttacggtccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataccattaccgtgtatgcagtgatggcagcaaata ttattatccgattagcattaattatcgcaaccgaaattgataaacgagc ggtagcggtagcgggttcaggtagcgggttctggttctggtagccga ttccggatagctctccgctgctgcagtttgggtggtcaggttcgtcagcg ttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaatt cgtgaagatggcaccgttgggtggtgcagcagatcagttccggaagcc tgctgcagctgaaagcactgaagccaggtgttattcagattctgggtgt taaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatgggtgcactgtatgg agcctgcattttgatccggaagcatgcagctttcgtgaactctgctgga agatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggctgcccgtgcac ttacctggtaataaatctccgcatcgtgatccggcaccgctgggtccgg cacgttctctgcctctgcctgggtctgcctccggcactgccagaacctcc gggtattctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcgatccgctg tctatggttgggtccgagccaggggtcgtagcccagcgtatgcaagctga
402	293	SABA1- FGF21v7	atgggtgtttctgatgttccgctgatctggaagtgttgcagcaacc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgcatcattacctatgggtgaaaccgggtggttaattctccggttcaggaa tttacggtccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataccattaccgtgtatgcagtgatggcagcaaata ttattatccgattagcattaattatcgcaaccgaaattgataaacgagc ggtagcggtagcgggttcaggtagcgggttctggttctggtagccatc cgattccggatagctctccgctgctgcagtttgggtggtcaggttcgtca gcgttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatctggaa attcgtgaagatggcaccgttgggtggtgcagcagatcagttccggaaa gcctgctgcagctgaaagcactgaagccaggtgttattcagattctggg tggtaaaaccagccgttttctgtgtcagcgtccggatgggtgcactgtat ggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagctttcgtgaactgctgc tggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggctgcccgt gcatttacctggtaataaatctccgcatcgtgatccggcaccgctgggt ccggcacgttctctgcctctgcctgggtctgcctccggcactgccagaac ctccgggtattctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcgatcc gctgtctatgggtgggtccgagccaggggtcgtagcccagcgtatgcata
403	299	SABA1- FGF21v8	atgggtgtttctgatgttccgctgatctggaagtgttgcagcaacc cgaccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagcta ttatcgcatcattacctatgggtgaaaccgggtggttaattctccggttcaggaa

			ttaccggtccgtatagccagaccacgcaaccattagcgggtctgaaac cgggtgttgattataccattaccgtgtatgcagtgatggcagcaata ttattatccgattagcattaattatcgaccgaaattgaaaaaccgagc cagcatcatcatcaccatcatggtagcggtagcgggttcaggtagcgggt ctgggtctggtagcccgattccggatagctctccgctgctgcagtttg tggtcagggttcgctcagcgttatctgtataccgatgatgcacagcagacc gaagcacatctggaaattcgtgaagatggcaccgttgggtggcagcag atcagctctccgaaagcctgctgcagctgaaagcactgaagccagggtg tattcagattctgggtgttaaaaccagccgtttctgtgtcagcgtccg gatgggtgactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagct ttcgtgaactgctgctggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagc acatggctgcccgtgcatttaccctggtaataaatctccgcatcgtgat ccggcaccgctgggtccggcacgtttcctgcctctgcctgctgcctc cggcactgccagaacctccgggtattctggcaccgcagcctccggatgt tggtagcagcagatccgctgtctatgggtgggtccgagccagggtcgtagc ccgagctatgcaagctga
404	300	FGF21- SABA1v2	atgccgattccggatagctctccgctgctgcagtttgggtggcagggtc gtcagcgtttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatct ggaaattcgtgaagatggcaccgttgggtggcagcagatcagctctccg gaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaaccgggtgttattcagattc tgggtgttaaaaccagccgtttctgtgtcagcgtccggatgggtgact gtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagctttcgtgaactg ctgctggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggctctgc cgtgcacatctgcctggtaataaatctccgcatcgtgatccggcaccgctg tggtcgggcacgtttcctgcccgtgcctggctgcctccggcactgccaa gaacctccgggtattctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcg atccgctgtctatggttgggtccgagccagggtcgtagcccgagctatgc aagcgggtggtagcggtagcgggtctggtagcgggttcagggttctggttct ggtgtttctgatgttccgctgatctggaagttggtgcagcaaccccgga ccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatta tcgcattacctatgggtgaaaccgggtgtaattctccggttcaggaaattt accgttccgtatagccagaccacgcaaccatttagcgggtctgaagcctg gtgtggattataccattaccgtgtatgcagtttatggcagcaaatatta ttatccgattagcattaattatcgaccgaaattgaaaaaccgagccag catcatcatcaccatcattga
405	294	FGF21-	atgccgattccggatagctctccgctgctgcagtttgggtggcagggtc

		SABA1v3	gtcagcggttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatct ggaaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagctctccg gaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaaccgggtgttattcagattc tgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcgccggatggtgcact gtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgcagctttcgtgaactg ctgctggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggtctgc cgctgcatctgcctggtaataaatctccgcatcgtgatccggcaccgcg tggtcggcacggtttctgcgctgctggtctgctccggcactgcca gaacctccgggtattctggcaccgcagcctccggatgttggtagcagcg atccgctgtctatggttggtccgagccagggtcgtagcccgagctatgc aagcgggtgtagcggtagcggttctggtagcggttcagggttctggttct gggtttctgatgttccgctgatctggaagtgttgtagcaaccccgca ccagcctgctgattagctggcatagctattatgaacagaatagctatta tcgattacctatggtgaaaccgggtgtaattctccggttcaggaaattt accgttccgtatagccagaccaccgcaaccattagcggtctgaagcctg gtgtggattataaccattaccgtgtatgcagtttatggcagcaaatatta ttatccgattagcatttaattatcgaccgaaattgaaaaaccgagccag tga
406	186	FGF21v6	atgcacatcatcaccatcatattccggatagctctccgctgctgcagt ttggtggtcaggttcgtcagcggttatctgtataccgatgatgcacagca gaccgaagcacatctggaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgca gcagatcagctctccgaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaaccgg gtgttattcagattctgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcg tccggatggtgcactgtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgt agcttctcgtgaactgctgctggaagatggctataatgtgtatcagagcg aagcacatggtctgcccgtgcatctgcctggtataataatctccgcatcg tgatccggcacccggtggtccggcacgttttctgccactgcctggtctg cctccggcactgccagaaccgcccgggtattctggcaccgcagcccgccg atgttggtagcagcgatccgctgagcatggttggtccgagccagggctg tagcccgagctatgcaagc
407	181	FGF21v7	atgcacatcatcaccatcatccgctgctgcagtttggtggtcaggttc gtcagcggttatctgtataccgatgatgcacagcagaccgaagcacatct ggaaattcgtgaagatggcaccgttggtggtgcagcagatcagctctccg gaaagcctgctgcagctgaaagcactgaaaccgggtgttattcagattc tgggtgttaaaaccagccgttttctgtgtcagcgccggatggtgcact gtatggtagcctgcattttgatccggaagcatgtagctttcgtgaaactg ctgctggaagatggctataatgtgtatcagagcgaagcacatggtctgc cgctgcatctgcctggtaataaatctccgcatcgtgatccggcaccgcg tggtcgggcacggttttctgccactgcctggtctgctccggcactgcca gaaccgcccgggtattctggcaccgcagccgcccggatgttggtagcagcg atccgctgagcatggttggtccgagccagggctcgtagcccgagctatgc aagc

Примеры

А. Связывающие сывороточный альбумин аднектины (SABA).

Пример A1. Поиск и отбор кандидата связывающего сывороточный альбумин аднектина (Adnectin™) (SABA).

Обзор.

К библиотеке ДНК ¹⁰F_n3 с варибельными районами в BC, DE и FG петлях был применен метод отбора, известный как PROfusion (см., например, Roberts et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94(23): 12297-12302 (1997) и WO 2008/066752). Была создана случайная библиотека из более чем 10¹³ молекул, и для получения кандидатов связывающих сывороточный альбумин Adnectin™ (SABA) с желаемыми свойствами связывания было применено давление отбора по связыванию биотинилированной формы HSA.

Высокопроизводительное получение белка (HTTP).

Различные связывающие HSA аднектины очищали с использованием высокопроизводительного процесса получения белка (HTPP). Выбранные связывающие молекулы клонировали в вектор pET9d, несущий HIS×6 метку, и трансформировали им клетки E. coli, BL21(DE3)plysS. Трансформированные клетки инокулировали в 5 мл среды LB, содержащей 50 мкг/мл канамицина, и культивировали в 24-луночном планшете при 37°C в течение ночи. Для индукции экспрессии готовили 5 мл свежей культуры в среде LB (50 мкг/мл канамицина), отбирая 200 мкл из ночной культуры и перенося их в соответствующую лунку. Культуру растили при 37°C до A₆₀₀ 0,6-0,9. После индукции 1 mM изопропил-β-тиогалактозида (IPTG) культуру инкубировали в течение 4 ч при 30°C и собирали центрифугированием в

течение 10 мин при 3220 g при 4°C. Клеточный осадок замораживали при температуре -80°C.

Осадки клеток (в 24-луночном планшете) лизировали, ресуспендируя в 450 мкл лизирующего буфера (50 mM NaH_2PO_4 , 0,5 M NaCl, 1× полный коктейль ингибиторов протеаз без ЭДТА (Roche), 1 mM PMSF, 10 mM CHAPS, 40 mM имидазола, 1 мг/мл лизоцима, 30 мкг/мл ДНКазы, 2 мкг/мл апротинина, pH 8,0) и встряхивая при комнатной температуре в течение 1 ч. Лизаты осветляли и заново переносили в 96-луночные планшеты системы Whatman GF/D UNIFILTER®, оснащенной 96-луночным 650 мкл сорбционным планшетом, и центрифугировали в течение 5 мин при 200 g. Отфильтрованные лизаты переносили в 96-луночные Ni-хелатирующие планшеты, уравновешенные уравнивающим буфером (50 mM NaH_2PO_4 , 0,5 M NaCl, 40 mM имидазола, pH 8,0), и инкубировали в течение 5 мин. Свободный материал удаляли. Смола 2× промывали 0,3 мл/лунку промывочным буфером № 1 (50 mM NaH_2PO_4 , 0,5 M NaCl, 5 mM CHAPS, 40 mM имидазола, pH 8,0). Затем смолу промывали 3×0,3 мл/лунку PBS. До элюции каждую лунку промывали 50 мкл буфера для элюции (PBS+20 mM ЭДТА), выдерживали в течение 5 мин, жидкость после промывания отбрасывали с помощью вакуума. Белок элюировали, внося дополнительные 100 мкл элюирующего буфера в каждую лунку. После 30-минутной инкубации при комнатной температуре планшет (планшеты) центрифугировали в течение 5 мин при 200 g и элюированный белок собирали в 96-луночные сорбционные планшеты, содержащие 5 мкл 0,5 M MgCl_2 , которые добавили на дно Ni-планшета. Количество элюированного белка измеряли с помощью анализа общего содержания белка (BCA) с SGE (контрольный Adnectin™) в качестве белкового стандарта. Аднектин SGE представляет собой домен $^{10}\text{Fn3}$ дикого типа (SEQ ID NO: 1), в котором связывающий интегрин домен (аминокислоты RGD в позициях 78-80) заменили на SGE.

ИФА с прямым связыванием HSA, RhSA и MuSA.

Для оценки прямого связывания HSA планшеты MaxiSorp (Nunc International, Rochester, NY) покрывали 10 мкг/мл HSA (Sigma, St. Louis, MO) в PBS при 4°C в течение ночи с последующим блокированием в течение 1-3 ч при комнатной температуре в блокирующем буфере с казеином (Thermo Scientific, Rockford, IL). Для предварительного анализа с одной экспериментальной точкой очищенный НТПП аднектин разводили 1:20 в блокирующем буфере с казеином и позволяли связываться с HSA в каждой лунке в течение 1 ч при комнатной температуре. Для анализа зависимости реакции от дозы были использованы концентрации от 0,1 нМ до 1 мкМ. После отмывания PBST для удаления несвязанных аднектинов к His-меченому аднектину добавляли анти-His mAb-HRP конъюгат (R & D Systems, MN), разбавленный 1:2500 в блокирующем буфере с казеином, после чего инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. Избыток конъюгата удаляли промыванием PBST и связанные аднектины обнаруживали с применением реагента для обнаружения TMB (BD Biosciences) в соответствии с инструкциями производителя.

Измерение агрегации методом аналитической хроматографии по размеру.

Хроматография по размеру (SEC) была выполнена на SABA, полученной с помощью НТПП. SEC полученного с помощью НТПП материала проводили с применением колонок Superdex 200 5/150 или Superdex 75 5/150 (GE Healthcare) на системе ВЭЖХ Agilent 1100 или 1200 с УФ-детекцией при A_{214} нм и A_{280} нм и флуоресцентной детекцией (возбуждение = 280 нм, эмиссия = 350 нм). Буфер включал 100 mM сульфата натрия, 100 mM фосфата натрия, 150 mM хлорида натрия, pH 6,8, скорость потока была оптимальной для соответствующей используемой SEC колонки. Для калибровки молекулярного веса были использованы стандарты для гель-фильтрации (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA).

Результаты SEC для очищенного методом НТПП SABA показали преимущественно его мономерное состояние с элюцией приблизительно в диапазоне 10 кДа по сравнению с глобулярными стандартами для гель-фильтрации (BioRad).

5. Определение кандидата аднектина, связывающего сывороточный альбумин (Adnectin™) (SABA).

В результате скрининга на связывание HSA/RhSA/MuSA и оценки биофизических критериев были определены и отобраны четыре уникальных связывающих сывороточный альбумин аднектина (SABA), для которых оценивали время полувыведения в мышах. Для проведения *in vitro* и *in vivo* характеристики для четырех SABA было проведено их получение в среднем объеме. В табл. 3 приведены последовательности двадцати шести уникальных коровых последовательностей SABA, идентифицированных методом PROfusion, обозначенные SABA 1-26. SABA4 имел мутацию в каркасе, которая была исправлена до его получения в среднем объеме. Вариант SABA4 с исправленным каркасом представляет собой SABA5. SABA4 и SABA5 имеют одинаковые последовательности петель BC, DE и FG.

Получение и композиции кандидатов SABA.

Получение белка SABA в среднем объеме.

Выбранный SABA, несущий HIS×6 метку, клонировали в вектор pET9d и экспрессировали в клетках *E. coli* BL21(DE3)plysS (см. табл. 2 для каждой His-меченой последовательности SABA, обозначенной SABA1.1, SABA2.1, SABA3.1 и SABA5.1). 20 мл инокулята (полученного из одной колонии с чашки) использовали для инокуляции 1 литра среды LB, содержащий 50 мкг/мл канамицина. Культуру в среде LB инкубировали при 37°C до A_{600} 0,6-1,0. После индукции 1 mM изопропил-(3-тио-β-D-галактозидом (IPTG)) культуру растили в течение 4 ч при температуре 30°C, после чего собирали центрифугированием в течение 30 мин при ≥ 10000 g при 4°C. Клеточный осадок замораживали при температуре -80°C. Клеточный

осадок ресуспендировали в 25 мл лизирующего буфера (20 mM NaH₂PO₄ 0,5 M NaCl, 1 полный коктейль ингибиторов протеаз без ЭДТА (Roche), pH 7,4) с помощью ULTRA-TURRAX® гомогенизатора (IKA works) на льду. Лизис клеток достигали гомогенизацией высоким давлением (≥ 18000 фунтов на квадратный дюйм) с помощью микрофлюидизатора M-110S Microfluidizer® (Microfluidics). Растворимую фракцию отделяли центрифугированием в течение 30 мин при ≥ 23300 g при температуре 4°C. Супернатант фильтровали через фильтр 0,45 мкм. Отфильтрованный лизат загружали на колонку HISTRAP® (GE), предварительно уравновешенную 20 mM фосфатом натрия, 0,5 M NaCl с pH 7,4. Затем колонку промывали 25 объемами колонки 20 mM NaH₂PO₄ 0,5 M NaCl, pH 7,4, а затем 20 объемами колонки 20 mM NaH₂PO₄/0,5 M NaCl/25 mM имидазола с pH 7,4 и 35 объемами колонки 20 mM NaH₂PO₄/0,5 M NaCl/40 mM имидазола с pH 7,4. Белки элюировали 15 объемами колонки 20 mM NaH₂PO₄/0,5 M NaCl/500 mM имидазола, pH 7,4, фракции объединяли по поглощению A₂₈₀ и диализовали против 1×PBS, 50 mM Трис, 150 mM NaCl, pH 8,5 или 50 mM NaOAc, 150 mM NaCl; pH 4,5. Любой осадок удаляли фильтрацией через фильтр 0,22 мкм.

Экспрессия и очистка в среднем объеме дали очень чистые и активные аднектины, которые были экспрессированы в растворимой форме и очищены от растворимой фракции бактериальной цитоплазмы. SEC анализ на Superdex® 200 или Superdex® 75 10/30GL в подвижной фазе 100 mM Na₂PO₄, 100 mM Na₂SO₄, 150 mM NaCl, pH 6,8 (GE Healthcare) продемонстрировал присутствие аднектинов преимущественно в виде мономеров.

Композиция SABA1.2.

Один конкретный SABA, SABA1.2 (SEQ ID NO: 180), был выбран для оценки в виде предварительной композиции. SABA1.2 включает (ED)₅ продолжение коровой последовательности 1¹⁰Fn3. Для SABA1.2 была подобрана стабильная композиция, содержащая 10 mM янтарной кислоты, 8% сорбита, 5% глицина с pH 6,0 и концентрацией продукта 5 мг/мл. В этой композиции температура плавления белков, определенная методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), составляла 75°C при концентрации белка 1,25 мг/мл. Композиция обладала удовлетворительной физической и химической стабильностью при 4 и 25°C с начальным уровнем агрегации 1,2%. Через месяц хранения уровень агрегации был очень низким (1,6% при 4°C и 3,8% при 25°C). Белок был стабильным в этой композиции после пяти циклов замораживания-оттаивания при переходе от -80 и -20°C до комнатной температуры. Кроме того, в этой композиции SABA1.2 растворим, по меньшей мере, до концентрации белка 20 мг/мл при 4°C и температуре окружающей среды без образования осадка или увеличения агрегации.

Пример А3. Биофизическое исследование кандидата SABA.

Эксклюзионная хроматография.

Для кандидата SABA, полученного в среднем объеме, проводили стандартную эксклюзионную хроматографию (SEC). SEC полученного в среднем объеме материала проводили на колонках Superdex® 200 10/30 или на колонках Superdex® 75 10/30 (GE Healthcare) с помощью системы HPLC Agilent 1100 или 1200 с УФ-детектированием при A₂₁₄ нм и A₂₈₀ нм и флуоресцентным детектированием (возбуждение 280 нм, эмиссия 350 нм). Использовали буфер, содержащий 100 mM сульфат натрия, 100 mM фосфат натрия, 150 mM хлорид натрия, pH 6,8, при соответствующей скорости для SEC колонки. Для калибровки по молекулярному весу были использованы стандарты для гель-фильтрации (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA).

Результаты SEC для полученного в среднем объеме очищенного препарата SABA показали присутствие преимущественно мономерного аднектина (Adnectin™) с элюцией в приблизительном диапазоне 10 кДа при калибровке по глобулярным стандартам для гель-фильтрации (BioRad).

Термостабильность.

Для определения T_m белков проводили анализ полученного в среднем объеме препарата SABA методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). 1 мг/мл раствор сканировали в калориметре N-DSC II (Calorimetry Sciences Corp) с наращиванием температуры от 5 до 95°C со скоростью 1%/мин при давлении 3 атм. Данные анализировали по сравнению с контрольным измерением соответствующего буфера путем аппроксимации с помощью программного обеспечения Origin Software (OriginLab Corp). Результаты SEC и DSC анализов приведены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты SEC и DSC анализов кандидата SABA

Клон	SEC		DSC (T _m)
	Мономер (%)	Димер (%)	
SABA1.1	92,3	7,7	63,9°C
SABA5.1	88	12	70,1°C
SABA2.1	91	9	58,5°C/78,2°C
SABA3.1	99	Ниже предела измерения	65,2°C

Пример А4. Характеристика связывания кандидата SABA1 с сывороточным альбумином.

Кинетику выбранных клонов SABA, очищенных из НТПР и/или полученного в среднем объеме материала, определяли, захватывая соответствующий сывороточный альбумин (HSA/RhSA/MuSA) на поверхности чипа Biasensor CM5 и пропуская растворы с серией концентраций SABA через контрольную ячейку и ячейку с захваченными альбуминами. Кроме того, связывание альбумина оценивали при различных значениях pH от pH 5,5 до 7,4. HSA-связывающие аднектины SABA2.1, SABA3.1, SABA4.1 (SABA5.1) и SABA1.1 перекрестно реагировали с RhSA, но не реагировали с MuSA. Связывание SABA2 и SABA4 было чувствительным к pH, в то время как клон SABA3 показал устойчивое к pH связывание с HSA до pH 6,0. SABA1.1 соответствовал биохимическим критериям устойчивости к pH и аффинности/кинетики до pH 5,5.

Доменное картирование проводили с помощью Biacore. Выбранный клон SABA, очищенный из НТПР и/или полученного в среднем объеме материала исследовали, захватывая HSA или конструкцию, состоящую только из доменов I и II HSA или домена III HSA, на поверхности чипа Biasensor CM5 и пропуская растворы с серией концентраций SABA через контрольную ячейку и ячейку с захваченными альбуминами. Клоны SABA2 и SABA1 связывали HSA и конструкцию, состоящую из доменов I и II HSA, но не конструкцию, состоящую из домена III HSA. Клоны SABA3 и SABA4 связывали HSA, но не конструкцию, состоящую из доменов I и II HSA, и не конструкцию, состоящую из домена III HSA. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 5

Аффинность и кинетика кандидатов SABA (SABA1.1, 2.1, 3.1 и 4.1)

аднектин	Мишень	K _D (нМ)	K _{off} (с ⁻¹)	Устойчивость при pH 7,4→5,5	Эпитоп на HSA
SABA2	HSA	33,8 ± 20,5 (n=6)	1,71E-04	--	Домен I-II
	RhSA	63,6	4,42E-04		
SABA3	HSA	863	6,82E-02	+++ (до pH 6,0)	Не домен I-II, не III (на стыке доменов ?)
	RhSA	431	3,37E-02		
SABA4	HSA	412 ± 8 (n=4)	7,82E-04	--	Не домен I-II, не III (на стыке доменов ?)
	RhSA	>1000	3,83E-03		
SABA1	HSA	47,2 ± 18,2 (n=9)	4,57E-04	+++	Домен I-II
	RhSA	778 ± 313 (n=4)	5,45E-03		

Пример А5. Исследование t_{1/2} кандидата SABA in vivo.

Для оценки HSA-связывающих аднектинов на мышах было определено время полувыведения HSA у мышей. Так как HSA-связывающие аднектины перекрестно не реагируют с MuSA, HSA вводили в хвостовую вену самкам голых мышей Ncr возраста около 6 недель в дозе 20 мг/кг (фиг. 11А) и 50 мг/кг (фиг. 11В), затем в пробах крови, взятых через определенные интервалы после инъекции, определяли концентрацию HSA методом ИФА. t_{1/2} HSA, вводимого мышам в дозе 20 и 50 мг/кг, составило около 24 ч и около 20 ч соответственно.

Определение периода полувыведения SABA1-4 у мышей.

Были приготовлены культуры E. coli в объеме 1 л, экспрессирующие связывающие HSA клоны SABA1.1, SABA2.1, SABA3.1 и SABA4.1, белки были очищены и обработаны для удаления эндотоксина. Каждый вариант SABA вводили в хвостовую вену мышам и его концентрацию определяли в пробах крови через определенные интервалы времени после инъекции методом на основе ИФА, который был разработан для определения Adnectin™ в образцах плазмы. Фармакокинетические параметры каждого Adnectin™ определяли, используя некомпартментное моделирование при помощи программного обеспечения WinNonlin.

У самок голых мышей Ncr возраста около 6 недель сравнивали фармакокинетические профили каждого SABA при наличии или в отсутствие HSA. Мышам, которым белки вводили совместно с HSA, HSA предварительно смешивали с каждым SABA (HSA в 3-4-кратном молярном избытке), так как связывающий клон селективен к HSA и RhSA, но не связывает сывороточный альбумин мыши. Время полувыведения SABA1.1 в плазме мышей составляло 0,56 ч, тогда как время полувыведения SABA1.1, введенного совместно с HSA, составляло 5,6 ч, что является ~10-кратным увеличением времени полувыведения (фиг. 2А). Время полувыведения SABA2.1 в плазме мышей составляло 0,24 ч, тогда как время полувыведения SABA2.1, введенного совместно с HSA, составляло 2,8 ч, что является ~12-кратным увеличением времени полувыведения (фиг. 2В). Время полувыведения SABA3.1 в плазме мышей составляло 0,28 ч, тогда как время полувыведения SABA3.1, введенного совместно с HSA, составляло 0,53 ч, что является ~2-кратным увеличением времени полувыведения (фиг. 2С). Время полувыведения SABA4.1 в плазме мышей составляло 0,66 ч, тогда как время полувыведения SABA4, введенного совместно с HSA, составляло 4,6 ч, что является ~7-кратным увеличением времени полувыведения (фиг. 2D). Результаты, полученные в данном Примере, показаны на фиг. 3. В табл. 6 приведены аналогичные данные для SABA1.1, SABA2.1, SABA3.1, SABA4.1 и SABA5.1; где это возможно, сделано сравнение с временем полувыведения в обезьянах циномогус.

Таблица 6

Данные для SABA1.1, SABA2.1, SABA3.1, SABA4.1 и SABA5.1 у мышей и обезьян

клон	PK (T1/2)		комментарии
	мыши	Обезьяны циномолгус	
SABA1.1	5,6ч	96-137ч	T1/2 = 96-137ч
SABA4.1	4,6ч	Нет данных	Низкая аффинность связывания с RhSA, >2- кратное уменьшение K _d при pH<6,0
SABA5.1	4,6ч	12ч	Низкая аффинность связывания с RhSA, >2-кратное уменьшение K _d при pH<6,0
SABA2.1	2,8ч	Нет данных	Потеря связывания при pH ≤6,5
SABA3.1	32мин	Нет данных	В мышках наблюдали низкое T1/2

Определение времени полувыведения SABA1.1 и SABA5.1 у обезьян цинолмгус.

Для оценки фармакокинетики SABA1.1 и SABA5.1 при IV введении обезьянам цинолмгус в дозе 1 мг на 1 кг было проведено трехнедельное предварительное исследование клинической эффективности с одним введением на 2 обезьянах цинолмгус (фиг. 4B). Фармакокинетику оценивали с помощью анализа на основе количественного ИФА, который был разработан для обнаружения Adnectin™ в образцах плазмы. SABA1.1 имеет время полувыведения в диапазоне 96-137 ч (фиг. 4A и табл. 7). SABA5.1 имеет время полувыведения около 12 ч и характеризуется обнаруживаемым для ИФА уровнем в течение до 120 ч (фиг. 4B и табл. 8). На фиг. 14 A и B приведены данные для этих клонов и сравнение данных для обезьян цинолмгус. В табл. 7 представлены данные для SABA1.1; в табл. 8 представлены данные для SABA5.1.

Таблица 7

Данные для SABA 1.1

обезьяна	t1/2 (ч)	C _{max} (мкг/мл)	AUC ₀₋₁ (ч*мкг/мл)	Cl _{obs} (мл/ч/кг)	V _{z_obs} (мл/кг)
#1	95,8	9,03	673,7	1,45	200,8
#2	136,6	7,24	625,1	1,60	315,2

Таблица 8

Данные для SABA5.1

	t1/2 (ч)	C _{max} (мкг/мл)	AUC ₀₋₁ (ч*мкг/мл)	Cl _{obs} (мл/ч/кг)	V _{z_obs} (мл/кг)
N	2	2	2	2	2
среднее	12,186	17,358	246,882	4,089	72,507
Стандартное отклонение	1,451	3,08	36,245	0,596	19,045
минимум	11,16	15,18	221,25	3,67	59,04
максимум	13,21	19,54	272,51	4,51	85,97
Коэффициент вариации (CV) %	11,9	17,7	14,7	14,6	26,3

Пример A6. Характеристика связывания SABA1 с сывороточным альбумином.

Связывание SABA1.1 и 1.2 с HSA и RhSA.

SABA1.2, "1 коровая последовательность" ¹⁰F_n3 (ED), имеющая (ED)₅ продолжение последовательности (SEQ ID NO: 190), связывает человеческий сывороточный альбумин (HSA) при нейтральном pH и 25°C со средней константой скорости ассоциации (k_a) 8,21E+03 M⁻¹s⁻¹ и средней константой скорости диссоциации (k_d) 4,43E-04 c⁻¹, что дает рассчитанную среднюю K_d 55,3 nM (табл. 9). Для сывороточного альбумина макака резус (RhSA) измеренная средняя константа скорости ассоциации составила 6,6E+03 M⁻¹s⁻¹, а константа скорости диссоциации составила 3,78E-03 c⁻¹, что дает рассчитанную среднюю K_d 580 nM. Измеримого взаимодействия SABA1.2 и сывороточного альбумина мыши или крысы не удается наблюдать до концентрации 1 мкМ (табл. 9 и фиг. 5). При 37°C k_a и k_d увеличиваются от 2 до 5 раз, что приводит к ~2-кратному увеличению сродства к HSA и 1/2 аффинности к RhSA (табл. 9).

Таблица 9

Кинетические параметры для связывания SABA1.2 с альбуминами в HBS-P буфере

Альбумин	Температура (°C)	ka (1/Ms)	kd (1/c)	K _D (нМ)
Человек	25	8,21 ± 1,19 E+03	4,43 ± 0,65 E-04	55,3 ± 13,7
Макак резус		6,60 ± 1,18 E+03	3,78 ± 0,45 E-03	580 ± 62,6
Мышь		связывание не наблюдается		
Человек	37	3,38E+04	8,15E-04	24,1
Макак резус		1,89E+04	1,85E-02	977,4
Мышь		связывание не наблюдается		

Кроме того, для определения стехиометрии между SABA1 и HSA было проведено калориметрическое титрование. Для этого исследования использовали SABA1.1, представляющий собой "коровую" последовательность 1" ¹⁰F_n3 с His6 меткой (SEQ ID NO: 89). HSA (10 мкл 115 мкМ раствора белка на введение) вводили в калориметрическую ячейку, содержащую SABA1.1 в концентрации 8,1 мкМ. Эксперимент проводили при температуре 37°C в буфере PBS с pH 7,4. Фиг. 6 показывает, что SABA1.1 связывает HSA со стехиометрией 1:1.

SABA1.2 эффективно связывает HSA при низких pH.

Время полувыведения альбуминов является большим (например, t_{1/2} HSA составляет 19 дней) во многом благодаря тому, что они рециклируются после эндоцитоза, связываясь с неонатальным Fc рецептором FcRn при низких pH, которые присутствуют внутри эндосомы. Как показано в табл. 10, SABA1.2 эффективно связывает HSA при характерном для эндосом pH 5,5, что дает основание предположить, что t_{1/2} SABA1 при связывании с HSA также благоприятно увеличится в результате механизма рециклизации FcRn.

Таблица 10

Сравнение кинетики связывания альбумина при pH 7,4 и 5,5 в MES буфере

альбумин	pH	ka (1/Ms)	kd (1/c)	K _D (нМ)
Человек	7,4	9,26E+03	3,88E-04	41,9
	5,5	9,44E+03	2,70E-04	28,6
Макак резус	7,4	6,16E+03	2,95E-03	479
	5,5	7,57E+03	2,72E-03	359

SABA1.2 связывает домены I и II HSA, но не домен III.

С использованием рекомбинантных фрагментов HSA сайт связывания SABA1.2 на альбумине был локализован на N-концевых доменах I или II, связывание с доменом III не обнаруживается (фиг. 7). Поскольку домен III является основным доменом HSA, который взаимодействует с FcRn, это снижает вероятность того, что SABA1.2 будет конкурировать с HSA за связывание FcRn, что снова увеличивает вероятность полного использования механизма рециклизации для улучшения времени полувыведения.

Пример A7. Фармакология SABA1.2 in vivo.

Для оценки фармакокинетики и иммуногенности при двух различных уровнях дозирования было проведено четырехнедельное предварительное токсикологическое исследование с разовым введением SABA1.2 на обезьянах циномогус. Фармакокинетику и иммуногенность также оценивали в ходе трехнедельного предварительного токсикологического исследования с разовым введением, которое включало внутривенный и подкожный пути введения. Кроме того, фармакокинетику SABA1.2 оценивали в двух отдельных предварительных токсикологических исследованиях с разовым введением на обезьянах циномогус с помощью анализа на основе количественного ИФА, который был разработан для обнаружения SABA1.2 в образцах плазмы.

SABA1.2 вводили обезьянам в дозе 1 мг на 1 кг и 10 мг на 1 кг IV. Как показано на фиг. 20 и в описанных ниже параметрах, C_{max} и AUC увеличивались приблизительно в линейной зависимости от дозы. Для оценки фармакокинетических параметров провели некомпартментный анализ с использованием программного обеспечения WinNonlin®. Клиренс (CL) для SABA1.2 при дозе 10 мг на 1 кг составил 0,15 мл/ч/кг, время полувыведения в бета-фазе (t_{1/2}) составило 143 ч, объем распределения (V_z) составил 30 мл/кг, а общая экспозиция лекарственного препарата (AUC_{0-∞}) составила 5609457 ч·нмоль/л (табл. 11). Клиренс (CL) для SABA1.2 при дозе 1 мг на 1 кг составил 0,4 мл/ч/кг, время полувыведения (t_{1/2}) составило 124 ч, объем распределения (V_z) составил 72 мл/кг, а общая экспозиция лекарственного препарата (AUC_{0-∞}) составила 214636 ч·нмоль/л (табл. 11).

После SC или IV введения SABA1.2 бета-фазы фармакокинетических профилей были сходными (фиг. 9). Клиренс (CL) для SABA1.2 при дозе 1 мг на 1 кг IV составил 0,22 мл/ч/кг, время полувыведения

в бета-фазе ($t_{1/2}$) составило 125 ч, объем распределения (V_z) составил 40 мл/кг, а общая экспозиция лекарственного препарата (AUCall) составила 357993 ч·нмоль/л (табл. 11). Клиренс (CL) для SABA1.2 при дозе 1 мг на 1 кг SC составил 0,32 мл/ч/кг, время полувыведения в бета-фазе ($t_{1/2}$) составило 134 ч, объем распределения (V_z) составил 62 мл/кг, а общая экспозиция лекарственного препарата (AUCall) составила 251339 ч·нмоль/л (табл. 11). Относительная биодоступность (F) при SC введении по сравнению с IV составила 0,7.

Таблица 11

Фармакокинетические параметры для SABA1.2 в обезьянах

Исследование #	1		2	
Доза (мг/кг)	1	10	1	1
Путь введения	i.v.	i.v.	i.v.	s.c.
N	3	3	1	2
CL (мл/час/кг)	0,4	0,15	0,22	0,32
V_z (мл/кг)	72	30	40	62
AUCall (час·нмоль/л)	214,636	5,609,457	357,993	251,339
бета $t_{1/2}$ (часы)	124	143	125	134
Биодоступность (F)	нет данных	нет данных	нет данных	0,7

Пример A8. Структура человеческого сывороточного альбумина в комплексе с SABA1.2.

Комплекс человеческого сывороточного альбумина и SABA1.2 был закристаллизован в Proteros Biostructures GmbH из 100 mM Na-ацетата, pH 4,75, 100 mM NaCl и 28% PEG200. Дифракция на кристаллах была оптимизирована с помощью Free Mounting System (FMS) и сверхбыстрого охлаждения в масле.

Данные собирали Proteros Biostructures GmbH на синхротроне Swiss Light Source PXI/X06SA, температуру кристалла поддерживали при 100 К. Длина волны равнялась 1,0015 Å, использовался детектор Pilatus 6M (DECTRIS). Данные были обработаны с помощью XDS и XSCALE (W. Kabsch (2010), XDS. Acta Crystallogr. Sect. D 66, 125-132; W. Kabsch (2010), Integration, scaling, space-group assignment and post-refinement, Acta Crystallogr. Sect. D 66, 133-144), и были получены следующие статистические данные: пространственная группа: P2₁2₁2₁; элементарная ячейка: a = 61,6 Å; b = 124,1 Å; c = 100,0 Å.

Таблица 12

Основные данные о структуре

	разрешение	измерения	уникальные отражения	избыточность	% полноты	R-значение	I/ σ_1
общее	50,00-1,96	330257	55260	6,0	99,0	0,039	23,1
Первая оболочка	50,00-4,30	30746	5523	5,6	99,2	0,024	56,1
Последняя оболочка	2,03-1,96	32596	5527	5,9	98,6	0,681	2,7

Структура человеческого сывороточного альбумина была определена с помощью программы MOLREP (Vagin, A., & Teplyakov, A. (1997), MOLREP: an Automated Program for Molecular Replacement. J. App. Crystallogr., 30, 1022-1025), используемой для молекулярного замещения с записью PDB 1BM0 в качестве поисковой модели. Структура аднектинового фрагмента была определена с помощью поисковой модели, основанной на остатках 1423-1502 из записи PDB 1FNF с использованием программы молекулярного замещения PHASER (A.J. McCoy, R.W. Grosse-Kunstleve, P.D. Adams, M.D. Winn, L.C. Storoni & R.J. Read (2007), Phaser Crystallographic Software, J. Appl. Crystallogr. 40, 658-674).

Уточнение модели проводили с использованием BUSTER/TNT (Blanc, E., Roversi, P., Vornrhein, C., Flensburg, C., Lea, S. M. & Bricogne, G. (2004), Refinement of severely incomplete structures with maximum likelihood in BUSTER/TNT, Acta Crystallogr. Sect. D 60, 2210-2221), а построение модели проводили с помощью COOT (Emsley, P. & Cowtan, K. (2004), Coot: model-building tools for molecular graphics, Acta Crystallogr Sect. D 60: 2126-2132; Emsley, P., Lokhamp, B., Scott, W.G. & Cowtan, K. (2010), Features and Development of Coot, Acta Crystallogr Sect. D 66: 486-501). Фигуры для иллюстрации были получены с помощью PyMol (DeLano, W.L. (2002), The PyMol Molecular graphics System, DeLano Scientific, San Carlos, CA, US; available on the world wide web at pymol.org).

Финальные уточненные статистические данные представлены в табл. 13.

Таблица 13

Статистические данные после последнего раунда уточнения

	цикл	R-free	R-work	Среднеквадратическое отклонение связей	Среднеквадратическое отклонение углов
начальные	1	0,264	0,233	0,011	1,1
конечные	5	0,248	0,211	0,010	1,1

Описание структуры.

Связывающий сайт для SABA1.2 строго соответствует домену 1 человеческого сывороточного альбумина (HuSA) (фиг. 17А и В). Следующие остатки HuSA контактируют с аднектином (нумерация основана на последовательности зрелого HuSA без сигнальных и пропептидных участков): Pro 35, Phe 36, Glu 37, Pro 113, Arg 114, Leu 115, Arg 117, Pro 118, Glu 119, Val 122, Met 123, Phe 134, Lys 137, Tyr 140, Glu 141, Arg 144, Arg 145 и Tyr 161. (Sheriff, S., Hendrickson, W.A. & Smith, J.L. (1987), Structure of Myohemerythrin in the Azidomet State at 1.7/1.3 Å Resolution, *J. Mol. Biol.* 197, 273-296; Sheriff, S. (1993), Some methods for examining the interactions between two molecules, *Immunomethods* 3, 191-196). Более широкая трактовка взаимодействующих остатков будет включать остатки, которые, по меньшей мере, частично задействованы во взаимодействии, что включает в дополнение к перечисленным выше контактирующим остаткам следующие остатки: Asp 38, Thr 125, Ala 126, Asp 129, Thr 133, Tyr 138 и Leu 182.

Аднектин взаимодействует с помощью петель BC, DE и FG и содержит следующие остатки, контактирующие с HuSA: His 25, Ser 26, Tyr 27, Glu 29, Gln 30, Asn 31, Pro 53, Tyr 54, Ser 55, Thr 57, Tyr 78, Tyr 83 и Tyr 84 (для SABA1.2, например, SEQ ID NO: 90). В дополнение к перечисленным ранее остаткам, следующие остатки, по крайней мере, частично участвуют во взаимодействии: Trp 24, Ser 32, Tyr 33, Gln 56, Gly 79, 81 и Lys 81 (для SABA1.2, например, SEQ ID NO: 90).

Пример А9. Фаза I, планирование исследования безопасности SABA.

Проводили Фазу 1 частично слепого плацебо-контролируемого исследования фармакокинетики при внутривенном введении SABA1.2 здоровым мужчинам-добровольцам. Добровольцы являлись здоровыми взрослыми мужчинами в возрасте от 18 до 60 лет, которые в момент исследования не получали предписанное лечение или лекарства по рецепту и которые соответствовали определенным протоколом ограничениям по здоровью и функционированию органов. SABA1.2 представляет собой не терапевтически 1 аднектин с аффинностью к человеческому сывороточному альбумину (HSA). Он должен связывать альбумин в сыворотке для продления времени полувыведения (T-HALF) при интеграции в одну полипептидную цепь с отдельным терапевтическим аднектином или другим белком, которые в противном случае быстро удаляются из кровотока. Когортам субъектов вводили 0,1, 0,3 или 1,0 мг/кг SABA1.2 или плацебо каждые две недели, в общей сложности проводили два введения.

Схема исследования.

Волонтеров случайным образом распределяли для получения SABA1.2 или плацебо, они получали две дозы их лечения через 14 дней, каждый раз в виде инфузии в течение 1 ч с последующим 2-недельным сбором образцов и периодом наблюдения; после второго периода наблюдения за субъектами наблюдали еще в течение дополнительных 4 недель для обеспечения безопасности. Введение (SABA1.2 или плацебо) проводили в дни 1 и 15.

Три последовательных когорты подвергались воздействию повышающихся уровней доз SABA1.2. Каждая отдельная когорта, получающая определенную дозу, была дополнительно разделена на 3 подгруппы, последовательно подвергавшихся воздействию SABA1.2 или плацебо в частично слепом исследовании (субъект и исследователь не знали о содержимом инфузата; фармацевт знал о составе инфузата) (см. фиг. 18). Чтобы минимизировать риск первая подгруппа из каждой когорты включала только 1 субъекта, которому вводили активный препарат.

После того как все субъекты в когорте 1 прошли 29 день исследования и были оценены РК результаты (до 4 недель), для когорты 2 начинали эксперимент, только при условии не превышения в когорте 1 определенного уровня не наблюдения неблагоприятных событий (NOAEL) (см. ниже). Аналогичным образом эксперимент для когорты 3 не начинали до завершения эксперимента и оценки РК для когорты 2, получая данные, что NOAEL не был превышен.

NOAEL определяли как уровень дозы на 1 уровень ниже самого низкого уровня дозы, при котором а) 2 или более субъекта, подвергавшихся активному лечению (не плацебо) испытывали связанную с SABA1.2 любую токсичность, соответствующую классу 2 по шкале общих критериев неблагоприятных событий Национального института рака (NCI, США) (CTCAE v4.03), или b) по меньшей мере 1 подвергавшийся активному лечению субъект испытывал связанную с SABA1.2 токсичность любого класса ≥ 3 . NOAEL соответствует самой высокой дозе, при которой ни один из этих критериев не был превзойден. В случае, если NOAEL критерий не будет превышен в когорте 2 или 3, следующая когорта будет иметь тот же NOAEL, и все остальные субъекты будут подвергаться лечению с учетом NOAEL, так что в общей сложности 37 субъектов (28 получают SABA1.2 и 9 получают плацебо) будут подвергаться лечению в исследовании. Это делается для того, чтобы поддерживать статистическую точность при оценке фармакокинетики (РК) и иммуногенности, а также поддерживать достаточное количество пациентов при безопасном наблюдении. Если уровень дозирования в когорте 1 превысит NOAEL, то введение не будет проводиться ни одному субъекту, и исследование прекращается.

Оценки исследования и первичные конечные точки.

Первичными конечными точками исследования были РК данные, которые включали среднее T-HALF во всех дозах, максимальную концентрацию в плазме (C_{max}), системный клиренс (CL), площадь под кривой зависимости концентрация-время от момента начала дозирования до конца периода дозирования (AUC_{last}), а также объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}). Серии образцов для РК

анализа собирали до введения, через 0,5 (середина инфузии), 1 (конец инфузии), 1,5, 2, 3, 5, 7, 24, 48, 72, 96 или 120 и 168 ч после начала каждой инфузии в день исследования 1 и 15. Кроме того, единичные случайные образцы для определения концентрации SABA1.2 в плазме крови были собраны в 29 день (336 ч после введения дозы на 15-й день), 36, 43, 50 и 57 дни.

Оценка безопасности включала в себя оценку жизненно важных признаков, результаты медицинских осмотров, ЭКГ, лабораторные клинические оценки и оценку побочных эффектов. Кроме того, иммуногенность оценивали путем измерения титра антител против лекарственного средства (ADA), показателей аутоиммунного ответа в сыворотке (антинуклеарные антитела [ANA], C3, C4) и клинических наблюдений (например, сыпь, инфузионные реакции, мышечные или суставные боли, и т.д.). Чтобы попытаться понять механизм какой-либо наблюдаемой иммуногенности, проводили типирование HLA и анализ стимуляции Т-клеток.

Статистические методы.

При наличии 25 субъектов нижняя граница одностороннего 95% доверительного интервала (CI) для наблюдаемого T-HALF 133,159 ч или более не будет достигать 120 ч. Чтобы получить 25 субъектов, подвергавшихся активному лечению, которые полностью прошли исследование, в когорты с определенными дозами включали по 1 дополнительному субъекту, т.е. в общей сложности подвергались активному лечению 28 субъектов.

Сводные данные были сведены в таблицу для PK параметров плазмы для отдельных доз и для всех доз в целом. PK параметры рассчитывали из зависимости концентраций SABA1.2 в плазме от времени с применением некомпартментных методов. Компартментный подход может быть использован для более глубокого понимания поведения соединения, если это необходимо. Среднее T-HALF оценивали с 95% CI. Для C_{max}, AUC_{tlast}, R и CL приведено геометрическое среднее и CV; для T_{max} приведена медиана (минимум, максимум) и для других параметров приведены средние значения и стандартные отклонения. Оценивали пропорциональность дозе SABA1.2. Зависимость AUC и C_{max} в логарифмическом масштабе от дозы в логарифмическом масштабе аппроксимировали с применением линейных моделей со смешанными эффектами. Для наклона отношения строили симметричный асимптотический 95% CI. Если 95% CI включал в себя значение 1,0, то делали заключение о пропорциональности дозе. И наоборот, если 95% CI не включал значение 1,0, то делали заключение о не пропорциональности дозе.

Данные по безопасности описательно суммировали для отдельных доз и в целом.

Выбор начальной дозы. У обезьян циномоглус при введении 5 доз по две дозы в неделю значение NOEL (уровень, не вызывающий воздействия) составляет 30 мг/кг. На основании дозы, выраженной в терминах площади поверхности тела, начальная доза SABA1.2 в описываемом клиническом испытании на людях (0,1 мг/кг) дает коэффициент безопасности, в 100 раз меньший, чем NOEL для обезьян, в то время как самая высокая запланированная в этом исследовании доза (1 мг/кг) дает коэффициент безопасности, в 10 раз меньший, чем NOEL для обезьян. На основании прогнозируемых для человека C_{max} и AUC начальная доза в этом клиническом исследовании дает коэффициент безопасности приблизительно 600 и 200 раз соответственно против C_{max} и AUC у обезьян на 15 день и NOEL для обезьян, в то время как самая высокая запланированная доза в этом исследовании с учетом прогнозируемых для человека C_{max} и AUC дает коэффициент безопасности примерно 50 раз и 20 раз соответственно против параметров для обезьян на 15 день. Таким образом, для расчета применяемых в данном исследовании уровней введения были приняты во внимание достаточно строгие критерии безопасности.

В. Молекулы слияния FGF21-SABA.

Пример В1. Получение молекул слияния FGF21-SABA.

Обзор.

Все последовательности ДНК FGF21-SABA, описанные здесь, были помещены в коммерчески доступный вектор экспрессии pET29b (EMD Biosciences, San Diego, CA, USA). Последовательности были надлежащим образом размещены между сайтами рестрикции NdeI и XhoI плазмидного вектора после сайта связывания рибосомы (фиг. 10).

Векторы экспрессии трансформировали в штамм-хозяин BL21 (DE3) (EMD Biosciences), который производит экспрессию на различных уровнях в форме телец включения. Альтернативно, векторы можно трансформировать в окислительный штамм *E. coli*, такой как штамм "Origami™" (EMD Biosciences). Последний штамм-хозяин содержит мутации в генах тиоредоксин-редуктазы (trxB) и глутатион-редуктазы (gor), что значительно увеличивает формирование дисульфидных связей в цитоплазме *E. coli*. При надлежащем уходе были экспрессированы различные белки слияния FGF21-SABA, описанные в табл. 2.

Очищенная плазмидная ДНК векторов экспрессии была введена или "трансформирована" в хозяина *E. coli*, описанного выше, с помощью стандартных методов трансформации, хорошо известных специалистам в данной области. Коммерчески полученные компетентные клетки (EMD biosciences) размораживали на льду и осторожно перемешивали, убеждаясь, что клетки равномерно суспендированы. Аликвоты этих клеток по 20 мкл пипеткой переносили в 1,5-мл полипропиленовые пробирки для микроцентрифугирования, предварительно охлажденные на льду. Непосредственно к клеткам добавляли приблизительно 1 мкл очищенной плазмидной ДНК (1-10 нг/мкл плазмиды), смесь осторожно перемешивали. Пробирки инкубировали на льду в течение 5 мин и затем нагревали в течение ровно 30 с при 42°C на водяной

бане. Нагретые пробирки сразу переносили на лед и оставляли на 2 мин. В каждую пробирку добавляли 80 мкл среды SOC или LB комнатной температуры. Отбор трансформантов проводили путем посева на среду, содержащую канамицин, устойчивость к которому кодирует плазида pET29b.

Экспрессию растворимых белков слияния FGF21-SABA полипептидов в клеточной линии Origami 2 начинали с выращивания в течение ночи культуры трансформированных клеток. Клетки использовали для инокуляции 2-литровой перемешиваемой встряхиванием колбы, содержащей 1 литр LB среды (бульон Лурия), культуру растили при интенсивном перемешивании при 250-300 оборотах при 37°C до достижения OD при 600 нм от 0,6 до 0,8. Затем для индукции T7 РНК-полимеразы добавляли 0,1 mM IPTG (изопропил β -D-1-тиогалактопиранозид) и температуру инкубатора понижали до 18°C. Ферментацию продолжали в течение 12-16 ч и клетки собирали центрифугированием и замораживали в виде влажной клеточной пасты при -80°C.

Экспрессию белков слияния FGF21-SABA в форме телец включения (IB) в клеточной линии BL21 (DE3) также начинали с выращивания в течение ночи культуры трансформированных клеток. Клетки использовали для инокуляции 2-литровой перемешиваемой встряхиванием колбы, содержащей 1 литр Overnight Express™ среды (EMD Biosciences и Nature Methods 2, 233-235, 2005). Для формирования телец включения снижения температуры ферментации не требовалось и клетки выращивали при 37°C в течение 12-16 ч до их сбора с помощью центрифугирования. Собранные клетки замораживали в виде влажной клеточной пасты при -80°C.

Очистка вариантов FGF21-SABA, описанных в настоящем документе, варьировала в зависимости от конкретного варианта последовательности и от экспрессии белка в растворимой форме в цитозоле в клеточной линии Origami или в виде телец включения в клеточной линии BL21. Способы очистки зависят также от наличия или отсутствия последовательности, содержащей 6× гистициновую метку, способствующей очистке. В целом, однако, способы очистки включают общие способы, известные специалистам в данной области. Ниже приводится подробное описание метода очистки.

Лизис клеток и получение осадка телец включения (IB).

Клетки суспендировали в буфере для лизиса при разведении 8-10 частями буфера одной части клеточной пасты. Клетки механически лизировали с применением гомогенизатора Avestin C-5 Homogenizer (Avestin Inc. Ottawa, Ontario, Canada), используя два цикла при 2000 фунт/кв.дюйм. После лизиса лизат центрифугировали (4000 об/мин в течение 20-30 мин) и растворимую фракцию отбрасывали. Осадок телец включения промывали 0,5% Triton X-100 для удаления клеточного дебриса и суспензию снова центрифугировали. Этот процесс повторяли (как правило, 2 или 3 раза) до достижения осадком однонативного белого цвета. Полученный обогащенный IB препарат осадка телец включения затем промывали PBS буфером для удаления избытка детергента.

Солюбилизация телец включения.

Промытый, обедненный детергентом осадок IB затем растворяли в 6 M гуанидин-HCl буфере с 50 mM Трис-HCl pH 8,0 и 500 mM NaCl. Большая часть материала, приготовленного таким образом, свободно переходила в фазу раствора, однако небольшое количество клеточного дебриса оставалось, его удаляли центрифугированием при 16000 об/мин на SS-34 роторе в течение 1 ч. Супернатант сохраняли для стадий рефолдинга и окисления. Варианты белков слияния, содержащие 6×His метку, альтернативно могут быть захвачены и дополнительно очищены на этом этапе с помощью стадии металл-хелатной хроматографии (IMAC). Денатурированный хаотропным агентом материал может быть связан на колонке и загрязнения могут быть смыты до элюции в присутствии денатурирующего буфера, дополненного имидазолом.

Рефолдинг и окисление.

Растворенный в гуанидин-HCl материал разбавляли до концентрации белка 1 мг/мл (оценивали по поглощению при 280 нм) и помещали в диализные мешки с MWCO 3,5. Образец в устройстве для диализа был погружен в 4 л буфера для рефолдинга (50 mM Трис, 150 mM NaCl, 1 mM ЭДТА, pH 9,0) в течение ночи при 4°C при осторожном перемешивании. Диализный буфер для рефолдинга меняли на свежий буфер для рефолдинга на следующее утро. В ходе этого процесса дисульфидный мостик в FGF21 домене гибридного белка легко окислялся кислородом воздуха. Этот простой метод диализа является удобным для применения, и, если это необходимо, одновременно могут быть обработаны несколько образцов. Кроме того, белок может быть денатурирован мочевиной, а не гуанидин-HCl. Альтернативно, рефолдинг и окисление также могут быть осуществлены с применением быстрого разведения раствора молекул с высокой концентрацией хаотропной соли до более низкой концентрации соли. Вместо окисления на воздухе система может быть альтернативно подвергнута рефолдингу с применением определенной окислительно-восстановительной смеси восстановленного и окисленного глутатиона (GSH/GSSG).

Кроме того, вместо рефолдинга указанных белков в фазе со свободной диффузией с помощью диализа или быстрого разбавления, как описано выше, они также могут быть рефолдированы, будучи связанными с хроматографической смолой. Этот метод часто имеет преимущества и дает более высокий выход, так как он сводит к минимуму взаимодействия белков во время рефолдинга, которые могут привести к объемной агрегации и потере выхода.

Удаление осадка.

В ходе стадии рефолдинга и окисления в этих условиях не весь белок остается растворимым. Часть молекулы переходят в агрегированное состояние и легко выпадают из раствора в виде осадка. Его удаляют с помощью центрифугирования при 16000 об/мин в течение 1 ч на роторе SS-34 и затем обычно фильтрованием через 0,2-мкм фильтр с помощью шприца до хроматографии.

Хроматографическое разделение.

Рефолдированные белки слияния FGF21-SABA могут быть дополнительно очищены для удаления ДНК и других загрязняющих веществ с применением Resource Q или аналогичных ионообменных систем (GE Healthcare, Piscataway NJ). Колонку Resource Q объемом 40 мл уравнивали буфером для рефолдинга (50 мМ Трис, pH 9,0 с 150 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА) и через колонку пропускали фильтрованный раствор рефолдированного материала. В этих условиях большая часть вариантов FGF21-SABA проходят через слой смолы без связывания. ДНК и другой клеточный дебрис из промытых телец включения удерживается на смоле колонки. Фолдированные варианты белков слияния, содержащие 6×His метку, альтернативно могут быть захвачены на этой стадии с помощью металл-аффинной хроматографии (IMAC) и элюированы градиентом имидазола или гистидина.

Концентрирование.

Образец белка, обогащенный на первой стадии хроматографической очистки, затем концентрируют с применением устройства Pellicon® XL и системы тангенциальной фильтрации (TFF) LabScale™ (Millipore Inc., Billerica, MA) до концентрации приблизительно 4 мг/мл.

Эксклюзионная хроматография.

Образец белка слияния FGF21-SABA с концентрацией ~4 мг/мл затем дополнительно очищали с применением эксклюзионной колонки с 26/60 Sephacryl SI00 или 26/60 Superdex 75 (GE Healthcare, Piscataway NJ, USA), предварительно уравновешенной в буфере PBS с pH 7,2. Образцы, соответствующие мономерному гибриднему белку, объединяли и разбавляли до 1-2 мг/мл в случае необходимости до замораживания при температуре -80°C. С помощью описанного метода со 100-мл исходной автоиндуцированной среды, производящей тельца включения, может быть очищено до 20 мг белка слияния FGF21-SABA.

Пример B2. Характеристика связывания белков слияния FGF21-SABA с сывороточным альбумином.

Способность связывания и термодинамическую характеристику связывания вариантов белков слияния FGF21-SABA с человеческим сывороточным альбумином проводили с применением изотермического калориметрического титрования на микрокалориметре Microcal VP-ITC (Microcal Inc. Amherst MA, USA). Кроме того, способность связывания и кинетическую характеристику связывания вариантов белков слияния FGF21-SABA с человеческим сывороточным (HSA, Sigma #A3782, St. Louis MO, USA), сывороточным альбумином обезьяны циномолгус (CySA, Equitech-Bio # CMSA, Kerrville, TX, USA) и мышинным сывороточным альбумином (MuSA, Sigma # A3559) измеряли на приборе Biacore T100 (GE Healthcare Inc., Piscataway, NJ). Подробно условия эксперимента описаны ниже.

Для калориметрического анализа использовали вариант FGF21-SABA SABA1-FGF21v1 (SEQ ID NO: 132). Репрезентативная кривая титрования при 37°C показана на фиг. 11, K_D составила 3,8 нМ. Для SPR исследования использовали SABA1-FGF21v1 и SABA1-FGF21v3 (SEQ ID NO: 134). Данные SPR сенсограмм для связывания 1000, 500, 250, 125, и 62,5 нМ белка слияния с сывороточным альбумином человека (HSA), обезьяны циномолгус (CySA) и мыши (MuSA) показаны на фиг. 12. В табл. 14 приведены кинетические данные для связывания этих белков слияния с HSA, CySA и MuSA.

Таблица 14
SPR кинетические данные для связывания SABA1-FGF21v1 и SABA1-FGF21v3 с HSA, CySA и MuSA

аналит	лиганд	Скорость потока (мкл/мин)	Температура (°C)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)
SABA1-FGF21v3	HSA	30	37	6,16E+03	1,03E-03	170
		60	37	5,87E+03	1,07E-03	180
	CySA	30	37	5,31E+03	1,17E-02	2200
		60	37	4,38E+03	1,36E-02	3100
	MuSA	30	37	Связывание не наблюдалось до концентрации аналита 1 мкМ		
		60	37	Связывание не наблюдалось до концентрации аналита 1 мкМ		
SABA1-FGF21v1	HSA	30	25	3,38E+03	3,33E-04	98
		30	37	5,96E+03	1,11E-03	190
	CySA	30	25	3,93E+03	4,70E-03	1200
		30	37	4,44E+03	1,23E-02	2800
	MuSA	30	25	Связывание не наблюдалось до концентрации аналита 1 мкМ		
		30	37	Связывание не наблюдалось до концентрации аналита 1 мкМ		

Подробный протокол.

Изотермическое калориметрическое титрование.

Очищенный гибридный белок SABA1-FGF21 и коммерчески приобретенный человеческий сывороточный альбумин (HSA, Sigma #A3782, St. Louis MO, USA) диализовали в отдельном мешке для диализа с 3,500 MW против буфера PBS (10 mM фосфат натрия, 130 mM хлорид натрия, pH 7,1), чтобы обеспечить надлежащее соответствие растворителей для эксперимента. Гибридный белок SABA-FGF21 с буфером помещали в ячейку прибора для образцов в диапазоне концентраций от 0,4 до 1,0 мг/мл белка. Соответствующий буфер помещали в ячейку сравнения. Концентрации определяли с применением коэффициентов экстинкции, рассчитанных из белковых последовательностей чистого белка. Реакционную ячейку инструмента уравнивали при 37°C. В реакционную ячейку с помощью инъекционного шприца вводили повторные инъекции объемом 10 мкл, контролируя избыточное количество тепла на моль HSA. Из полученных данных вычитали значения базовой линии и корректировали на теплоту разбавления HSA, введенного в ячейку. Для оценки стехиометрии, энтальпии и равновесной константы диссоциации (K_D) реакции связывания белка с белком полученные данные термограммы аппроксимировали с использованием пакета программного обеспечения Origin™ (Microcal Inc) версии 2.0.2.

Поверхностный плазмонный резонанс.

Сывороточный альбумин растворяли в буфере PBS (10 mM фосфат натрия, 130 mM хлорид натрия, pH 7,1) до концентрации 10 мг/мл, а затем для иммобилизации разбавляли до 8-10 мкг/мл в 10 mM ацетате натрия с pH 5,0. Сывороточный альбумин иммобилизовали на Series S CM5 сенсорном чипе с применением стандартных химических методов с применением этил(диметиламинопропил)карбодиимида (EDC)/N-гидроксисукцинимид (NHS) в HBS-EP+ рабочем буфере при 25°C в соответствии с общими рекомендациями производителя. Проточную ячейку 1 активировали EDC/NHS и блокировали этаноламином. Проточные ячейки 2, 3 и 4 активировали EDC/NHS с последующей иммобилизацией 8-10 мкг/мл сывороточного альбумина и блокировкой этаноламином для достижения поверхностной плотности 700 RU HSA (проточная ячейка 2), 1100 RU CySA (проточная ячейка 3) и 1050 RU MuSA (проточная ячейка 4). Кинетические эксперименты проводили в буфере PBS, содержащем 0,05% Твин-20 (рабочий буфер) при 25°C или 37°C. Исходные растворы SABA1-FGF21v3 (15,3 мкМ) или SABA1-FGF21v1 (40,6 мкМ) в PBS с pH 7,2 разбавляли до 1 мкМ PBS рабочим буфером с последующими серийными разведениями (2:1) для получения серии концентраций 1,0, 0,5, 0,25, 0,125, 0,063 мкМ для каждого белка. Эти образцы пропускали через проточные ячейки 1-4 в течение 300 с, со временем диссоциации 420 с, при скорости потока 30 или 60 мкл/мин для проверки ограничений массопереноса. Все поверхности регенерировали, 2 раза пропуская 10 mM глицин, pH 2,0 при 30 мкл/мин в течение 30 с. Сырые сенсограммы были подвергнуты двойной коррективке вычитания значений для 1 проточной ячейки из данных для 2, 3 или 4 ячеек с последующим вычитанием данных для отдельного цикла с буфером из каждой сенсограммы. Дважды скорректированные сенсограммы были аппроксимированы моделью Ленгмюра 1:1 с применением программного обеспечения Biacore T100 Evaluation software версии 2.0.2 для определения константы скорости ассоциации (k_a), константы скорости диссоциации (k_d) и равновесной константы диссоциации (K_D).

Пример B3. In vitro активность молекул слияния SABA1-FGF21 в клетках HEK-β-klotho.

FGF21 индуцирует фосфорилирование ERK в присутствии β-klotho. Таким образом, данная HEK-β-klotho тест-система была построена для изучения функциональной активности белков слияния FGF21-SABA in vitro. В частности, in vitro активность, полумаксимальную эффективную концентрацию (EC_{50}) и эффективность (в процентах от максимальной активности, наблюдаемой для молекулы FGF21, которая не слита с SABA) измеряли для белка слияния SABA1-FGF21v1 (SEQ ID NO: 132) с помощью анализа pERK 1/2 в стабильно экспрессирующих β-klotho HEK с применением His-меченого FGF21 ("FGFv1"; SEQ ID NO: 125) в качестве стандарта сравнения.

Как показано на фиг. 13, SABA1-FGF21v1 дозозависимо стимулировал уровень pERK 1/2 в клетках HEK, стабильно экспрессирующих человеческий β-klotho. Полумаксимальная эффективная концентрация (EC_{50}) сдвигается вправо приблизительно в 15 раз по сравнению с His-меченым FGF21, а также эффективность составляет 62% от His-меченого FGF21 (см. табл. 15). Таким образом, SABA1-FGF21v1 сохраняет активность FGF21 даже при связывании с человеческим сывороточным альбумином.

Таблица 15

Полумаксимальная эффективная концентрация белка слияния SABA-FGF21 по сравнению с контрольным FGF21

белок	EC_{50} (нМ)	Эффективность (%)
His6-меченый FGF21	7 ± 4	100
SABA1-FGF21v1	102 ± 53	62 ± 9

* Полумаксимальная эффективная концентрация (EC_{50}) и эффективность (в % от максимальной активности His6-меченого FGF21) соединений, измеренная в анализе pERK 1/2 стабильно экспрессирующих β-klotho клетках HEK. Сведенные вместе данные из нескольких экспериментов даны в виде среднего ± ст. отклонение для N ≥ 4 независимых анализов.

В анализах специфичности на исходных клетках HEK, которые не экспрессируют β -klotho эндогенно, ни His-меченый FGF21, ни SABA1-FGF21v1 не стимулировали уровень pERK 1/2 в отличие от положительного контроля FGF1 (фиг. 14A). В параллельном эксперименте с применением тех же разведений белков, но стандартных стабильных клеток HEK β -klotho, все три белка показали активность (фиг. 14B). Таким образом, SABA1-FGF21v1 сохраняет специфичность FGF21 даже при связывании с альбумином.

Для данного клеточного анализа необходимо было сначала определить концентрацию лекарственного препарата, необходимую для активации фосфорилирования pERK. Для этого гибридный белок титровали на клетках в присутствии и в отсутствие HSA в среде. В случае, когда HSA был добавлен, он был добавлен в физиологической концентрации, в которой он содержится в крови (от 30 до 40 мг/мл ~500 мкМ HSA). Эта концентрация в несколько тысяч раз выше концентрации, необходимой для насыщения всего гибридного белка FGF21-SABA. Константа связывания FGF21-SABA-HSA в растворе составляет ~4 нМ (см. фиг. 11). В анализе не наблюдалось никаких изменений в активности гибридного белка независимо от наличия HSA, что указывает, что активность домена FGF21 не изменяется, когда белок сливается образует комплекс с HSA.

Ниже приводится подробное описание экспериментальных методов.

Получение стабильной клеточной линии HEK- β -klotho.

Была получена стабильная клеточная линия HEK, экспрессирующая человеческий β -klotho. Конструкция с человеческим β -klotho кодировала полноразмерный белок под контролем промотора CMV с С-концевой FLAG меткой. Человеческие клетки HEK 293 трансфицировали линейаризованной кДНК с применением Lipofectamine 2000 (Invitrogen каталога # 11668027) в соответствии с протоколом производителя с применением стандартных методов. Положительные клоны выделяли после 14 дней отбора в присутствии 600 мкг/мл (Invitrogen, #10131) генетина в модифицированной по методу Дульбекко среде Игла с высоким содержанием глюкозы, содержащей L-глутамин, Neres (Invitrogen, # 12430054) и 10% FBS (HyClone, # SH30071). Положительные стабильные клоны также характеризовали методом Вестерн-блоттинг и анализом активации p-ERK методом AlphaScreen (Perkin Elmer catalog # TGRES50K).

Анализ pERK 1/2 в HEK β -klotho.

Клетки HEK, стабильно экспрессирующие человеческий β -klotho, высевали при плотности 20000 клеток/лунку в 96-луночные планшеты для культивирования в среду DMEM с высоким содержанием глюкозы (Gibco), содержащую 10% (об./об.) FBS (Hyclone) и 600 мкг/мл G418 (Gibco). На следующий день среду удаляли и заменяли на среду DMEM с высоким содержанием глюкозы без сыворотки, клетки инкубировали в течение ночи. Утром на третий день безсывороточную среду удаляли и клетки инкубировали в течение в общей сложности 7 мин с разведениями белков в PBS, содержащем 3% (вес./об.) свободного от жирных кислот человеческого сывороточного альбумина. Разведения исследовали в трех повторностях, по одной лунке на каждом из трех планшетов. После 7 мин инкубации разведения белка удаляли и в лунки добавляли 100 мкл 1× буфера для лизиса AlphaScreen (Perkin-Elmer) на лунку, планшеты инкубировали при встряхивании в течение приблизительно 10-15 мин. Планшеты с клеточными лизатами замораживали при температуре -80°C в течение по меньшей мере 30 мин или до анализа. 4 мкл размороженного клеточного лизата из каждой лунки анализировали на pERK 1/2 с помощью Surefire AlphaScreen pERK 1/2 набора (Perkin Elmer) с применением 384-луночных белых планшетов Proxiplates (Perkin Elmer), следуя инструкциям производителя. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч в темноте, а затем измеряли на планшетном спектрофотометре Envision 2103 (Perkin Elmer). Данные анализировали с применением программного обеспечения Graph Pad Prism с помощью нелинейного регрессионного анализа.

Анализы селективности проводили, как описано выше, с применением исходной клеточной линии HEK, которая не экспрессирует β -klotho эндогенно. FGF1 в этих экспериментах использовали в качестве положительного контроля.

Пример В4. In vitro активность SABA1-FGF21v1 в адипоцитах 3T3-L1.

Клетки 3T3-L1 (ATCC # CL-L173) являются мышинными фибробластами, которые могут быть дифференцированы в мышинные адипоциты. Так как β -klotho экспрессируется только в дифференцированных клетках 3T3-L1, сначала необходимо было дифференцировать их перед проведением анализа β -klotho pERK 1/2, как описано в примере В3. Аналогично его активности в системе HEK, SABA1-FGF21v1 сохраняет способность вызывать фосфорилирование ERK в адипоцитах 3T3-L1, и эта активность сопоставима с активностью His-меченого FGF21. Результаты представлены в табл. 16.

Таблица 16

Активность SABA1-FGF21v1 в адипоцитах 3T3-L1
сопоставима с активностью His-меченого FGF21

соединение	EC ₅₀ (нМ)	Активация (раз)
His-меченый FGF21	4 ± 2	2,1 ± 0,2
SABA1-FGF21v1	11 ± 4	1,8 ± 0,2

Ниже приводится подробное описание экспериментальных методов.

Дифференцировка адипоцитов 3T3-L1.

Клетки растили в DMEM среде (Invitrogen # 12430-054) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Hyclone # SH30071.03) и 1× антибиотиком/противогрибковым агентом (Gibco # 15240-096). Клетки культивировали при 37°C инкубаторе с 5% CO₂. Процедура культивирования соответствовала описанию в информационном листе к продукту от ATCC с тем исключением, что вместо раствора трипсин-ЭДТА использовали TrypLE Express (Gibco # 12605).

Приблизительно за 68 ч до дифференцировки в 96-луночные планшеты (Falcon # 353072) высевали 5500 клеток на лунку (в 150 мкл среды); количество клеток может быть скорректировано в зависимости от времени посева и времени удвоения их количества, но клетки должны достичь 100% покрытия к началу процедуры дифференцировки. Для начала дифференцировки с клеток тщательно удаляли супернатант и к ним в каждую лунку добавляли 200 мкл свежей среды для дифференцировки I (ростовая среда, содержащая 500 мкМ IBMX, 100 нМ дексаметазона, 240 нМ инсулина, все от Sigma). Затем клетки инкубировали в течение от 41 до 48 ч, после чего с клеток тщательно удаляли супернатант и к ним в каждую лунку добавляли 200 мкл среды для дифференцировки II (ростовая среда, содержащая 240 нМ инсулина). После инкубации клеток во второй раз в течение 48 ч с них тщательно удаляли супернатант, и в каждую лунку добавляли 200 мкл обычной ростовой среды. Затем клетки инкубировали еще в течение от 48 до 72 ч, в процессе чего они дифференцировались в адипоциты.

pERK анализ в адипоцитах 3T3-L1.

На девятый-десятый день дифференцировки, с клеток отбирали ростовую среду и клетки подвергали голоданию в 200 мкл DMEM (Invitrogen # 12320-032) с 2% эмбриональной телячьей сыворотки в течение ночи. На следующий день клетки после голодания стимулировали добавлением 100 мкл DMEM с 0,1% свободного от жирных кислот BSA (Sigma # A6003), содержащего тестируемый агент (FGF21 или один из его вариантов) или PBS в качестве контроля, с помощью Tomtec Quadra для обеспечения одномоментного добавления раствора ко всем 96 лункам планшета. Планшет инкубировали в течение 7 мин при 37°C инкубаторе с 95% воздуха и 5% CO₂. Через 7 мин среду удаляли с клеток и в каждую лунку добавляли 100 мкл буфера для лизиса. Исходный раствор буфера брали из набора для анализа PerkinElmer AlphaScreen SureFire p-ERK1/2 (Cat # TGRES10K), в него добавляли 0,5 mM DTT (Sigma, D9779), 5 mM пирогосфата натрия (Sigma, S6422) 1 mM ортованадата (Sigma S6508) и ингибитор протеаз в таблетках от Roche (# 04693159001). Протокол детекции был основан на наборе для анализа: планшет с буфером для лизиса перемешивали на шейкере в течение

приблизительно 15 мин и замораживали при -80°C в течение 30 мин. Планшет размораживали при комнатной температуре (приблизительно 40 мин) и для обеспечения полного лизиса лизат перемешивали (пипетированием, 20 раз). Затем 4 мкл лизата из каждой лунки переносили в 384-луночные планшеты и в каждую лунку добавляли 7 мкл реакционной смеси (буфер для активации и донорные и акцепторные бусины для детекции IgG [PerkinElmer # 6760617M] смешивали в соответствии с протоколом к набору). Планшеты закрывали и перемешивали в течение 1-2 мин с последующей инкубацией при 22°C в течение 2 ч в темноте. Затем аналитический сигнал в планшетах измеряли на планшетном спектрофотометре PerkinElmer Envision 2103 Multilabel Reader, используя стандартные настройки для Alpha Screening.

Пример B5. In vivo эффективность SABA1-FGF21v1 на ob/ob мышях с диабетом.

Было показано, что FGF21 увеличивает поглощение глюкозы адипоцитами 3T3-L1 и первичными человеческими адипоцитами в культуре. Таким образом, мониторинг уровня глюкозы в плазме у больных диабетом ob/ob мышей является одним из способов, которым может быть оценена функциональная активность белков слияния FGF21-SABA. Начиная с возраста 8 недель, ob/ob мыши с диабетом ежедневно получали подкожные введения препарата в течение 7 дней (N = 8 в когорте). Все протоколы были одобрены комитетом по охране и использованию животных BMS ACUC. Уровни глюкозы у не голодающих животных оценивали через 24 ч и 3 ч после введения на 7 день, начиная в 8:00 утра. His-меченый FGF21 и SABA1-FGF21v1 были введены в композицию в PBS, вводимая доза составляла 0,3 и 1,0 мг/кг соответственно.

Для оценки эффективности SABA1-FGF21v1, связанного с человеческим альбумином, белок слияния (1 мг/кг) инкубировали с молярным избытком человеческого сывороточного альбумина (6 мг/кг) и смесь вводили дополнительной когорте (ежедневно подкожно в течение 7 дней). Введение человеческого сывороточного альбумина (6 мг/кг) осуществляли дополнительной контрольной группе.

Результаты, приведенные на фиг. 15, показывают, что SABA1-FGF21v1 через 3 ч после введения снижает уровень глюкозы на 29% по сравнению с контрольным введением PBS, это снижение сопоставимо с результатом введения His меченого FGF21 на 7 день (фиг. 15A). Комбинация SABA1-FGF21v1 и человеческого альбумина снижала уровень глюкозы в плазме крови на 46% по сравнению с контрольным введением HSA.

Через 24 ч после введения величина снижения глюкозы под действием SABA1-FGF21v1 составляла 7%, в то время как эффект комбинации SABA1-FGF21v1 и HSA составлял 41%, и, следовательно, сохранялся через 24 ч после последней дозы на 7 день (фиг. 15B). Таким образом, SABA1-FGF21v1 был очень эффективным в снижении уровня глюкозы в плазме ob/ob мышей, даже будучи связанным с человеческим сывороточным альбумином. Экспозиции SABA1-FGF21v1 в присутствии человеческого альбумина

и без него приведены в табл. 17 и 18. Экспозиция SABA1-FGF21v1 в присутствии человеческого сывороточного альбумина выше, чем в его отсутствие.

Таблица 17

Концентрации His-меченого FGF21 и SABA1-FGF21v1 в плазме через 3 ч после введения

	His6-меченый FGF21 (0,3 мг/кг)	SABA1-FGF21v1 (1 мг/кг)	HSA + SABA1- FGF21v1 (1 мг/кг)
Концентрация (нг/мл)	99	1370	8757
S.D.	39	326	895

SD: стандартное отклонение.

Таблица 18

Концентрации His-меченого FGF21 и SABA1-FGF21v1 в плазме через 24 ч после введения

	His6-меченый FGF21 (0,3 мг/кг)	SABA1-FGF21v1 (1 мг/кг)	HSA + SABA1- FGF21v1 (1 мг/кг)
Концентрация (нг/мл)	<LLOQ	<LLOQ	5095
S.D.			2166

<LLOQ - меньше нижнего предела для количественной оценки.

Пример В6. Измерение $t_{1/2}$ SABA1-FGF21v1 в плазме у мышей и обезьян.

Чтобы охарактеризовать фармакокинетику His-меченого FGF21 и SABA1-FGF21v1 были проведены различные исследования *in vivo* на мышах и обезьянах. Для измерения уровня His-меченого FGF21 и SABA1-FGF21v1 во всех образцах плазмы мышей и обезьян был использован анализ связывания лиганда на основе ИФА.

Фармакокинетика His-меченого FGF21 и SABA1-FGF21v1 у мышей после внутривенного и подкожного введения.

His-меченый FGF21.

После внутривенного введения (1 мг/кг) CD-1 мышам стационарный объем распределения (V_{ss}) для His-меченого FGF21 составлял 0,27 л/кг. Значение общего плазменного клиренса (CL_{Tr}) составляло 12 мл/мин/кг. Конечное время полувыведения ($t_{1/2}$) составляло 0,5 ч. После подкожного введения His-меченый FGF21 хорошо абсорбировался. Абсолютная биодоступность при подкожном введении составляла ~100%. Кажущееся конечное время полувыведения ($t_{1/2}$) для подкожного введения составляло 0,6 ч.

SABA1-FGF21v1.

После внутривенного введения (1,6 мг/кг) CD-1 мышам стационарный объем распределения (V_{ss}) для SABA1-FGF21v1 составлял 0,12 л/кг. Значение общего плазменного клиренса (CL_{Tr}) составляло 2,9 мл/мин/кг. Конечное время полувыведения ($t_{1/2}$) составляло 1,9 ч, что является большим значением по сравнению с His-меченым FGF21 (0,5 ч). После подкожного введения SABA1-FGF21v1 хорошо абсорбировался. Кажущееся конечное время полувыведения ($t_{1/2}$) для подкожного введения составляло 1,9 ч.

SABA1-FGF21v1 также вводили ob/ob мышам в дозе 1 мг/кг подкожно после предварительного смешивания с человеческим сывороточным альбумином (6 мг/кг). Кажущееся конечное время полувыведения ($t_{1/2}$) для подкожного введения дополнительно увеличилось до 9 ч.

Фармакокинетика His-меченого FGF21 и SABA1-FGF21v1 у обезьян после внутривенного и подкожного введения.

His-меченый FGF21.

После внутривенного введения (0,5 мг/кг) стационарный объем распределения (V_{ss}) для His-меченого FGF21 составлял 1 л/кг. Значение общего плазменного клиренса (CL_{Tr}) составляло 6,4 мл/мин/кг. Конечное время полувыведения ($t_{1/2}$) составляло 1,9 ч. После подкожного введения His-меченый FGF21 хорошо абсорбировался. Абсолютная биодоступность при подкожном введении составляла 65%. Кажущееся конечное время полувыведения ($t_{1/2}$) для подкожного введения составляло 4,3 ч.

SABA1-FGF21v1.

После внутривенного введения (0,08 мг/кг) стационарный объем распределения (V_{ss}) для SABA1-FGF21v1 составлял 0,08 л/кг. Значение общего плазменного клиренса (CL_{Tr}) составляло 0,012 мл/мин/кг. Конечное время полувыведения ($t_{1/2}$) составляло 97 ч. После подкожного введения SABA1-FGF21v1 хорошо абсорбировался. Абсолютная биодоступность при подкожном введении составила 68%. Кажущееся конечное время полувыведения ($t_{1/2}$) для подкожного введения составляло 67 ч.

Фиг. 16 показывает $t_{1/2}$ примеров белков слияния SABA1-FGF21v3 (SEQ ID NO: 134) и FGF21-SABA1v1, в которых фрагмент SABA находится на С-конце FGF21 (SEQ ID NO: 171), на обезьянах по сравнению с His-меченым FGF21. Результаты показывают, что белок слияния имеет увеличенное $t_{1/2}$ ~в 27 раз по сравнению с введением FGF21. Данные представлены в табл. 19 ниже.

Таблица 19

Фармакокинетические данные для белка слияния SABA-FGF21

	CL мл/мин/кг	V _{dss} л/кг	T _{1/2} ч
His-меченый FGF21	6,4	1,0	1,9
SABA1-FGF21v3	0,04	0,11	52,7
FGF21-SABA1v1	0,02	0,06	50,3

Пример В7. SABA1-FGF21v1 понижает уровень HbA1c в ob/ob мышах.

На диабетических ob/ob мышах исследовали дополнительные острые и хронические эффекты введения SABA1-FGF21v1. В конце исследования после 3 недель ежедневного введения определяли снижение уровня глюкозы в плазме крови, инсулина и общего холестерина. Был уменьшен уровень аланинаминотрансферазы в плазме и понижен уровень β -гидроксибутирата. В пероральном тесте на толерантность к глюкозе подопытные животные, которым вводили SABA1-FGF21v1, продемонстрировали увеличенную способность справляться с нагрузкой глюкозой.

Другой эксперимент провели на диабетических ob/ob мышах ($n = 8$ в каждой когорте), получавших одну из трех различных доз SABA1-FGF21v1 (0,01, 0,1 или 1 мг/кг), смешанного с человеческим сывороточным альбумином (HSA в дозе 6 мг/кг) и вводимого (подкожно, ежедневно) в течение 14 дней. Контрольная группа получала HSA (6 мг/кг в PBS). Уровень HbA1c измеряли в образцах плазмы через 24 ч после последней дозы (см. фиг. 19). В контрольной когорте (вводили только HSA) не было показано снижения уровня HbA1c по сравнению с исходными значениями. Самая низкая доза (0,01 мг/кг) не показал снижения уровня HbA1c, промежуточная доза (0,1 мг/кг) показала снижение на 0,39%, которое не было статистически значимым. Самая высокая доза 1 мг/кг (или mpk) показала снижение на 0,9% по сравнению с базовым уровнем и снижение 0,94% после вычитания уровня HbA1c для контроля с введением носителя, которое было статистически значимым. Таким образом, SABA1-FGF21v1 при совместном введении с человеческим альбумином был эффективен в снижении уровня HbA1c у больных сахарным диабетом мышей.

Уровни SABA1-FGF21v1 в плазме крови через 24 ч после последнего введения при дозах 0,01, 0,1 и 1 мг/кг составляли 3,85, 2,28 и 28,73 нг/мл соответственно.

Пример В8. Фармакокинетика SABA1-FGF21v1 у обезьян цинолгус.

После внутривенного (IV) введения стационарных Объем распределения (V_{ss}) SABA1-FGF21v1 составил 0,076 л/кг. Это значение было больше, чем объем плазмы, но меньше, чем объем внеклеточной жидкости, что свидетельствует о том, что SABA1-FGF21v1 в значительной степени находится в межклеточном пространстве. Общий плазменный клиренс SABA1-FGF21v1 был низким (0,71 мл/ч/кг), что соответствовало высокой аффинности к сывороточному альбумину обезьяны. Время полувыведения ($t_{1/2}$) составляло 97 ч (см. фиг. 20 и табл. 20). Кроме того, SABA1-FGF21v1 продемонстрировал хорошую биодоступность при подкожном введении (SC) у обезьян (см. фиг. 20 и табл. 20). Абсолютная биодоступность составляла 68%.

Таблица 20

Фармакокинетические параметры при введении одной дозы
(среднее $\pm$ стандартное отклонение) SABA1-FGF21v1 у обезьян

вид	Путь введения	линия	Доза (мг/кг)	C _{max} (нМ)	T _{max} (ч)	AUC _{tot} (нМ.ч)	T _{1/2} (ч)	CL _{Tr} (мл/ч/кг)	V _{ss} (л/кг)	F (%)
обезьяна	IV	цином олгус	0.08	-	-	3621	97	0.71	0.076	-
	SC	цином олгус	0.08	22.4 $\pm$ 10.8*	13 $\pm$ 9*	2454 $\pm$ 779	-	-	-	68

* Образец плазмы через 24 ч после введения дозы у одного из трех животных не был отобран; обезьяны: N = 2 (IV) и 3 (SC).

С. Молекулы слияния SABA-синтетический пептид.

Пример С1. Получение полипептидов SABA для молекул слияния SABA-синтетический пептид, связанных между собой химически синтезированным спейсером.

Описанный ниже метод был использован для получения SABA1.7-(ED)₃G-Cys полипептидов для конъюгации с синтетическим производным пептида с образованием молекул слияния SABA. Этот метод может также быть использован для получения молекул слияния SABA-пептид, ковалентно связанных через полипептидный линкер.

Последовательности ДНК, кодирующие SABA1.7 (SEQ ID NO: 225) с С-концевым хвостовым фрагментом (ED)₃G (SEQ ID NO: 397) и С-концевым остатком Cys (SABA1.7-(ED)₃G-Cys) помещали в коммерчески доступный вектор экспрессии pET29b (EMD Biosciences, San Diego, CA, USA). Последовательность была надлежащим образом помещена между сайтами рестрикции NdeI и XhoI плазмидного вектора после сайта связывания рибосомы (фиг. 10). Векторы экспрессии трансформировали в штамм-хозяин BL21 (DE3) (EMD Biosciences), который производит экспрессию на различных уровнях в форме телец включения.

Очищенная плазмидная ДНК векторов экспрессии была введена или "трансформирована" в хозяина

E. coli, описанного выше, с помощью стандартных методов трансформации, хорошо известных специалистам в данной области. Коммерчески полученные компетентные клетки (EMD biosciences) размораживали на льду и осторожно перемешивали, убеждаясь, что клетки равномерно суспендированы. Аликвоты этих клеток по 20 мкл пипеткой переносили в 1,5-мл полипропиленовые пробирки для микроцентрифугирования, предварительно охлажденные на льду. Непосредственно к клеткам добавляли приблизительно 1 мкл очищенной плазмидной ДНК (1-10 нг/мкл плазмиды), смесь осторожно перемешивали. Пробирки инкубировали на льду в течение 5 мин и затем нагревали в течение ровно 30 с при 42°C на водяной бане. Нагретые пробирки сразу переносили на лед и оставляли на 2 мин. В каждую пробирку добавляли 80 мкл среды SOC или LB комнатной температуры. Отбор трансформантов проводили путем посева на среду, содержащую канамицин, устойчивость к которому кодирует плаزمид рЕТ29b.

Экспрессию SABA1.7-(ED)₅G-Cys в *E. coli* начинали с выращивания в течение ночи культуры трансформированных клеток. Клетки использовали для инокуляции 2-литровой перемешиваемой встряхиванием колбы, содержащей 1 л Overnight Express™ среды (EMD Biosciences и Nature Methods 2, 233-235, 2005). Температура инкубатора может быть снижена до 18°C для улучшения выхода растворимого белка. Клетки выращивали при 37°C в течение 12-16 ч, после чего их собирали с помощью центрифугирования, собранные клетки замораживали в виде влажной клеточной пасты при -80°C. Формирование белком телец включения (IB) оказалось благоприятным, поскольку это позволило защитить белок и свести к минимуму расщепление протеазами клетки-хозяина.

Лизис клеток и получение осадка телец включения (IB).

Клетки суспендировали в буфере для лизиса при разведении 8-10 частями буфера одной части клеточной пасты. Клетки механически лизировали с применением гомогенизатора Avestin C-5 Homogenizer (Avestin Inc. Ottawa, Ontario, Canada), используя два цикла при 2000 фунт/кв. дюйм. После лизиса лизат центрифугировали (4000 об/мин в течение 20-30 мин) и растворимую фракцию отбрасывали. Осадок телец включения промывали 0,5% Triton X-100 для удаления клеточного дебриса и суспензию снова центрифугировали. Этот процесс повторяли (как правило, 2 или 3 раза) до достижения осадком однонативного белого цвета. Полученный обогащенный IB препарат осадка телец включения затем промывали PBS буфером для удаления избытка детергента.

Солубилизация телец включения.

Промытый, обедненный детергентом осадок IB затем растворяли в 6 М гуанидин-HCl буфере с 50 мМ Трис-HCl pH 8,0 и 500 мМ NaCl. Большая часть материала, приготовленного таким образом, свободно переходила в фазу раствора, однако небольшое количество клеточного дебриса оставалось, его удаляли центрифугированием при 16000 об/мин на SS-34 роторе в течение 1 ч. Супернатант сохраняли для стадий рефолдинга и окисления. Варианты белков слияния, содержащие 6×His метку, альтернативно могут быть захвачены и дополнительно очищены на этом этапе с помощью стадии металл-хелатной хроматографии (IMAC). Денатурированный хаотропным агентом материал может быть связан на колонке и загрязнения могут быть смыты до элюции в присутствии денатурирующего буфера, дополненного имидазолом.

Рефолдинг (и контроль окисления).

Растворенный в гуанидин-HCl материал разбавляли до концентрации белка 1 мг/мл (оценивали по поглощению при 280 нм) и помещали в диализные мешки с MWCO 3,5. Образец в устройстве для диализа был погружен в 4 л буфера для рефолдинга (50 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, pH 9,0) в течение ночи при 4°C при осторожном перемешивании. Диализный буфер для рефолдинга меняли на свежий буфер для рефолдинга на следующее утро.

В ходе этого процесса в зависимости от потребностей можно регулировать окисление дисульфидных связей и образование мостиков в гибридном белке. Для пептидов, таких как амилин, которые требуют для формирования надлежащей окончательной структуры образования дисульфидных мостиков между двумя остатками цистеина в полипептидной последовательности, система во время процесса диализа позволяет проводить окисление на воздухе. Для SABA1.7-(ED)₅G-Cys, который содержит один остаток цистеина, который должен находиться в восстановленном состоянии, чтобы позже быть конъюгированным с интересующим пептидом через малеимидную группу, окисление может быть сведено к минимуму за счет добавления восстановителя (например, TCEP, трис-[2-карбоксиэтил]фосфина (TCEP) или дитиотрейтола (DTT)) в конце процесса рефолдинга. Рефолдинг с минимальным окислением также может быть достигнут путем рефолдинга при pH 4,5, где тиолят-анион аминокислоты цистеина образуется редко и не инициирует формирование дисульфидных мостиков.

Этот простой метод диализа является удобным для применения, и, если это необходимо, одновременно могут быть обработаны несколько образцов. Кроме того, белок может быть денатурирован мочевиной, а не гуанидин-HCl. Альтернативно, рефолдинг и окисление также могут быть осуществлены с применением быстрого разведения раствора молекул с высокой концентрацией хаотропной соли до более низкой концентрации соли. Вместо окисления на воздухе система может быть альтернативно подвергнута рефолдингу с применением определенной окислительно-восстановительной смеси восстановленного и окисленного глутатиона (GSH/GSSG). Кроме того, вместо рефолдинга указанных белков в фа-

зе со свободной диффузией с помощью диализа или быстрого разбавления, как описано выше, они также могут быть рефолдированы, будучи связанными с хроматографической смолой. Этот метод часто имеет преимущества и дает более высокий выход, так как он сводит к минимуму взаимодействия белков во время рефолдинга, которые могут привести к объемной агрегации и потере выхода.

Удаление осадка.

В ходе стадии рефолдинга (и стадии окисления, если это необходимо) не весь белок остается растворимым. Часть молекулы переходят в агрегированное состояние и легко выпадают из раствора в виде осадка. Его удаляют с помощью центрифугирования при 16000 об/мин в течение 1 ч на роторе SS-34 и затем обычно фильтрованием через 0,2-мкм фильтр с помощью шприца до хроматографии.

Хроматографическое разделение.

Рефолдированные белки слияния FGF21-SABA могут быть дополнительно очищены для удаления ДНК и других загрязняющих веществ с применением Resource Q или аналогичных ионообменных систем (GE Healthcare, Piscataway NJ). Колонку Resource Q объемом 40 мл уравнивали буфером для рефолдинга (50 mM Трис, pH 9,0 с 150 mM NaCl, 1 mM ЭДТА) и через колонку пропускали фильтрованный раствор рефолдированного материала. В этих условиях большая часть вариантов FGF21-SABA проходят через слой смолы без связывания. ДНК и другой клеточный дебрис из промытых телец включения удерживается на смоле колонки. Фолдированные варианты белков слияния, содержащие 6×His метку, альтернативно могут быть захвачены на этой стадии с помощью металл-аффинной хроматографии (IMAC) и элюированы градиентом имидазола или гистидина.

Концентрирование.

Образец белка, обогащенный на первой стадии хроматографической очистки, затем концентрируют с применением устройства Pellicon® XL и системы тангенциальной фильтрации (TFF) LabScale™ (Millipore Inc., Billerica, MA) до концентрации приблизительно 4 мг/мл.

Эксклюзионная хроматография.

Образец SABA1.7-(ED)₅G-Cys затем может быть дополнительно очищен с применением эксклюзионной колонки с 26/60 Sephacryl S100 или 26/60 Superdex 75 (GE Healthcare, Piscataway NJ, USA), предварительно уравновешенной в буфере PBS с pH 7,2. Образцы, соответствующие мономерному гибриднему белку, объединяли и разбавляли до 1-2 мг/мл в случае необходимости до замораживания при температуре -80°C. Выходы экспрессии и очистки белков, экспрессируемых и очищаемых по описанному методу, варьируют. С помощью описанного метода с 1 л исходной аутоиндуцированной среды, производящей тельца включения, может быть очищено от 0,5 до 10 мг или более белка.

Пример C2. Химический синтез нейропептидов для молекул слияния SABA-нейропептид, связанных между собой химически синтезированным спейсером.

Пример C2-1. Синтез 3-малеимидопропионил-ПЭГ₂₀-амилин крысы

Mal-(PEG)₂₀-KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY-NH₂

Пептид получали твердофазным синтезом пептидов с помощью микроволнового пептидного синтезатора Liberty (CEM Corp., Matthews, North Carolina). Снятие Fmoc защиты и стадии соединения проводили при 75°C с помощью микроволнового нагрева последовательностями импульсов мощностью 20W. Температуру реакции отслеживали с помощью волоконно-оптического зонда, вставленного в реакционный сосуд. Синтез начинали с 0,25 ммоль Fmoc защищенной PAL-ПЭГ смолы (0,34 ммоль/г), которую помещали в 50-мл полипропиленовый сосуд. Аминокислоты связывали с использованием метода, предусмотренного для количества продукта 0,25 ммоль, описанного изготовителем. В начале каждой стадии соединения Fmoc группу удаляли с помощью двух обработок 5% пиперазином в ДМФА, содержащим 0,1 M HOBT, по 5 мин каждая. После отмывания 5 раз 20 мл DMF необходимые Fmoc-аминокислоты последовательно связывали при активации 0,5 M HCTU (4 экв.) в ДМФА и 2 M DIEA (8 экв.) в NMP в течение 5 мин. После каждой реакции соединения смолу промывали 5 раз по 20 мл DMF. До присоединения Fmoc-ПЭГ₂₀ половину пептидил-смолы (0,125 ммоль) отбирали и Fmoc-ПЭГ₂₀ связывали в синтезаторе, как описано выше. Пептидил-смолу со снятой Fmoc-защитой переносили во фриттованный полипропиленовый реактор, после чего проводили присоединение 3-малеимидопропионовой кислоты с активацией HOAt/DIC (5 экв.) в течение 16 ч. Пептидил-смолу промывали DMF (4×5 мл), DCM (4×5 мл) и снова ДМФА(4×5 мл). К смеси добавляли раствор I₂ (20 экв.) в 10 мл ДМФ и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смолу промывали DMF (5×5 мл) и DCM (3×5 мл), получая желаемое производное пептида амилина крысы Mal-(ПЭГ)₂₀-KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY-NH₂ (амид) в виде циклического дисульфидного продукта.

С пептида снимали защиту и освобождали от смолы обработкой смесью TFA/вода/фенол (90:5:5; об.:об.:вес.) (15 мл) в течение 90 мин при комнатной температуре. Искользуванную смолу отфильтровывали и дополнительно промывали раствором для расщепления (2×2,5 мл). Объединенный фильтрат выпаривали до ~4 мл и продукт осаждали добавлением Et₂O (35 мл). Осажденный продукт собирали центрифугированием, промывали дополнительным Et₂O и сушили, получая белое твердое вещество (выход 50% от теоретического).

Сырой пептид очищали с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Shi-

madzu LC-8A. Пептид растворяли в смеси вода/AcCN/TFA (60:40:0,1), фильтровали через 0,45 мкм фильтр и 30 мг пептида за один раз наносили на C18 колонку Phenomenex Luna (21,2×100 мм, 5 мкм). Для элюции продукта использовали градиент 25-45% В в А в течение 45 мин при скорости 15 мл/мин с УФ-детекцией при 220 нм. Растворитель А: 0,1% TFA в воде; растворитель В: 0,1% TFA в AcCN. Фракции, содержащие чистый продукт по данным аналитической ВЭЖХ, объединяли и лиофилизировали с получением по меньшей мере 95% чистого продукта в виде белого лиофилизата. Идентичность пептида подтверждали LC/MS анализом в режиме электрораспыления. Экспериментально наблюдаемые m/z значения ионов $(M+3H)^{3+}/3 = 1464,0$ и $(M+4H)^{4+}/4 = 1097,9$ согласовались с расчетной молекулярной массой 4389,9 Да.

Пример C2-2. Синтез 3-малеимидопропионил-(GS)₅-амилина крысы

Mal-GSGSGSGSGS-KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY-NH₂

Пептид получали с применением тех же методов твердофазного связывания и дисульфидной циклизации, описанных в примере C2-1, получая желаемое производное пептида амилина крысы Mal-GSGSGSGSGS-KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY-NH₂ (амид) в виде циклического дисульфидного продукта. После снятия защиты и освобождения от смолы сырой пептид очищали с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ, как описано в примере C2-1, за исключением того, что для элюции пептида использовали градиент 10-55% В в А в течение 40 мин, получая по меньшей мере 98% чистого продукта. Идентичность пептида подтверждали LC/MS анализом в режиме электрораспыления. Молекулярная масса 4792,2 Да, полученная из экспериментально наблюдаемых значений m/z ионов $(M+3H)^{3+}/3 = 1598,3$ и $(M+4H)^{4+}/4 = 1199,3$ находится в пределах отклонения 1 Да от расчетной молекулярной массы 4791,2 Да.

Пример C2-3. Синтез 3-малеимидопропионил-Ahx-PYY мыши (3-36)

Mal-Ahx-AKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLVTRQRY-NH₂

Пептид получали с применением тех же методов твердофазного синтеза, описанных в примере C2-1, получая желаемое производное пептида PYY (3-36) мыши Mal-Ahx-AKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLVTRQRY-NH₂. Пары остатков Ala¹²-Ser¹³ и Ala²²-Ser²³ связывали в виде Fmoc-Ala-Ser($\psi^{\text{Me,Me}}$ pro)-ОН псевдопролинового дипептида (EMD Chemicals, Inc., San Diego, CA). После снятия защиты и освобождения от смолы сырой пептид очищали с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ, как описано в примере C2-1, за исключением того, что для элюции пептида использовали градиент 5-50% В в А в течение 45 мин, получая по меньшей мере 97% чистого продукта. Идентичность пептида подтверждали LC/MS анализом в режиме электрораспыления. Экспериментально наблюдаемые значения m/z ионов $(M+3H)^{3+}/3 = 1415,8$ и $(M+4H)^{4+}/4 = 1062,2$ согласовались с расчетной молекулярной массой 4244,7 Да.

Пример C2-4. Синтез 3-малеимидопропионил-ПЭГ₂₀-PYY мыши (3-36)

Mal-ПЭГ₂₀-AKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLVTRQRY-NH₂

Пептид получали с применением тех же методов твердофазного синтеза, описанных в примере C2-3, за исключением того, что вместо Fmoc-6-Ahx-ОН связывали Fmoc-ПЭГ₂₀-ОН, получая желаемое производное пептида PYY (3-36) мыши Mal-PEG₂₀-AKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLVTRQRY-NH₂. После снятия защиты и освобождения от смолы сырой пептид очищали с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ, как описано в примере C2-3, получая по меньшей мере 86% чистого продукта. Идентичность пептида подтверждали LC/MS анализом в режиме электрораспыления. Экспериментально наблюдаемые значения m/z ионов $(M+3H)^{3+}/3 = 1484,8$ и $(M+4H)^{4+}/4 = 1113,5$ согласовались с расчетной молекулярной массой 4449,9 Да.

Пример C2-5. Синтез 3-малеимидопропионил-(GS)₅-PYY мыши (3-36)

Mal-GSGSGSGSGS-AKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLVTRQRY-NH₂

Этот пептид был специально синтезирован GenScript USA, Inc., Piscataway, NJ с использованием твердофазного синтеза, аналогичного описанному в примере C2-3, что дало желаемое производное пептида PYY (3-36) мыши Mal-GSGSGSGSGS-AKPEAPGEDASPEELSRYYASLRHYLNLVTRQRY-NH₂ 95% чистоты. Идентичность пептида подтверждали LC/MS анализом в режиме электрораспыления. Экспериментально наблюдаемые значения m/z ионов $(M+3H)^{3+}/3 = 1618,5$ и $(M+4H)^{4+}/4 = 1214,1$ согласовались с расчетной молекулярной массой, 4852,2 Да.

Пример C2-6. Синтез 3-малеимидопропионил-Ahx-PP мыши

Mal-Ahx-APLEPMYPGDYATPEQMAQYETQLRRYINTLTRPRY-NH₂

Пептид получали с применением тех же методов твердофазного синтеза, описанных в примере C2-3, получая желаемое производное пептида PP мыши Mal-Ahx-APLEPMYPGDYATPEQMAQYETQLRRYINTLTRPRY-NH₂ (амид). Пару остатков Ala¹²-Thr¹³ связывали в виде Fmoc-Ala-Thr($\psi^{\text{Me,Me}}$ pro)-ОН псевдопролинового дипептида (EMD Chemicals, Inc., San Diego, CA). После снятия защиты и освобождения от смолы сырой пептид очищали с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ, как описано в примере C2-3, что давало по меньшей мере 99% чистого продукта. Идентичность пептида подтверждали LC/MS анализом в режиме электрораспыления. Молекулярная масса 4597,5 Да, полученная из экспериментально наблюдаемых значений m/z ионов $(M+3H)^{3+}/3 = 1533,5$ и $(M+4H)^{4+}/4 =$

1150,4 находится в пределах отклонения 1 Да от расчетной молекулярной массы 4598,2 Да.

Пример C2-7. Синтез 3-малеимидопропионил-ПЭГ₂₀-PP мыши

Mal-ПЭГ₂₀-APLEPMYPGDYATPEQMAQYETQLRRYINTLTRPRY-NH₂

Пептид получали с применением тех же методов твердофазного синтеза, описанных в примере C2-6, за исключением того, что вместо Fmoc-6-Ahx-OH связывали Fmoc-ПЭГ₂₀-OH, получая желаемое производное пептида PP мыши Mal-ПЭГ₂₀-APLEPMYPGDYATPEQMAQYETQLRRYINTLTRPRY-NH₂ (амид). После снятия защиты и освобождения от смолы сырой пептид очищали с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ, как описано в примере C2-3, что давало по меньшей мере 91% чистого продукта. Идентичность пептида подтверждали LC/MS анализом в режиме электрораспыления. Молекулярная масса 4803,0 Да, полученная из экспериментально наблюдаемых значений m/z ионов (M+3H)³⁺/3 = 1601,9 и (M+4H)⁴⁺/4 = 1201,7 находится в пределах отклонения 1 Да от расчетной молекулярной массы 4803,4 Да.

Пример C2-8. Синтез 3-малеимидопропионил-(GS)₅-PP мыши

Mal-GSGSGSGSGS-APLEPMYPGDYATPEQMAQYETQLRRYINTLTRPRY-NH₂

Этот пептид был специально синтезирован GenScript USA, Inc., Piscataway, NJ с использованием твердофазного синтеза, аналогичного описанному в примере C2-6, что дало желаемое производное пептида PP мыши Mal-GSGSGSGSGS-APLEPMYPGDYATPEQMAQYETQLRRYINTLTRPRY-NH₂ (амид) 90 % чистоты. Идентичность пептида подтверждали LC/MS анализом в режиме электрораспыления. Экспериментально наблюдаемые значения m/z ионов (M+4H)⁴⁺/4 = 1302,5 и (M+5H)⁵⁺/5 = 1042,1 согласовались с расчетной молекулярной массой 5205,7 Да.

Пример C2-9. Синтез остеокальцина человека

YLQWLGAPVPYPDPLEPRRE

VCELNPDCDELADHIGFQEAYRRFYGPV

циклизованного через дисульфидную связь Cys²³-Cys²⁹.

Линейный пептид был специально синтезирован GenScript USA, Inc., Piscataway, NJ с использованием твердофазного синтеза, аналогичного описанному в примере C2-6, что дало желаемый линейный предшественник OCN человека 87% чистоты. Окислительную циклизацию пептида с образованием дисульфидной связи осуществляли путем перемешивания раствора линейного пептида (0,5 мг/мл, 20 мл) в 50 мМ Трис буфере (pH 8,1) с 5 мМ восстановленного глутатиона и 0,5 мМ окисленного глутатиона в течение 4 дней при комнатной температуре. Раствор концентрировали до 10 мл на ротаторном испарителе и пептид очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, как описано в примере C2-1, за исключением того, что для элюции использовали градиент 20-50% В в А в течение 40 мин. Это дало желаемый циклический человеческий пептид OCN 99% чистоты. Идентичность пептида подтверждали LC/MS анализом в режиме электрораспыления. Экспериментально наблюдаемые значения m/z ионов (M+3H)³⁺/3 = 1933,3 и (M+4H)⁴⁺/4 = 1449,8 согласовались с расчетной молекулярной массой 5797,4 Да.

Пример C2-10. Синтез остеокальцина мыши

YLGASVPSPDPLEPT

REQCELNPACDELSDQYGLKTAYKRIYGITP

циклизованного через дисульфидную связь Cys¹⁹-Cys²⁵.

Линейный пептид был специально синтезирован GenScript USA, Inc., Piscataway, NJ с использованием твердофазного синтеза, аналогичного описанному в примере C2-9, что дало желаемый линейный предшественник OCN человека 90% чистоты. Пептид циклизовали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, как описано в примере C2-9, что дало желаемый циклический человеческий пептид OCN 98% чистоты. Идентичность пептида подтверждали LC/MS анализом в режиме электрораспыления. Экспериментально наблюдаемые значения m/z ионов (M+3H)³⁺/3 = 1705,3 и (M+4H)⁴⁺/4 = 1279,5 согласовались с расчетной молекулярной массой 5114,7 Да.

Пример C2-11. Синтез остеокальцина крысы

YLNGLGAPAPYPDPLEPH

REVCELNPNCDELADHIGFQDAYKRIYGTTV

циклизованного через дисульфидную связь Cys²³-Cys²⁹.

Циклизованный через дисульфидную связь пептид был синтезирован по заказу в GenScript USA, Inc., Piscataway, NJ с использованием твердофазного синтеза и процедуру окислительной циклизации, аналогичные описанным в примере C2-9, что дало желаемый циклический OCN крысы 96% чистоты. Идентичность пептида подтверждали LC/MS анализом в режиме электрораспыления. Экспериментально наблюдаемые значения m/z ионов (M+3H)³⁺/3 = 1862,5 и (M+4H)⁴⁺/4 = 1397,5 согласовались с расчетной молекулярной массой 5586,1 Да.

Пример C3. Формирование молекул слияния SABA-амилин, SABA-PYY и SABA-PP, связанных химически синтезированным спейсером с применением малеимидной реакции конъюгации.

Белок SABA1.7-(ED)₅G-Cys, очищенный, как описано выше, на колонке Q Sepharose (GE Healthcare, Piscataway Нью-Джерси), восстанавливали 0,5 мМ ТСЕР. ТСЕР удаляли и белок дополнительно очищали с помощью эксклюзионной хроматографии на колонке Superdex75 (GE Healthcare), уравновешенной 50 мМ ацетата натрия, 150 мМ хлорида натрия, pH 5,2. Элюированный белок SABA1.7-(ED)₅G-Cys объединяли в этом буфере с синтетическим пептидом малеимид-ПЭГ₂₀-амилин-CONH₂, малеимид-ПЭГ₂₀-PYY-CONH₂ или малеимид-ПЭГ₂₀-PP-CONH₂ при молярном соотношении 1:1 и инкубировали в течение ночи при 4°C при осторожном встряхивании. После инкубации реакционную смесь фильтровали через фильтр

0,2 мкм и модифицированные белки SABA1.7-(ED)₅G-Cys-ПЭГ₂₀-амилин-CONH₂ (SEQ ID NO: 328), SABA1.7-(ED)₅G-Cys-ПЭГ₂₀-PYY-CONH₂ (SEQ ID NO: 344) или SABA1.7-(ED)₅G-Cys-ПЭГ₂₀-PP-CONH₂ (SEQ ID NO: 364) отделяли от свободных реагентов с применением колонки Superdex75 SEC в PBS с pH 7,4.

Пример С4. Эффективность связывания молекул слияния SABA-нейропептид (амилин, PYY и PP) с человеческим сывороточным альбумином.

Поверхностный плазмонный резонанс (SPR) представляет собой метод с прямым связыванием, с помощью которого можно наблюдать молекулярные взаимодействия в режиме реального времени. Для описываемых экспериментов изучение связывания методом SPR проводили с помощью прибора Proteon XPR36 (BioRad Laboratories). Рабочий буфер, фосфатный буферный раствор с 0,05% Твин 20 с pH 7,4, был приобретен у Teknova (Cat # P1192), все эксперименты проводили при температуре 25°C. Человеческий сывороточный альбумин непосредственно иммобилизовали на чипе BioRad GLC с помощью связывания аминокислот, руководствуясь рекомендациями производителя, с применением реагентов для связывания аминокислот, приобретенных у BioRad Laboratories. Человеческий сывороточный альбумин был приобретен у Novozymes (Recombunin™). Около 5000 единиц резонанса (RU) человеческого сывороточного альбумина иммобилизовали на 4 отдельных полосах на поверхности чипа GLC. Для каждого анализа над поверхностью чипа пропускали пять концентраций в пределах от 15,6 до 250 нМ при 30 мкл/мин в течение 240 с. Диссоциацию отслеживали в течение 600 с. Поверхность регенерировали 100 мМ HCl. Полученные данные аппроксимировали моделью связывания Ленгмюра 1:1 с помощью программного обеспечения Proteon Manager. Эксперимент повторяли с другим диапазоном концентраций. Во втором эксперименте над поверхностью чипа пропускали пять концентраций от 500 до 32 нМ, анализ данных проводили, как указано выше. Результаты этих опытов усреднены и приведены в табл. 21. K_D представляет собой константу диссоциации. Меньшие значения указывают на более прочное связывание с сывороточным альбумином. Молекулы, ковалентно присоединенные к SABA, который связывает сывороточный альбумин, характеризуются большим временем полувыведения *in vivo*, как описано выше для белков слияния SABA-FGF-21.

Таблица 21

Значения K_{on} , K_{off} и K_D для связывания молекулами слияния SABA-нейропептид человеческого сывороточный альбумин

Анализируемый белок	K_{on} (1/Мс)	K_{off} (1/с)	K_D (М)
конъюгат SABA-Амилин-CONH ₂ (SABA1-AMYv25; SEQ ID NO: 328)	$9,34 \cdot 10^3$	$2,41 \cdot 10^{-4}$	$25,8 \cdot 10^{-9}$
конъюгат SABA-PYY ₃₋₃₆ -CONH ₂ (SABA1-PYYv7; SEQ ID NO: 344)	$9,29 \cdot 10^3$	$2,08 \cdot 10^{-4}$	$22,5 \cdot 10^{-9}$
конъюгат SABA-PP-CONH ₂ (SABA1-APPv7; SEQ ID NO: 364)	$7,88 \cdot 10^3$	$1,42 \cdot 10^{-4}$	$18,8 \cdot 10^{-9}$

Пример С5. *In vitro* активность молекул слияния SABA-синтетический пептид.

Пример С5-1. *In vitro* активность молекул слияния SABA-амилин.

Амилин индуцирует продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках путем активации рецептора амилина, который представляет собой Gs-связанный GPCR. Таким образом, продукция цАМФ в клетках использовали для измерения функциональной активности агонистов амилина *in vitro*. В частности, для белка SABA1-AMYv25 (SEQ ID NO: 328) определяли *in vitro* активность, включая его полумаксимальную эффективную концентрацию (EC_{50}) и эффективность (в процентах от максимальной активности для пептида амилина).

Как показано ниже в табл. 22, SABA1-AMYv25 стимулирует продукцию цАМФ в клетках НЕК, стабильно экспрессирующих рецептор амилина. Полумаксимальная эффективная концентрация (EC_{50}) SABA1-AMYv25 составляет 12,2 нМ и эффективность составляет около 119% относительно пептида амилина. Таким образом, SABA1-AMYv25 сохраняет полную функциональную активность амилин в анализе *in vitro*, даже будучи связанным с SABA. В дополнительных экспериментах амилин крысы и SABA1-AMYv25 не оказали существенного влияния на уровень цАМФ в исходных клетках НЕК, демонстрируя свою специфичность к рецептору амилина.

Получение клеточной линии, стабильно экспрессирующей рецептор амилин.

Рецептор амилина представляет собой гетеродимер рецептора кальцитонина (СТ) с одним из модифицирующих активность рецепторов белков (RAMP). Рекомбинантная линия клеток с рецепторами амилина была получена стабильной трансфекцией СТ(а) шимпанзе и модифицирующего активность рецепторов белка 3 человека (RAMP3) в клетки НЕК-293. Указанная линия клеток с рекомбинантным рецептором была отобрана и охарактеризована с применением нескольких пептидов агонистов амилина, включая амилин крысы, кальцитонин лосося, кальцитонин человека и человеческий CGRP. Стабильные клеточные линии культивировали в полном DMEM с 10% FBS, 300 мкг/мл гигромицина и 250 мкг/мл неомицина при 37°C и 5% CO₂.

Функциональный анализ увеличения уровня циклического АМФ (цАМФ) *in vitro* для оценки актив-

ности SABA1-AMYv25.

Анализ уровня цАМФ проводили с помощью набора для анализа уровня цАМФ HTRF® от Cisbio (Bedford, MA). Клетки, стабильно экспрессирующие рецептор амилина, выращивали в среде (DMEM с 10% FBS, 300 мкг/мл неомицина и 250 мкг/мл гигромицина) в BD Falcon™ 75 см² матрасе (BD Biosciences, Bendford, MA) при 37°C и 5% CO₂. Клетки собирали из флаконов с применением буфера для отделения клеток Cell Dissociation Buffer (без фермента) от Invitrogen. После промывания один раз PBS буфером клетки были ресуспендировали в буфере для анализа (HBSS буфера, 2,5 mM HEPES, pH 7,5, 100 мкМ IBMX) и переносили в 96-луночные аналитические планшеты (~2000 клеток/лунку). Затем клетки инкубировали с пептидом амилином или SABA-амилином в течение 30 мин при 37°C. Уровень цАМФ в клетках определяли в соответствии с протоколом производителя (Cisbio).

Пример C5-2. In vitro активность молекул слияния SABA-PYY₃₋₃₆ и SABA-PP.

Пептид YY (PYY) и панкреатический полипептид (PP) являются нативными факторами, свидетельствующими о насыщении, выделяемыми кишечником и поджелудочной железой соответственно в ответ на прием пищи, также их уровень снижается при голодании. PYY и PP могут быть выделены в полно-размерной форме, представляющей собой амид пептида из 36 остатков. PYY также может быть дополнительно расщеплен с помощью фермента DPPIV до более короткой биологически активной формы PYY (3-36). Периферические инъекции PYY(3-36) или PP вызывают снижение потребления пищи и снижение массы тела у животных и у людей. Пациенты с ожирением характеризуются уменьшенным базальным уровнем и стимулированным приемом пищи уровнем PYY(3-36) и/или PP. Напротив, при анорексии или потере веса после операции шунтирования пациенты имеют более высокий уровень PYY(3-36) и/или PP по сравнению с нормальным уровнем в плазме. Агонисты PYY((3-36) и PP имеют большую терапевтическую ценность при лечении ожирения и метаболических заболеваний. NPY Y2 и Y4 являются рецепторами с высокой аффинностью к PYY(3-36) и PP соответственно. NPY рецепторы относятся к семейству связанных с G-белками рецепторов. При стимуляции агонистами NPY рецепторы могут стимулировать G-белок, вызывая обмен связанного с ним ГДФ на ГТФ. Для измерения аффинности связывания SABA1-PYYv7 (SEQ ID NO: 344) и SABA1-PPv7 (SEQ ID NO: 364) с их соответствующими рецепторами были использованы конкурентные анализы связывания, для контроля функционального следствия связывания с рецепторами был проведен анализ связывания GTPγS как одного из самых ранних рецептор-опосредованных событий.

Как показано в табл. 22, измеренная полумаксимальная эффективная концентрация (EC₅₀) в описываемом анализе составила 0,6 нМ для PYY₃₋₃₆ и 52 нМ для молекулы слияния SABA1-PYYv7. Измеренная полумаксимальная эффективная концентрация (EC₅₀) в описываемом анализе составила 1,7 нМ для PP и > 1 мкМ для молекулы слияния SABA1-PPv7. Снижение полумаксимальной эффективной концентрации для молекул слияния SABA1-PPv7 может быть связано с ПЭГ₂₀ линкером, используемым для конъюгации SABA и PP полипептидов. ПЭГ₂₀ линкер может быть не оптимальным для этой конструкции, и конструкции с альтернативными линкерами могут быть использованы для улучшения полумаксимальной эффективной концентрации молекул слияния SABA-PP.

Получение препарата мембран с рецептором.

Один T150 флакон рекомбинантных клеток CHO, сверхэкспрессирующих человеческий рецептор NPY Y2 или Y4, выращивали в среде F-12 (HAM, с L-глутамином) с G418 в концентрации 0,5 мг/мл до полного покрытия. До сбора клеток их один раз промывали PBS (без Ca²⁺ и Mg²⁺), а затем отсоединяли от подложки с использованием раствора для отделения клеток. После центрифугирования осадок клеток ресуспендировали в 1 мл буфера для лизиса (20 mM Tris-Cl pH 7,5, 1 mM ЭДТА и ингибиторы протеиназ) и гомогенизировали, используя гомогенизатор Polytron (мощность 5, 10 с×2 раза). Гомогенизированные клетки центрифугировали в течение 10 мин при 1000 g. Супернатант собирали и осадок ресуспендировали в 1 мл буфера для лизиса, гомогенизировали и снова центрифугируют при 1000 g в течение 10 мин. Супернатанты после обоих раундов центрифугирования собирали и центрифугировали при 100000 g в течение 60 мин. Полученные осадки мембран ресуспендировали в 250 мкл буфера для анализа (TBS pH 7,4, 1 mM MgCl₂, 2,5 mM CaCl₂). Концентрацию белка измеряли и аликвоты хранили при -80°C до использования.

Конкурентное связывание.

Анализ проводили в общем объеме 250 мкл аналитического буфера (TBS с pH 7,4, 1 mM MgCl₂, 2,5 mM CaCl₂) в 96-луночных планшетах. Реакционная смесь состояла из образца для анализа (SABA1-PYYv7/SABA1-PPv7, контроль PP/PYY(3-36), среда в качестве контроля), мембран и 0,025 нМ ¹²⁵I-hPYY или ¹²⁵I-hPP (2200 Ки/ммоль, PerkinElmer). Порядок добавления реагентов был следующим: 150 мкл образца для анализа, 50 мкл ¹²⁵I-PYY или ¹²⁵I-hPP, а затем 50 мкл мембран (1-3 мкг/лунку в буфере). Смесь для связывания выдерживали в течение 120 мин при комнатной температуре. Реакцию связывания останавливали перенесением реакционной смеси в GF/C планшеты (предварительно пропитанные 0,5% полиэтиленгликолем и 0,1% BSA) с помощью коллектора клеток Packard Cell Harvester. Затем фильтрационные планшеты промывали 4×200 мл ледяным 50 mM Трис буфером (pH 7,4). После отмывания в каждую лунку добавляли 40 мкл MicroScint20 и уровень сигнала в планшетах измеряли на сцинтилляционном счет-

чике Packard TopCount.

Анализ связывания: GTPγS.

Анализ был проведен в общем объеме 100 мкл в 96-луночном планшете. Сначала в каждую лунку добавляли 10 мкл универсального буфера (20 mM HEPES pH 7,4, 100 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 10 мкМ GDP, 0,1% BSA). Затем добавляли 10 мкл тестируемого образца, а затем 40 мкл мембран (1-3 мкг/лунку в буфере), содержимое лунок хорошо перемешивали. Реакционную смесь инкубировали при 25°C в течение 30 мин при встряхивании. Затем добавляли 40 мкл SPA бусин (0,5 мкг/лунку) с 35S-GTP (0,25 мкКи/мл) и инкубировали при 25°C в течение еще 60 мин при встряхивании. Реакцию останавливали центрифугированием планшета со скоростью 1000 об/мин в течение 5 мин.

Таблица 22

Функциональная активность молекул слияния SABA-амилин, SABA-PYY₃₋₃₆ и SABA-PP

	Полумаксимальная эффективная концентрация на клетках	эффективность	метод	Аффинность к HSA [по SPR] (нМ)
контрольный пептид амилин (SEQ ID NO: 300)	5,1 ± 1,08 (EC ₅₀ , нМ)	100%*	Анализ цАМФ на клетках	--
SABA1- AMYv25 (SEQ ID NO: 328)	12,2 ± 1,07 (EC ₅₀ , нМ)	119% ± 3,1*	Анализ цАМФ на клетках	25,8
контрольный пептид PYY ₃₋₃₆ (SEQ ID NO: 334)	0,6 (EC ₅₀ , нМ)	100	Функциональный анализ связывания GTPγS	--
SABA1- PYYv7 (SEQ ID NO: 344)	52 (EC ₅₀ , нМ)	-	Функциональный анализ связывания GTPγS	22,5
контрольный пептид PP (SEQ ID NO: 353)	1,7 (EC ₅₀ , нМ)	100	Функциональный анализ связывания GTPγS	--
конъюгат SABA-PP	>1 мкМ	-	Функциональный анализ	18,8
MAL (SEQ ID NO: 364)			связывания GTPγS	

* Представлена как % максимальной активности исследуемых соединений от активности нативного пептидного лиганда. Результаты представлены как среднее ± SEM для трех измерений из эксперимента.

D. Другие молекулы слияния с SABA.

Пример D1. In vitro активность молекулы слияния SABA-остеокальцин.

Остеокальцин (OCN) стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы, следовательно, продукция инсулина островками Лангерганса можно использовать для оценки биологической функции остеокальцина (OCN) in vitro. Островки Лангерганса обрабатывали нативным человеческим OCN (hOCN) и аднектином SABA, слитым с человеческим OCN (SABA-hOCN), после чего определяли степень усиления секреции инсулина, вызванную каждой конструкцией.

Пример D2. Молекулы слияния SABA-апельсин.

SABA-APLNv2 представляет собой молекулу слияния SABA1.6, слитую с APLNv4 через 6×His метку и (GS)₇ линкер. На анестезированных крысах APLNv4 проявляя отчетливый гипотензивный эффект при внутривенном введении в дозе 60 мкг/кг. SABA-APLNv2 обладает молекулярной массой 15000, где APLNv4 составляет 10% от массы белка слияния. SABA-APLNv2 вводили внутривенно анестезированным крысам в дозе 600 мкг/кг, что не оказывало эффекта на артериальное давление. Потенциальные объяснения отсутствия активности конструкции SABA-APLNv2 могут включать уменьшенную полумаксимальную эффективную концентрацию из-за уменьшения частоты продуктивных столкновений, стерических препятствий или взаимодействия пептид-ПКЕ. SABA-APLNv2 не исследовали на связывание HSA.

Перечень последовательностей

<110> ГОССЕЛИН, Майкл Л.
 ФАБРИЦИО, Давид
 СВАИН, Джоанна Ф.
 МИТЧЕЛЛ, Трейси
 КАМПАУСЕН, Рей
 КЛОАД, Шерон Т.
 ФУРФАЙН, Эрик
 МОРИН, Пол Е.
 МУХЕРЖИ, Ранжан
 ТЕЙЛОР, Симеон И.

<120> СВЯЗЫВАЮЩИЕ СЫВОРОТОЧНЫЙ АЛЬБУМИН МОЛЕКУЛЫ

<130> COTN-529-101

<140> PCT/US11/034998
 <141> 2011-05-03

<150> 61/330,672
 <151> 2010-05-03

<160> 444

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1
 <211> 94
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 1
 Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr
 1 5 10 15
 Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val Arg Tyr Tyr
 20 25 30
 Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
 35 40 45
 Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
 50 55 60
 Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Gly Arg Gly Asp
 65 70 75 80
 Ser Pro Ala Ser Ser Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85 90

<210> 2
 <211> 157
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(21)

<223> любые аминокислоты, и данный район может охватывать остатки 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 или 1-2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(45)

<223> любые аминокислоты, и данный район может охватывать остатки 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7, или 6-7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (54)..(73)

<223> любые аминокислоты, и данный район может охватывать остатки 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7, или 6-7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (79)..(98)

<223> любые аминокислоты, и данный район может охватывать остатки 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7, или 6-7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (102)..(121)

<223> любые аминокислоты, и данный район может охватывать остатки 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7, или 6-7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (131)..(150)

<223> любые аминокислоты, и данный район может охватывать остатки 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7, или 6-7

<220>

<223> смотри указания в подробном описании и предпочтительных вариантах изобретения

<400> 2

Glu Val Val Ala Ala Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Leu Leu Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Arg
35 40 45

Ile Thr Tyr Gly Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Glu Phe Thr Val Xaa Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Xaa Xaa Ala Thr Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 100 105 110

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr
 115 120 125

Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 130 135 140

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 145 150 155

<210> 3

<211> 118

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(32)

<223> любые аминокислоты и данный район может охватывать остатки 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7, или 6-7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (53)..(72)

<223> любые аминокислоты и данный район может охватывать остатки 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7, или 6-7

<220>

<221> MOD_RES

<222> (92)..(111)

<223> любые аминокислоты и данный район может охватывать остатки 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7, или 6-7

<220>

<223> смотри указания в подробном описании и предпочтительных вариантах изобретения

<400> 3

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
65 70 75 80

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile
100 105 110

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
115

<210> 4

<211> 82

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 4

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser
1 5 10 15

Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
65 70 75 80

Arg Thr

<210> 5

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 5

His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
1 5

<210> 6

<211> 4

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 6
Tyr Ser Gln Thr
1

<210> 7
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 7
Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr
1 5

<210> 8
<211> 86
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 8
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Lys
1 5 10 15

Tyr Asp Lys Thr Gly His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Thr Arg Gln Thr Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Ser Lys Asp Asp Tyr Tyr Pro His Glu His Arg Pro Ile
65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 9
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 9
Pro Lys Tyr Asp Lys Thr Gly His
1 5

<210> 10
<211> 4
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 10
 Thr Arg Gln Thr
 1

<210> 11
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 11
 Ser Lys Asp Asp Tyr Tyr Pro His Glu His Arg
 1 5 10

<210> 12
 <211> 86
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 12
 Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Asn
 1 5 10 15

Asp Gly Pro Gly Leu Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
 20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Ser Gln Thr Thr
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
 50 55 60

Tyr Ala Val Ser Tyr Tyr Thr Lys Lys Ala Tyr Ser Ala Gly Pro Ile
 65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85

<210> 13
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 13
 Ser Asn Asp Gly Pro Gly Leu Ser
 1 5

<210> 14
 <211> 4
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 14
 Ser Ser Gln Thr
 1

<210> 15
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 15
 Ser Tyr Tyr Thr Lys Lys Ala Tyr Ser Ala Gly
 1 5 10

<210> 16
 <211> 86
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 16
 Glu Met Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asp
 1 5 10 15

Asp Ser Tyr Tyr Ser Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
 20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Asp Leu Tyr Thr
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
 50 55 60

Tyr Ala Val Thr Tyr Asp Val Thr Asp Leu Ile Met His Glu Pro Ile
 65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85

<210> 17
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 17

Glu Asp Asp Ser Tyr Tyr Ser Arg
1 5

<210> 18
<211> 4
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 18
Ser Asp Leu Tyr
1

<210> 19
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 19
Tyr Asp Val Thr Asp Leu Ile Met His Glu
1 5 10

<210> 20
<211> 86
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 20
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asp
1 5 10 15

Asp Ser Tyr Tyr Ser Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Asp Leu Tyr Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Thr Tyr Asp Val Thr Asp Leu Ile Met His Glu Pro Ile
65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 21
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 21
Glu Asp Asp Ser Tyr Tyr Ser Arg
1 5

<210> 22

<211> 4

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 22
Ser Asp Leu Tyr
1

<210> 23

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 23
Tyr Asp Val Thr Asp Leu Ile Met His Glu
1 5 10

<210> 24

<211> 86

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 24
Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Met
1 5 10 15

Asp Glu Tyr Asp Val Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Asn Tyr Tyr Asn Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Thr Arg Ile Lys Ala Asn Asn Tyr Met Tyr Gly Pro Ile
65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 25

<211> 86

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 25

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asn His
 1 5 10 15

Leu Glu His Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
 20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Glu Tyr Pro Thr Thr
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
 50 55 60

Tyr Ala Val Thr Ile Thr Met Leu Lys Tyr Pro Thr Gln Ser Pro Ile
 65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85

<210> 26

<211> 86

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 26

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly His
 1 5 10 15

Tyr Arg Arg Ser Gly His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
 20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Asp Pro Ser Ser Tyr Thr
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
 50 55 60

Tyr Ala Val Ser Lys Asp Asp Tyr Tyr Pro His Glu His Arg Pro Ile
 65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85

<210> 27

<211> 84

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 27

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala
1 5 10 15

Ser His Tyr Glu Arg Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Arg Tyr His His Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Thr Gln Ala Gln Glu His Tyr Gln Pro Pro Ile Ser Ile
65 70 75 80

Asn Tyr Arg Thr

<210> 28

<211> 82

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 28

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asn Ser
1 5 10 15

Tyr Tyr His Ser Ala Asp Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Pro Pro Thr Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Tyr Ser Ala Lys Ser Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
65 70 75 80

Arg Thr

<210> 29

<211> 86

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 29

029334

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Lys
 1 5 10 15
 Tyr Ser Lys His Gly His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
 20 25 30
 Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Gly Asn Ala Thr
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
 50 55 60
 Tyr Ala Val Glu Asp Thr Asn Asp Tyr Pro His Thr His Arg Pro Ile
 65 70 75 80
 Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85

<210> 30

<211> 84

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 30

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Asp Gln Thr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
 20 25 30
 Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Pro Tyr Arg Arg Thr
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
 50 55 60
 Tyr Ala Val Thr Ser Gly Tyr Thr Gly His Tyr Gln Pro Ile Ser Ile
 65 70 75 80
 Asn Tyr Arg Thr

<210> 31

<211> 86

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 31

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Lys
 1 5 10 15

Tyr Ser Lys His Gly His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Asp Pro Ser Ser Tyr Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Ser Lys Asp Asp Tyr Tyr Pro His Glu His Arg Pro Ile
65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 32

<211> 82

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 32

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Glu
1 5 10 15

Pro Tyr Thr Pro Ile His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Tyr Tyr Gly Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Tyr Gly Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
65 70 75 80

Arg Thr

<210> 33

<211> 86

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 33

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Lys
1 5 10 15

Tyr Ser Lys His Gly His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

029334

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Gly Asn Ala Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Ser Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr His Gln His Arg Pro Ile
65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 34

<211> 86

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 34

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly His
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Ser Gly His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Asp Pro Ser Ser Tyr Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Ser Lys Asp Asp Tyr Tyr Pro His Glu His Arg Pro Ile
65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 35

<211> 86

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 35

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Lys
1 5 10 15

Tyr Ser Lys His Gly His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Gly Asn Ala Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Glu Asp Thr Asn Asp Tyr Pro His Thr His Arg Pro Ile
65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 36

<211> 82

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 36

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Glu
1 5 10 15

Pro Gly Ala Ser Val Tyr Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Tyr Tyr His Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Tyr Gly Tyr Tyr Glu Tyr Glu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
65 70 75 80

Arg Thr

<210> 37

<211> 82

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 37

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Ser
1 5 10 15

Tyr Tyr Ala His Ser Asp Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Pro Pro Gln Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Tyr Ala Gly Ser Ser Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
65 70 75 80

Arg Thr

<210> 38

<211> 86

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 38

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly His
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Ser Gly His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Asp Pro Ser Ser Tyr Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Ser Lys Asp Asp Tyr Tyr Pro His Glu His Arg Pro Ile
65 70 75 80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 39

<211> 82

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 39

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Glu
1 5 10 15

Pro Gly Thr Pro Val Tyr Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ala Tyr Tyr Gly Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Tyr Gly Tyr Tyr Asp Tyr Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
65 70 75 80

Arg Thr

<210> 40

<211> 86

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 40

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Arg
1 5 10 15Tyr Glu Lys Thr Gln His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Pro Glu Ser Gly Thr
35 40 45Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60Tyr Ala Val Tyr Ala Gly Tyr Glu Tyr Pro His Thr His Arg Pro Ile
65 70 75 80Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 41

<211> 87

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 41

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Lys
1 5 10 15Ser Glu Glu Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Tyr Val His Thr
35 40 45Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60Tyr Ala Val Thr Glu Tyr Tyr Tyr Ala Gly Ala Val Val Ser Val Pro
65 70 75 80Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85

<210> 42
 <211> 82
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 42
 Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Asp
 1 5 10 15

 Pro Tyr Thr Tyr Gly Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
 20 25 30

 Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Gly Pro Tyr Thr Thr Thr
 35 40 45

 Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
 50 55 60

 Tyr Ala Val Ser Tyr Tyr Tyr Ser Thr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
 65 70 75 80

 Arg Thr

<210> 43
 <211> 86
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 43
 Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Asn
 1 5 10 15

 Asp Gly Pro Gly Leu Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
 20 25 30

 Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Ser Gln Thr Thr
 35 40 45

 Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
 50 55 60

 Tyr Ala Val Ser Tyr Tyr Thr Lys Lys Ala Tyr Ser Ala Gly Pro Ile
 65 70 75 80

 Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85

<210> 44
 <211> 82
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 44

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Asp
 1 5 10 15

Pro Tyr Tyr Lys Pro Asp Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
 20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Arg Asp Tyr Thr Thr
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
 50 55 60

Tyr Ala Val Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
 65 70 75 80

Arg Thr

<210> 45

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 45

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
 1 5 10

<210> 46

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 46

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
 1 5

<210> 47

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 47

Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
 1 5

<210> 48
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 48
 Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
 1 5

<210> 49
 <211> 6
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 49
 Asp Val Pro Arg Asp Leu
 1 5

<210> 50
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 50
 Val Pro Arg Asp Leu
 1 5

<210> 51
 <211> 4
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 51
 Pro Arg Asp Leu
 1

<210> 52
 <211> 3
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 52
 Arg Asp Leu
 1

<210> 53
 <211> 2

<212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 53
 Asp Leu
 1

<210> 54
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 54
 Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
 1 5

<210> 55
 <211> 6
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 55
 Glu Ile Asp Lys Pro Ser
 1 5

<210> 56
 <211> 6
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 56
 Glu Ile Asp Lys Pro Cys
 1 5

<210> 57
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 57
 Glu Ile Asp Lys Pro
 1 5

<210> 58
 <211> 4
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 58
 Glu Ile Asp Lys
 1

<210> 59
 <211> 2
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 59
 Glu Ile
 1

<210> 60
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 60
 Glu Ile Glu Lys Pro Ser Gln
 1 5

<210> 61
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 61
 Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln Leu Glu
 1 5

<210> 62
 <211> 12
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 62
 Glu Ile Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp
 1 5 10

<210> 63
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 63
 Glu Ile Glu Lys Pro Ser Gln Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu
 1 5 10 15

Asp

<210> 64
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 64
 Glu Gly Ser Gly Ser
 1 5

<210> 65
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 65
 Gly Gly Ser Gly Ser
 1 5

<210> 66
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 66
 Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5

<210> 67
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 67
 Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10

<210> 68
 <211> 15
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 68
 Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 69
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 69
 Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 1 5 10 15

<210> 70
 <211> 4
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 70
 Gly Ser Gly Ser
 1

<210> 71
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 71
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5

<210> 72
 <211> 14
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 72
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10

<210> 73
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 73

Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ser
1 5 10

<210> 74

<211> 15

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 74

Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu
1 5 10 15

<210> 75

<211> 15

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 75

Pro Ala Ser Pro Ala Ser Pro Ala Ser Pro Ala Ser
1 5 10 15

<210> 76

<211> 15

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 76

Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro
1 5 10 15

<210> 77

<211> 14

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 77

Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
1 5 10

<210> 78

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 78
 Gly Gly Ser Glu Gly Gly Ser Glu
 1 5

<210> 79
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 79
 Ser Thr Ser Thr Ser Thr Gly
 1 5

<210> 80
 <211> 35
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 80
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30

Gly Gly Ser
 35

<210> 81
 <211> 25
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 81
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25

<210> 82
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 82
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15

<210> 83
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 83
 Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly
 1 5

<210> 84
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 84
 Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly
 1 5 10

<210> 85
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 85
 Pro Ser Thr Ser Thr Ser Thr
 1 5

<210> 86
 <211> 6
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 86
 Pro Ala Pro Ala Pro Ala
 1 5

<210> 87
 <211> 12
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 87
 Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
 1 5 10

<210> 88
 <211> 18
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 88
 Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
 1 5 10 15

Pro Ala

<210> 89
 <211> 105
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 89
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
 85 90 95

 Pro Ser Gln His His His His His His
 100 105

<210> 90
 <211> 104
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 90
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

029334

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45
Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60
Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80
Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95
Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp
100

<210> 91
<211> 110
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 91
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp His His His His His
100 105 110

<210> 92
<211> 109
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 92
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

029334

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Lys Tyr Asp Lys Thr Gly His
20 25 30
Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45
Glu Phe Thr Val Pro Thr Arg Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60
Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Ser Lys Asp
65 70 75 80
Asp Tyr Tyr Pro His Glu His Arg Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95
Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His
100 105

<210> 93

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 93

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Asn Asp Gly Pro Gly Leu Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Ser Tyr Tyr
65 70 75 80

Thr Lys Lys Ala Tyr Ser Ala Gly Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His
100 105

<210> 94

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 94
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Met Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asp Asp Ser Tyr Tyr Ser Arg
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Ser Asp Leu Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Asp
 65 70 75 80
 Val Thr Asp Leu Ile Met His Glu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85 90 95
 Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His
 100 105

<210> 95
 <211> 109
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 95
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asp Asp Ser Tyr Tyr Ser Arg
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Ser Asp Leu Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Asp
 65 70 75 80
 Val Thr Asp Leu Ile Met His Glu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85 90 95
 Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His
 100 105

<210> 96
 <211> 109
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 96

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Met Asp Glu Tyr Asp Val Arg
20 25 30Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45Glu Phe Thr Val Pro Asn Tyr Tyr Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Ile
65 70 75 80Lys Ala Asn Asn Tyr Met Tyr Gly Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 97

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 97

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asn His Leu Glu His Val Ala Arg
20 25 30Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45Glu Phe Thr Val Pro Glu Tyr Pro Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Thr
65 70 75 80Met Leu Lys Tyr Pro Thr Gln Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 98
 <211> 109
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 98
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly His Tyr Arg Arg Ser Gly His
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Asp Pro Ser Ser Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Ser Lys Asp
 65 70 75 80

 Asp Tyr Tyr Pro His Glu His Arg Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85 90 95

 Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
 100 105

<210> 99
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 99
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Ser His Tyr Glu Arg Arg
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Arg Tyr His His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Gln Ala
 65 70 75 80

 Gln Glu His Tyr Gln Pro Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile
 85 90 95

Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 100

<211> 105

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 100

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asn Ser Tyr Tyr His Ser Ala Asp
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Pro Pro Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Ser Ala
65 70 75 80

Lys Ser Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 101

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 101

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Lys His Gly His
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Gly Asn Ala Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Glu Asp Thr
65 70 75 80

Asn Asp Tyr Pro His Thr His Arg Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 102

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 102

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Gly Glu Pro Asp Gln Thr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Pro Tyr Arg Arg Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ser Gly
65 70 75 80

Tyr Thr Gly His Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile
85 90 95

Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 103

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 103

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Lys His Gly His
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Asp Pro Ser Ser Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

029334

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Ser Lys Asp
65 70 75 80

Asp Tyr Tyr Pro His Glu His Arg Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His
100 105

<210> 104

<211> 105

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 104

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Glu Pro Tyr Thr Pro Ile His
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Gly Tyr Tyr Gly Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Tyr
65 70 75 80

Tyr Gln Tyr Thr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His
100 105

<210> 105

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 105

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Lys His Gly His
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

029334

Glu Phe Thr Val Pro Ser Gly Asn Ala Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Ser Asp Asp
65 70 75 80

Asn Lys Tyr Tyr His Gln His Arg Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His
100 105

<210> 106

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 106

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly His Tyr Arg Arg Ser Gly His
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Asp Pro Ser Ser Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Ser Lys Asp
65 70 75 80

Asp Tyr Tyr Pro His Glu His Arg Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His
100 105

<210> 107

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 107

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Lys His Gly His
20 25 30

029334

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Gly Asn Ala Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Glu Asp Thr
65 70 75 80

Asn Asp Tyr Pro His Thr His Arg Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 108

<211> 105

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 108

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Glu Pro Gly Ala Ser Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Tyr Tyr His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Tyr
65 70 75 80

Tyr Glu Tyr Glu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 109

<211> 105

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 109

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

029334

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Ser Tyr Tyr Ala His Ser Asp
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Pro Gln Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Ala Gly
65 70 75 80

Ser Ser Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 110

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 110

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly His Tyr Arg Arg Ser Gly His
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Asp Pro Ser Ser Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Ser Lys Asp
65 70 75 80

Asp Tyr Tyr Pro His Glu His Arg Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 111

<211> 105

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 111

029334

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Glu Pro Gly Thr Pro Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ala Tyr Tyr Gly Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Tyr
65 70 75 80

Tyr Asp Tyr Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 112

<211> 109

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 112

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Arg Tyr Glu Lys Thr Gln His
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Pro Glu Ser Gly Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Ala Gly
65 70 75 80

Tyr Glu Tyr Pro His Thr His Arg Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 113

<211> 110

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 113

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Lys Ser Glu Glu Tyr Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Tyr Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Glu Tyr
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Gly Ala Val Val Ser Val Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg
85 90 95

Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105 110

<210> 114

<211> 105

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 114

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Asp Pro Tyr Thr Tyr Gly Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Gly Pro Tyr Thr Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Ser Tyr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ser Thr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 115

<211> 109

<212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
 <400> 115
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Asn Asp Gly Pro Gly Leu Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Ser Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Ser Tyr Tyr
 65 70 75 80
 Thr Lys Lys Ala Tyr Ser Ala Gly Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85 90 95
 Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
 100 105
 <210> 116
 <211> 105
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
 <400> 116
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Pro Asp Pro Tyr Tyr Lys Pro Asp
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Arg Asp Tyr Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Ser Tyr
 65 70 75 80
 Tyr Gly Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
 85 90 95
 Pro Ser Gln His His His His His His
 100 105

029334

<210> 117
 <211> 208
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 117
 Met Asp Ser Asp Glu Thr Gly Phe Glu His Ser Gly Leu Trp Val Ser
 1 5 10 15
 Val Leu Ala Gly Leu Leu Gly Ala Cys Gln Ala His Pro Ile Pro Asp
 20 25 30
 Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu
 35 40 45
 Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu
 50 55 60
 Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu
 65 70 75 80
 Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys
 85 90 95
 Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser
 100 105 110
 Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu
 115 120 125
 Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His
 130 135 140
 Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro
 145 150 155 160
 Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro
 165 170 175
 Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro
 180 185 190
 Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
 195 200 205

<210> 118
 <211> 173
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 118
 Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr
 1 5 10 15
 Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly
 20 25 30

029334

Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu
35 40 45
Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser
50 55 60
Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His
65 70 75 80
Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly
85 90 95
Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro
100 105 110
Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg
115 120 125
Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly
130 135 140
Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser
145 150 155 160
Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
165 170

<210> 119
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 119
Met Asp Ser Asp Glu Thr Gly Phe Glu His Ser Gly Leu Trp Val Ser
1 5 10 15

Val Leu Ala Gly Leu Leu Gly Ala Cys Gln Ala His Pro Ile Pro Asp
20 25 30

Ser Ser

<210> 120
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 120
His Pro Ile Pro Asp Ser Ser
1 5

<210> 121
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 121

Pro Ile Pro Asp Ser Ser
1 5

<210> 122
<211> 3
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 122
Asp Ser Ser
1

<210> 123
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 123
Ile Pro Asp Ser Ser
1 5

<210> 124
<211> 4
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 124
Pro Asp Ser Ser
1

<210> 125
<211> 187
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 125
Met His His His His His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala
20 25 30

Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly
35 40 45

Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu
65 70 75 80

Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro
85 90 95

Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val
100 105 110

029334

Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys
115 120 125

Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro
130 135 140

Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala
145 150 155 160

Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly
165 170 175

Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
180 185

<210> 126

<211> 187

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 126

Met His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
1 5 10 15

Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala
20 25 30

His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln
35 40 45

Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile
50 55 60

Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp
65 70 75 80

Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe
85 90 95

Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala
100 105 110

His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp
115 120 125

Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro
130 135 140

Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp
145 150 155 160

Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg
165 170 175

Ser Pro Ser Tyr Ala His His His His His
180 185

<210> 127

<211> 188

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 127

Met His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
1 5 10 15

Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala
20 25 30

His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln
35 40 45

Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile
50 55 60

Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp
65 70 75 80

Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe
85 90 95

Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala
100 105 110

His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp
115 120 125

Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro
130 135 140

Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp
145 150 155 160

Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg
165 170 175

Ser Pro Ser Tyr Ala Ser His His His His His His
180 185

<210> 128

<211> 186

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 128

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

<210> 129

<211> 184

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 129

Met His His His His His His Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly
1 5 10 15Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr
20 25 30Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala
35 40 45

029334

Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly
50 55 60

Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg
65 70 75 80

Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys
85 90 95

Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser
100 105 110

Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His
115 120 125

Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly
130 135 140

Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro
145 150 155 160

Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln
165 170 175

Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
180

<210> 130

<211> 186

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 130

Met His His His His His His Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln
1 5 10 15

Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln
20 25 30

Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly
35 40 45

Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys
65 70 75 80

Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu
85 90 95

Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

029334

Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser
115 120 125

Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu
130 135 140

Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro
145 150 155 160

Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro
165 170 175

Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
180 185

<210> 131

<211> 181

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 131

Met His His His His His His Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
1 5 10 15

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His
100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val
145 150 155 160

029334

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser
165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser
180

<210> 132

<211> 293

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 132

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
115 120 125

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
130 135 140

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
145 150 155 160

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
165 170 175

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
180 185 190

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
195 200 205

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His
210 215 220

029334

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
225 230 235 240

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
245 250 255

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val
260 265 270

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser
275 280 285

Pro Ser Tyr Ala Ser
290

<210> 133

<211> 299

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 133

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu
115 120 125

Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp
130 135 140

Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val
145 150 155 160

029334

Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala
165 170 175
Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe
180 185 190
Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp
195 200 205
Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn
210 215 220
Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn
225 230 235 240
Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu
245 250 255
Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu
260 265 270
Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val
275 280 285
Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
290 295

<210> 134

<211> 299

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 134

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

029334

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu
115 120 125

Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala
130 135 140

Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly
145 150 155 160

Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu
165 170 175

Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu
180 185 190

Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro
195 200 205

Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val
210 215 220

Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys
225 230 235 240

Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro
245 250 255

Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala
260 265 270

Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly
275 280 285

Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
290 295

<210> 135
<211> 299
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 135
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

029334

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

<210> 136

<211> 299

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 136
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
 85 90 95
 Pro Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 100 105 110
 Ser His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
 115 120 125
 Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala
 130 135 140
 His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln
 145 150 155 160
 Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile
 165 170 175
 Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp
 180 185 190
 Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe
 195 200 205
 Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala
 210 215 220
 His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp
 225 230 235 240
 Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro
 245 250 255
 Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp
 260 265 270
 Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg
 275 280 285

Ser Pro Ser Tyr Ala His His His His His
 290 295

<210> 137

<211> 293

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 137

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
 85 90 95

Pro Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 100 105 110

Ser Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
 115 120 125

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
 130 135 140

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
 145 150 155 160

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
 165 170 175

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
 180 185 190

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
 195 200 205

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His
 210 215 220

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
225 230 235 240

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
245 250 255

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val
260 265 270

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser
275 280 285

Pro Ser Tyr Ala Ser
290

<210> 138

<211> 293

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 138

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
115 120 125

Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala
130 135 140

His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln
145 150 155 160

Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile
165 170 175

029334

Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp
180 185 190
Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe
195 200 205
Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala
210 215 220
His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp
225 230 235 240
Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro
245 250 255
Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp
260 265 270
Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg
275 280 285
Ser Pro Ser Tyr Ala
290

<210> 139

<211> 299

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 139

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu
 115 120 125
 Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala
 130 135 140
 Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly
 145 150 155 160
 Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu
 165 170 175
 Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu
 180 185 190
 Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro
 195 200 205
 Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val
 210 215 220
 Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys
 225 230 235 240
 Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro
 245 250 255
 Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala
 260 265 270
 Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly
 275 280 285
 Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
 290 295
 <210> 140
 <211> 283
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид
 <400> 140
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

029334

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Gly Gly
 85 90 95
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu
 100 105 110
 Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala
 115 120 125
 Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly
 130 135 140
 Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu
 145 150 155 160
 Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu
 165 170 175
 Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro
 180 185 190
 Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val
 195 200 205
 Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys
 210 215 220
 Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro
 225 230 235 240
 Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala
 245 250 255
 Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly
 260 265 270
 Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
 275 280
 <210> 141
 <211> 279
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид
 <400> 141
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

029334

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

<210> 142

<211> 274

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 142

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

Ala Ser

<210> 143

<211> 288

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 143

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

Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro
225 230 235 240

Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro
245 250 255

Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro
260 265 270

Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
275 280 285

<210> 144

<211> 284

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 144

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile His His
85 90 95

His His His His Gly Ser Gly Ser Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu
100 105 110

Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp
115 120 125

Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val
130 135 140

Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala
145 150 155 160

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

Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp
180 185 190

029334

Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn
195 200 205

Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn
210 215 220

Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu
225 230 235 240

Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu
245 250 255

Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val
260 265 270

Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
275 280

<210> 145

<211> 280

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 145

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile His His
85 90 95

His His His His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly
100 105 110

Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr
115 120 125

Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala
130 135 140

029334

Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly
 145 150 155 160
 Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg
 165 170 175
 Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys
 180 185 190
 Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser
 195 200 205
 Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His
 210 215 220
 Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly
 225 230 235 240
 Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro
 245 250 255
 Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln
 260 265 270
 Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
 275 280

<210> 146

<211> 284

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 146

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
 85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu
 100 105 110

029334

Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp
 115 120 125
 Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val
 130 135 140
 Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala
 145 150 155 160
 Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe
 165 170 175
 Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp
 180 185 190
 Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn
 195 200 205
 Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn
 210 215 220
 Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu
 225 230 235 240
 Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu
 245 250 255
 Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val
 260 265 270
 Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
 275 280
 <210> 147
 <211> 292
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид
 <400> 147
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

029334

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

<210> 148

<211> 287

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 148

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

029334

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

<210> 149

<211> 289

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 149

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

Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp
260 265 270

Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
275 280 285

Ser

<210> 150

<211> 289

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 150

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Pro Ala
85 90 95

Ser Pro Ala Ser Pro Ala Ser Pro Ala Ser Pro Ala Ser Pro Ile Pro
100 105 110

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr
115 120 125

Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg
130 135 140

Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu
145 150 155 160

Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val
165 170 175

Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly
180 185 190

Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu
195 200 205

029334

Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu
 210 215 220
 His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly
 225 230 235 240
 Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu
 245 250 255
 Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp
 260 265 270
 Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
 275 280 285

Ser

<210> 151

<211> 289

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 151

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Gly Ser
 85 90 95

Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro Ile Pro
 100 105 110

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr
 115 120 125

Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg
 130 135 140

029334

Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu
145 150 155 160

Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val
165 170 175

Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly
180 185 190

Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu
195 200 205

Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu
210 215 220

His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly
225 230 235 240

Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu
245 250 255

Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp
260 265 270

Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
275 280 285

Ser

<210> 152
<211> 288
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 152
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Gly Ser
85 90 95

029334

Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Pro Ile Pro Asp
100 105 110

Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu
115 120 125

Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu
130 135 140

Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu
145 150 155 160

Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys
165 170 175

Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser
180 185 190

Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu
195 200 205

Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His
210 215 220

Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro
225 230 235 240

Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro
245 250 255

Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro
260 265 270

Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
275 280 285

<210> 153
<211> 282
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 153
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

029334

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Gly Gly
85 90 95

Ser Glu Gly Gly Ser Glu Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln
100 105 110

Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln
115 120 125

Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly
130 135 140

Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys
145 150 155 160

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

Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu
180 185 190

Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
195 200 205

Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser
210 215 220

Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu
225 230 235 240

Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro
245 250 255

Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro
260 265 270

Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
275 280

<210> 154

<211> 281

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 154

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

029334

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

<210> 155

<211> 288

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 155

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

Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro
260 265 270

Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
275 280 285

<210> 156

<211> 284

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 156

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Gly Gly Ser Gly Ser Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu
100 105 110

Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp
115 120 125

Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val
130 135 140

Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala
145 150 155 160

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

Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp
180 185 190

Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn
195 200 205

Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn
210 215 220

029334

Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu
225 230 235 240

Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu
245 250 255

Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val
260 265 270

Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
275 280

<210> 157

<211> 279

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 157

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly
100 105 110

Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu
115 120 125

Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp
130 135 140

Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val
145 150 155 160

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

Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser
 180 185 190
 Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu
 195 200 205
 Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg
 210 215 220
 Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu
 225 230 235 240
 Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro
 245 250 255
 Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly
 260 265 270
 Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
 275

<210> 158

<211> 293

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 158

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
 85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 100 105 110

Ser Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
 115 120 125

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
 130 135 140

029334

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
145 150 155 160

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
165 170 175

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
180 185 190

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
195 200 205

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His
210 215 220

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
225 230 235 240

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
245 250 255

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val
260 265 270

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser
275 280 285

Pro Ser Tyr Ala Ser
290

<210> 159

<211> 289

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 159

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

029334

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His Gly Ser Gly Ser Pro Ile Pro
100 105 110

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr
115 120 125

Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg
130 135 140

Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu
145 150 155 160

Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val
165 170 175

Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly
180 185 190

Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu
195 200 205

Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu
210 215 220

His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly
225 230 235 240

Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu
245 250 255

Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp
260 265 270

Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
275 280 285

Ser

<210> 160
<211> 285
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 160
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

029334

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

<210> 161

<211> 289

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 161

```

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1      5      10      15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
      20      25      30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
      35      40      45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
      50      55      60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65      70      75      80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
      85      90      95

Pro Ser Gln Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Pro Ile Pro
      100      105      110

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr
      115      120      125

Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg
130      135      140

Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu
145      150      155      160

Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val
      165      170      175

Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly
      180      185      190

Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu
195      200      205

Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu
210      215      220

His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly
225      230      235      240

Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu
      245      250      255

Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp
260      265      270

```

Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
 275 280 285

Ser

<210> 162

<211> 297

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 162

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
 85 90 95

Pro Ser Gln Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Ser Gly
 100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe
 115 120 125

Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln
 130 135 140

Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala
 145 150 155 160

Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro
 165 170 175

Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln
 180 185 190

Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala
 195 200 205

Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln
 210 215 220

029334

Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro
225 230 235 240

His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro
245 250 255

Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln
260 265 270

Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser
275 280 285

Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
290 295

<210> 163

<211> 292

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 163

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ser
100 105 110

Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg
115 120 125

Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu
130 135 140

Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro
145 150 155 160

Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile
 165 170 175
 Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala
 180 185 190
 Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu
 195 200 205
 Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly
 210 215 220
 Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala
 225 230 235 240
 Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala
 245 250 255
 Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly
 260 265 270
 Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro
 275 280 285
 Ser Tyr Ala Ser
 290

<210> 164

<211> 294

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 164

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
 85 90 95

Pro Ser Gln Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly
 100 105 110

029334

Ser Glu Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
115 120 125

Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala
130 135 140

His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln
145 150 155 160

Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile
165 170 175

Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp
180 185 190

Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe
195 200 205

Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala
210 215 220

His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp
225 230 235 240

Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro
245 250 255

Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp
260 265 270

Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg
275 280 285

Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
290

<210> 165

<211> 294

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 165

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

029334

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Pro Ala Ser Pro Ala Ser Pro Ala Ser Pro Ala Ser Pro
100 105 110

Ala Ser Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
115 120 125

Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala
130 135 140

His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln
145 150 155 160

Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile
165 170 175

Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp
180 185 190

Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe
195 200 205

Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala
210 215 220

His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp
225 230 235 240

Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro
245 250 255

Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp
260 265 270

Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg
275 280 285

Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
290

<210> 166

<211> 294

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

029334

<400> 166
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30
Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45
Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60
Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80
Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95
Pro Ser Gln Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly
100 105 110
Ser Pro Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
115 120 125
Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala
130 135 140
His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln
145 150 155 160
Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile
165 170 175
Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp
180 185 190
Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe
195 200 205
Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala
210 215 220
His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp
225 230 235 240
Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro
245 250 255
Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp
260 265 270
Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg
275 280 285

Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
290

<210> 167

<211> 293

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 167

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
115 120 125

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
130 135 140

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
145 150 155 160

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
165 170 175

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
180 185 190

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
195 200 205

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His
210 215 220

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
225 230 235 240

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
245 250 255

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val
260 265 270

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser
275 280 285

Pro Ser Tyr Ala Ser
290

<210> 168

<211> 287

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 168

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Gly Gly Ser Glu Gly Gly Ser Glu Pro Ile Pro Asp Ser
100 105 110

Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr
115 120 125

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

Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln
145 150 155 160

Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr
165 170 175

029334

Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu
180 185 190

His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp
195 200 205

Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu
210 215 220

Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala
225 230 235 240

Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro
245 250 255

Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu
260 265 270

Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
275 280 285

<210> 169
<211> 286
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 169
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Ser Thr Ser Thr Ser Thr Gly Pro Ile Pro Asp Ser Ser
100 105 110

Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr
115 120 125

029334

Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly
 130 135 140
 Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu
 145 150 155 160
 Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser
 165 170 175
 Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His
 180 185 190
 Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly
 195 200 205
 Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro
 210 215 220
 Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg
 225 230 235 240
 Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly
 245 250 255
 Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser
 260 265 270
 Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
 275 280 285

 <210> 170
 <211> 303
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

 <400> 170
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asp Asp Ser Tyr Tyr Ser Arg
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Ser Asp Leu Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Asp
 65 70 75 80
 Val Thr Asp Leu Ile Met His Glu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 85 90 95

029334

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

<210> 171

<211> 300

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 171

Met Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
1 5 10 15

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
20 25 30

029334

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

<210> 172

<211> 300

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 172

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

029334

Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
275 280 285

Ile Glu Lys Pro Ser Gln His His His His His His
290 295 300

<210> 173

<211> 294

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 173

Met Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
1 5 10 15

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His
100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser
165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Ser Gly Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val
195 200 205

Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu
210 215 220

Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser
225 230 235 240

Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile
245 250 255

Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val
260 265 270

Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
275 280 285

Ile Glu Lys Pro Ser Gln
290

<210> 174

<211> 489

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 174

Met His His His His His Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln
1 5 10 15

Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln
20 25 30

Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly
35 40 45

Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys
65 70 75 80

Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu
85 90 95

Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100 105 110

Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser
115 120 125

Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu
130 135 140

Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro
145 150 155 160

Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro
 165 170 175
 Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 180 185 190
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
 195 200 205
 Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser
 210 215 220
 Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
 225 230 235 240
 Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr
 245 250 255
 Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
 260 265 270
 Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
 275 280 285
 Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 290 295 300
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe
 305 310 315 320
 Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln
 325 330 335
 Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala
 340 345 350
 Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro
 355 360 365
 Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln
 370 375 380
 Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala
 385 390 395 400
 Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln
 405 410 415
 Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro
 420 425 430
 His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro
 435 440 445

Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln
450 455 460

Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser
465 470 475 480

Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser
485

<210> 175
<211> 24
<212> БЕЛОК
<213> неизвестно

<220>
<223> описание неизвестной последовательности:
пептид рецептора инсулина

<220>
<223> описание комбинированной ДНК/РНК молекулы: синтетический
пептид рецептора инсулина

<400> 175
Lys Thr Asp Ser Gln Ile Leu Lys Glu Leu Glu Glu Ser Ser Phe Arg
1 5 10 15

Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu His
20

<210> 176
<211> 897
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический
полинуклеотид

<400> 176	
atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa	120
accggtggta attctccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaccggg tgttgattat accattaccg tgtatgcagt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag cattaattat cgcaccgaaa ttgataaacc gagccagcat	300
catcatcacc atcatggtag cggtagcggg tcaggtagcg gttctggttc tggtagccat	360
ccgattccgg atagctctcc gctgctgcag tttggtgggc aggttcgtca gcgttatctg	420
tataccgatg atgcacagca gaccgaagca catctggaaa ttcgtgaaga tggcaccggt	480
ggtggtgcag cagatcagtc tccggaaagc ctgctgcagc tgaagcact gaagccaggt	540
gttattcaga ttctgggtgt taaaaccagc cgttttctgt gtcagcgccc ggatggtgca	600
ctgtatggta gcctgcattt tgatccggaa gcatgcagct ttcgtgaact gctgctggaa	660
gatggctata atgtgtatca gagcgaagca catgggtctgc cgctgcattt acctggtaat	720
aaatctccgc atcgtgatcc ggcaccgcgt ggtccggcac gtttcctgcc tctgcctggt	780

ctgcctccgg cactgccaga acctccgggt attctggcac cgcagcctcc ggatgttggt 840
agcagcgatc cgctgtctat ggttggtccg agccagggtc gtagcccagag ctatgca 897

<210> 177
<211> 897
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 177
atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
accggtggta attctccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
attagcggtc tgaacccggg tgttgattat accattaccg tgtatgcagt gtatggcagc 240
aaatattatt atccgattag cattaattat cgcaccgaaa ttgataaacc gagccagcat 300
catcatcacc atcatggtag cggtagcggg tcaggtagcg gttctggttc tggtagcccg 360
attccggata gctctccgct gctgcagttt ggtggtcagg ttcgtcagcg ttatctgtat 420
accgatgatg cacagcagac cgaagcacat ctggaaattc gtgaagatgg caccgttggt 480
ggtgcagcag atcagtctcc ggaagcctg ctgcagctga aagcactgaa gccagggtgtt 540
attcagattc tgggtgttaa aaccagccgt tttctgtgtc agcgtccgga tgggtcactg 600
tatggtagcc tgcattttga tccggaagca tgcagctttc gtgaactgct gctggaagat 660
ggctataatg tgtatcagag cgaagcacat ggtctgccgc tgcatttacc tggtaataaa 720
tctccgcatc gtgatccggc accgcgtggt ccggcacggt tcctgcctct gcctgggtctg 780
cctccggcac tgccagaacc tccgggtatt ctggcaccgc agcctccgga tgttggtagc 840
agcgatccgc tgtctatggt tgggtccgagc cagggtcgta gcccagagcta tgcaagc 897

<210> 178
<211> 897
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 178
atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
accggtggta attctccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
attagcggtc tgaacccggg tgttgattat accattaccg tgtatgcagt gtatggcagc 240
aaatattatt atccgattag cattaattat cgcaccgaaa ttgataaacc gagcgggtggt 300
agcggtagcg gttcaggtag cggttctggt tctggtagcc cgattccgga tagctctccg 360
ctgtgcagt ttggtggtca ggttcgtcag cgttatctgt ataccgatga tgcacagcag 420
accgaagcac atctggaaat tcgtgaagat ggcaccgttg gtggtgcagc agatcagtct 480

ccggaagcc tgctgcagct gaaagcactg aagccaggtg ttattcagat tctgggtgtt 540
 aaaaccagcc gttttctgtg tcagcgtccg gatggtgcac tgtatggtag cctgcatttt 600
 gatccggaag catgcagctt tcgtgaactg ctgctggaag atggctataa tgtgtatcag 660
 agcgaagcac atggtctgcc gctgcattta cctggttaata aatctccgca tctgtatccg 720
 gcaccgcgtg gtccggcacg tttcctgcct ctgcctggtc tgccctccggc actgccagaa 780
 cctccgggta ttctggcacc gcagcctccg gatgttggtg gcagcgatcc gctgtctatg 840
 gttggtccga gccagggtcg tagcccgagc tatgcaagcc atcatcatca ccatcat 897

<210> 179

<211> 897

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 179

atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
 ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
 accggtggtg attctccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
 attagcggtc tgaaaccggg tgttgattat accattaccg tgtatgcagt gtatggcagc 240
 aaatattatt atccgattag cattaattat cgcaccgaaa ttgataaacc gagcgggtggt 300
 agcggtagcg gttcaggtag cggttctggt tctggtagcc atccgattcc ggatagctct 360
 ccgctgctgc agtttggtgg tcaggttcgt cagcgttatc tgtataccga tcatgcacag 420
 cagaccgaag cacatctgga aattcgtgaa gatggcaccg ttggtggtgc agcagatcag 480
 tctccgaaa gcctgctgca gctgaaagca ctgaagccag gtgttattca gattctgggt 540
 gttaaaacca gccgttttct gtgtcagcgt ccggatggtg cactgtatgg tagcctgcat 600
 tttgatccgg aagcatgcag ctttctgtaa ctgctgctgg aagatggcta taatgtgtat 660
 cagagcgaag cacatggtct gccgctgcat ttacctggtg ataaatctcc gcatcgtgat 720
 ccggcaccgc gtggtccggc acgtttcctg cctctgcctg gtctgcctcc ggcaactgcca 780
 gaacctccgg gtattctggc accgcagcct ccggatggtg gtagcagcga tccgctgtct 840
 atggttggtc cgagccaggg tcgtagcccg agctatgcac atcatcatca ccatcat 897

<210> 180

<211> 900

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 180

atgccgattc cggatagctc tccgctgctg cagtttggtg gtcagggttcg tcagcgttat 60
 ctgtataccg atgatgcaca gcagaccgaa gcacatctgg aaattcgtga agatggcacc 120
 gttggtggtg cagcagatca gtctccgaa agcctgctgc agctgaaagc actgaaaccg 180

gggtgttattc agattctggg tgtaaaacc agccgttttc tgtgtcagcg tccggatggg	240
gcactgtatg gtagcctgca ttttgatccg gaagcatgca gctttcgtga actgctgctg	300
gaagatggct ataattgtga tcagagcgaa gcacatgggc tgccgctgca tctgcctggg	360
aataaatctc cgcacgtga tccggcaccg cgtgggtccg cacgtttcct gccgctgcct	420
ggctctgctc cggcactgcc agaacctccg ggtattctgg caccgagcc tccggatggt	480
ggtagcagcg atccgctgtc tatggttggg ccgagccagg gtcgtagccc gagctatgca	540
agcggtggtg gcggtagcgg ttctggtagc ggttcagggt ctggttctgg tgtttctgat	600
gttccgctg atctggaagt tgttcagca accccgacca gcctgctgat tagctggcat	660
agctattatg aacagaatag ctattatcgc attacatatg gtgaaaccgg tggtaattct	720
ccggttcagg aatttaccgt tccgtatagc cagaccaccg caaccattag cggctgaag	780
cctggtgtgg attataccat taccgtgtat gcagtttatg gcagcaaata ttattatccg	840
attagcatta attatcgac cgaaattgat aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	900

<210> 181

<211> 912

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 181

atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggaagatga tagctattat agccgctatt atcgattac ctatggtgaa	120
accggtggtg attctccggt tcaggaatgt accgttccga gcgatctgta taccgcaacc	180
attagcggtc tgaacccggg tgttgactat accattaccg tttatgccgt tacctatgac	240
gttaccgatc tgattatgca tgaaccgatc agcatataatt atcgaccgga gattgataaa	300
ccgagcggtg gtagcggtag cggttctggg agcgggtcag gttcaggtag cccgattccg	360
gatagtcttc cgctgctgca gtttgggtgg cagggttcgtc agcgttatct gtatactgat	420
gatgcacagc agaccgaagc acatctggaa attcgtgaag atggcaccgt tgggtgtgca	480
gcagatcagt ctccggaag cctgctgcag ctgaaagcac tgaaacctgg tgtattcag	540
attctgggtg ttaaaaccag ccgttttctg tgtcagcgtc cggatgggtg actgtatggt	600
agcctgcatt ttgatccgga agcatgcagc tttcgtgaac tgctgctgga agatggctat	660
aatgtgtatc agagcgaagc acatggtctg ccgctgcac tgccgtgtaa taaatctccg	720
catcgtgatc cggcaccgcg tgggtccgga cgttttctgc cgctgcctgg tctgcctccg	780
gcactgcctg aaccgcctgg tattctggca ccgcagcctc cggatgttgg tagcagcgat	840
ccgctgtcta tgggtgtggt gagccagggt cgtagcccga gctatgcaag ccatcatcat	900
catcaccatt ga	912

<210> 182

<211> 555

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 182

atgcatcatc atcatcacca tgatagctct ccgctgctgc agtttggtgg tcaggttcgt	60
cagcgttatac tgataaccga tgatgcacag cagaccgaag cacatctgga aattcgtgaa	120
gatggcaccg ttggtggtgc agcagatcag tctccgaaa gccctgctga gctgaaagca	180
ctgaaaccgg gtgttattca gattctgggt gttaaaacca gccgttttct gtgtcagcgt	240
ccggatgggtg cactgtatgg tagcctgcat ttgatccgg aagcatgcag ctttcgtgaa	300
ctgctgctgg aagatggcta taatgtgtat cagagcgaag cacatggcct gccgctgcat	360
ctgcctggta ataaatctcc gcacgtgat ccggcaccgc gtggtccggc acgttttctg	420
ccgctgcctg gtctgcctcc ggactgcct gaaccgcctg gtattctggc accgcagcct	480
ccggatgttg gtagcagcga tccgctgtct atggttggtc cgagccaggg tcgtagcccg	540
agctatgcaa gctga	555

<210> 183

<211> 1470

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 183

atgcatcacc accatcatca tattccggat agcagtcgc tgctgcagtt tgggtggtcag	60
gttcgtcagc gttatctgta taccgatgat gcacagcaga ccgaagccca tctggaatt	120
cgtgaagatg gcaccgttg ttggtgcagca gatcagagtc cggaaagcct gctgcagctg	180
aaagcactga aaccgggtgt tattcagatt ctgggtgtta aaaccagccg ttttctgtgt	240
cagcgtccgg atggtgcact gtatggtagc ctgcattttg atccggaagc atgtagcttt	300
cgtgaactgc tgctggaaga tgggtataat gtttatcaga gcgaagcaca tggctgccc	360
ctgcactctgc ctggtataaa aagtccgcat cgtgatccgg caccgcgtgg tccggcacgt	420
tttctgccgc tgctgtgtct gcctccggca ctgcctgaac cgctgtgtat tctggcaccg	480
cagcctccgg atgttgtag cagcgatccg ctgagcatgg ttggtccgag ccagggtcgt	540
agcccagact atgcaagcgg tagcgggtca ggtagcggta gtggtagcgg cagcggtagc	600
gttagtgatg ttccgcgtga tctggaagtt gttgcagcaa ccccgaccag cctgctgatt	660
agctggcata gctattatga acagaatagc tattatcgca ttacctatgg tgaaaccgggt	720
ggtaaatagtc cgggtcagga atttaccgtt ccgtatagcc agaccaccgc aaccattagc	780
ggctctgaaac ctggtgttga ttataccatt accgtgtatg cagtgtatgg cagcaaatat	840
tattatccga ttagcatcaa ttatcgacc gaaattgata aaccgagcgg tggtagcgggt	900
tctgggtcag gttcaggtag tggttctggt agtccggata gctcacctct gctgcagttt	960
ggtggccagg tgcgccagc ctatctgtac acagatgatg cccagcagac agaagcccat	1020
ctggaaatcc gcgaagatgg tacagtgggt ggcgctgccg atcagtcacc ggaatcactg	1080

ctgcagctga aagccctgaa acctggcgtg atccagatcc tgggcgtgaa aacctcacgc 1140
 tttctgtgcc agcgtcctga tggcgctctg tatggctcac tgcattttga tcctgaagcc 1200
 tgctcatttc gcgaactgct gctggaagat ggctataacg tgtatcagtc tgaagcccat 1260
 ggcttacctc tgcatctgcc aggcaacaaa tcacctcatc gtgatcctgc ccctcgcggt 1320
 cctgctcgct ttctgccact gccaggcctg cctccagccc tgccagaacc tccaggcatc 1380
 ctggcacctc agccacctga tgtgggttca agtgatccgc tgtcaatggt gggtccgtca 1440
 cagggtcgta gtccgtctta tgccagctga 1470

<210> 184

<211> 882

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 184

atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
 ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
 accggtggta attctccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
 attagcggtc tgaaacccggg tgttgattat accattaccg tgtatgcagt gtatggcagc 240
 aatatattat atccgattag cattaattat cgcaccgaaa ttgaaaaacc gagccagggt 300
 agcggtagcg gttcaggtag cggttctggt tctggtagcc cgattccgga tagctctccg 360
 ctgctgcagt ttggtggtca ggttcgtcag cgttatctgt ataccgatga tgcacagcag 420
 accgaagcac atctggaat tcgtgaagat ggcaccgttg gtggtgcagc agatcagtct 480
 ccggaagacc tgctgcagct gaaagcactg aagccagggtg ttattcagat tctgggtggt 540
 aaaaccagcc gttttctgtg tcagcgtccg gatggtgcac tgtatggtag cctgcatttt 600
 gatccggaag catgcagctt tcgtgaactg ctgctggaag atggctataa tgtgtatcag 660
 agcgaagcac atggtctgcc gctgcattta cctggtaata aatctccgca tcgtgatccg 720
 gcaccgcgtg gtccggcacg tttcctgcct ctgcctggtc tgcctccggc actgccagaa 780
 cctccgggta ttctggcacc gcagcctccg gatgttggtg gcagcgatcc gctgtctatg 840
 gttggtccga gccagggtcg tagcccagc tatgcaagct ga 882

<210> 185

<211> 852

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 185

atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
 ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
 accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180

attagcggtc tgaaccggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcggtggttag cggtagcggg	300
tcaggtagcc cgattccgga tagcagtcg ctgctgcagt ttggtgggtca ggttcgtcag	360
cgttatctgt ataccgatga tgcacagcag accgaagcac atctggaaat tcgtgaagat	420
ggcaccgttg gtggtgcagc agatcagagt ccggaaagcc tgctgcagct gaaagcactg	480
aaacctggtg ttattcagat tctgggtgtt aaaaccagcc gttttctgtg tcagcgtccg	540
gatggtgcac tgtatggttag cctgcatttt gatccggaag catgtagctt tcgtgaactg	600
ctgctggaag atggttataa tgtttatcag agcgaagctc atggtctgcc gctgcatctg	660
cctggttaata aaagtccgca tcgtgatccg gcaccgcgtg gtccggcacg ttttctgcct	720
ctgcctggtt tacctccggc actgcctgaa ccgcctggta ttctggcacc gcagcctccg	780
gatgttggtg gcagcgatcc gctgagcatg gttggtccga gccagggtcg tagcccagac	840
tatgaagct ga	852

<210> 186

<211> 840

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 186

atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaccggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcggtggttag cggtagcccc	300
attccggata gcagtccgct gctgcagttt ggtgggtcagg ttcgtcagcg ttatctgtat	360
accgatgatg cacagcagac cgaagcacat ctggaaattc gtgaagatgg caccgttggt	420
ggtgcagcag atcagagtcc ggaaagcctg ctgcagctga aagcactgaa acctggtgtt	480
attcagattc tgggtgttaa aaccagccgt tttctgtgtc agcgtccgga tgggtgactg	540
tatggttagcc tgcattttga tccggaagca ttagctttc gtgaactgct gctggaagat	600
ggttataatg tttatcagag cgaagctcat ggtctgccgc tgcatctgcc tggtataaaa	660
agtccgcacg gtgatccggc accgcgtggt ccggcacggt ttctgcctct gcctggttta	720
cctccggcac tgcctgaacc gcctggtatt ctggcacgcg agcctccgga tgttggttagc	780
agcgatccgc tgagcatggt tgggtccgagc cagggtcgta gcccgagcta tgcaagctga	840

<210> 187

<211> 825

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический

полинуклеотид

<400> 187
 atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
 ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
 accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
 attagcggtc tgaaacccggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc 240
 aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcccgattcc ggatagcagt 300
 ccgctgctgc agtttggtgg tcaggttcgt cagcgttatac tgtataccga tgatgcacag 360
 cagaccgaag cacatctgga aattcgtgaa gatggcaccg ttggtggtgc agcagatcag 420
 agtccggaag gcctgctgca gctgaaagca ctgaaacctg gtgttattca gattctgggt 480
 gttaaaacca gccgttttct gtgtcagcgt ccggatgggtg cactgtatgg tagcctgcat 540
 tttgatccgg aagcatgtat ctttcgtgaa ctgctgctgg aagatgggta taatgtttat 600
 cagagcgaag ctcatggtct gccgctgcat ctgcctggta ataaaagtcc gcatcgtgat 660
 ccggcaccgc gtgggtccggc acgttttctg cctctgcctg gtttacctcc ggactgcct 720
 gaaccgcctg gtattctggc accgcagcct ccggatgttg gtagcagcga tccgctgagc 780
 atggttggtc cgagccaggg tcgtagcccg agctatgcaa gctga 825

<210> 188

<211> 867

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 188
 atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
 ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
 accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
 attagcggtc tgaaacccggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc 240
 aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tccatcacca ccatcatcat 300
 ggtagcggta gcggttcagg tagcccgatt ccggatagca gtccgctgct gcagtttggt 360
 ggtcagggttc gtcagcggtta tctgtatacc gatgatgcac agcagaccga agcacatctg 420
 gaaattcgtg aagatggcac cgttggtggt gcagcagatc agagtccgga aagcctgctg 480
 cagctgaaag cactgaaacc tgggtgttatt cagattctgg gtgttaaac cagccgtttt 540
 ctgtgtcagc gtccggatgg tgcactgtat ggtagcctgc attttgatcc ggaagcatgt 600
 agctttcgtg aactgctgct ggaagatggt tataatgttt atcagagcga agctcatggt 660
 ctgccgctgc atctgcctgg taataaaagt ccgcatcgtg atccggcacc gcgtgggtccg 720
 gcacgttttc tgctctgcc tggtttacct ccggcactgc ctgaaccgcc tgggtattctg 780
 gcaccgcagc ctccggatgt tggtagcagc gatccgctga gcatgggttg tccgagccag 840
 ggtcgtagcc cgagctatgc aagctga 867

<210> 189
 <211> 855
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 189
 atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
 ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
 accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
 attagcggtc tgaaacccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc 240
 aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tccatcacca ccatcatcat 300
 ggtagcggta gcccgattcc ggatagcagt ccgctgctgc agtttgggtg tcaggttcgt 360
 cagcgttattc tgtataccga tgatgcacag cagaccgaag cacatctgga aattcgtgaa 420
 gatggcaccg ttggtggtgc agcagatcag agtccggaaa gcctgctgca gctgaaagca 480
 ctgaaacctg gtgttattca gattctgggt gtaaaacca gccgttttct gtgtcagcgt 540
 ccggatgggt cactgtatgg tagcctgcat tttgatccgg aagcatgtag ctttcgtgaa 600
 ctgctgctgg aagatggta taatgtttat cagagcgaag ctcatggtct gccgctgcat 660
 ctgcctggta ataaaagtcc gcacgtgat ccggcaccgc gtggtccggc acgttttctg 720
 cctctgcctg gtttacctcc ggcactgcct gaaccgcctg gtattctggc accgcagcct 780
 ccggatggtg gtagcagcga tccgctgagc atggttggtc cgagccaggg tcgtagcccc 840
 agctatgcaa gctga 855

<210> 190
 <211> 843
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 190
 atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
 ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
 accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
 attagcggtc tgaaacccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc 240
 aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tccatcacca ccatcatcat 300
 ccgattccgg atagcagtcc gctgctgagc tttggtgggt aggttcgtca gcgttatctg 360
 tataccgatg atgcacagca gaccgaagca catctggaaa ttcgtgaaga tggcaccggt 420
 ggtggtgcag cagatcagag tccggaaagc ctgctgcagc tgaaagcact gaaacctggt 480
 gttattcaga ttctgggtgt taaaaccagc cgttttctgt gtcagcgtcc ggatggtgca 540
 ctgtatggta gcctgcattt tgatccggaa gcatgtagct ttcgtgaact gctgctggaa 600

gatggttata atgtttatca gagcgaagct catggtctgc cgctgcatct gcctggtaat	660
aaaagtcgcg atcgtgatcc ggcaccgcgt ggtccggcac gttttctgcc tctgcctggt	720
ttacctccgg cactgcctga accgcctggt attctggcac cgcagcctcc ggatgttggt	780
agcagcgatc cgctgagcat ggttggtccg agccagggtc gtagcccgag ctatgcaagc	840
tga	843

<210> 191

<211> 855

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 191

atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcattac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaagatga agatgaggac	300
gaagatgagg atccgattcc gtagtagcagt ccgctgctgc agtttggtgg tcaggttcgt	360
cagcgttattc tgataaccga tgatgcacag cagaccgaag cacatctgga aattcgtgaa	420
gatggcaccg ttggtggtgc agcagatcag agtccggaaa gcctgctgca gctgaaagca	480
ctgaaacctg gtgttattca gattctgggt gttaaaacca gccgttttct gtgtcagcgt	540
ccggatgggt cactgtatgg tagcctgcat tttgatccgg aagcatgtag ctttcgtgaa	600
ctgctgctgg aagatgggta taatgtttat cagagcgaag ctcatggtct gccgctgcat	660
ctgcctggta ataaaagtcc gcatcgtgat ccggcaccgc gtggtccggc acgttttctg	720
cctctgcctg gtttacctcc ggcactgcct gaaccgcctg gtattctggc accgcagcct	780
ccggatggtg gtagcagcga tccgctgagc atggttggtc cgagccaggg tcgtagccccg	840
agctatgcaa gctga	855

<210> 192

<211> 879

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 192

atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcattac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaagatga agatgaggac	300

gaagatgagg atggtagcgg tagcgggttca ggtagcccgga ttccggatag cagtccgctg	360
ctgcagtttg gtggtcagggt tcgtcagcgt tatctgtata ccgatgatgc acagcagacc	420
gaagcacatc tggaattcg tgaagatggc accgttggtg gtgcagcaga tcagagtccg	480
gaaagcctgc tcgagctgaa agcactgaaa cctggtgtta ttcagattct ggggtgttaa	540
accagccgtt ttctgtgtca gcgtccggat ggtgcactgt atggtagcct gcattttgat	600
ccggaagcat gtagctttcg tgaactgtg ctggaagatg gttataatgt ttatcagagc	660
gaagctcatg gtctgccgt gcactgcct ggtaataaaa gtccgcatcg tgatccggca	720
ccgcgtggtc cggcacgtt tctgcctctg cctggtttac ctccggcact gcctgaaccg	780
cctggtattc tggcaccgca gcctccggat gttggtagca gcgatccgct gagcatgggt	840
ggtccgagcc agggtcgtag cccgagctat gcaagctga	879

<210> 193

<211> 864

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 193

atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacccggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcggtagcgc agcagcagca	300
gccgtgcag cagccggtag cccgattccg gatagcagtc cgctgctgca gtttggtggt	360
caggttcgct agcgttatct gtataccgat gatgcacagc agaccgaagc acatctggaa	420
attctgtaag atggcaccgt tgggtggtgca gcagatcaga gtccggaaaag cctgctgcag	480
ctgaaagcac tgaaacctgg tgttattcag attctgggtg ttaaaaccag ccgttttctg	540
tgtagcgtgc cggatggtgc actgtatggt agcctgcatt ttgatccgga agcatgtagc	600
tttcgtgaac tgctgctgga agatggttat aatgtttatc agagcgaagc tcatggtctg	660
ccgctgcac tcctggtgaa taaaagtccg catcgtgatc cggcaccgcg tgggtccggca	720
cgttttctgc ctctgcctgg tttacctccg gcactgcctg aaccgcctgg tattctggca	780
ccgcagcctc cggatgttgg tagcagcgat ccgctgagca tggttggtcc gagccagggt	840
cgtagcccgga gctatgcaag ctga	864

<210> 194

<211> 870

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 194

```

atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa      120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc      180
attagcggtc tgaaacccggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc      240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcggtagtga aggtagcgaa      300
ggttcagaag gttctgaagg cagcgaaccg attccggata gcagtccgct gctgcagttt      360
ggtggtcagg ttcgtcagcg ttatctgtat accgatgatg cacagcagac cgaagcacat      420
ctggaaattc gtgaagatgg caccgttggt ggtgcagcag atcagagtcc ggaaagcctg      480
ctgcagctga aagcactgaa acctggtgtt attcagattc tgggtgttaa aaccagccgt      540
tttctgtgtc agcgtccgga tgggtcactg tatggtagcc tgcattttga tccggaagca      600
tgtagctttc gtgaactgct gctggaagat ggttataatg tttatcagag cgaagctcat      660
ggtctgccgc tgcattctgc tggttaataa agtccgcacg gtgatccggc accgcgtggt      720
ccggcacggt ttctgcctct gcctggttta cctccggcac tgcctgaacc gcctggtatt      780
ctggcaccgc agcctccgga tgttggtagc agcgtatccg tgagcatggt tgggtccgagc      840
cagggtcgta gcccagagcta tgcaagctga      870

```

<210> 195

<211> 870

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 195

```

atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa      120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc      180
attagcggtc tgaaacccggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc      240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tccctgcaag tccggcatca      300
ccggcaagtc cggctagtcc ggcaagcccg attccggata gcagtccgct gctgcagttt      360
ggtggtcagg ttcgtcagcg ttatctgtat accgatgatg cacagcagac cgaagcacat      420
ctggaaattc gtgaagatgg caccgttggt ggtgcagcag atcagagtcc ggaaagcctg      480
ctgcagctga aagcactgaa acctggtgtt attcagattc tgggtgttaa aaccagccgt      540
tttctgtgtc agcgtccgga tgggtcactg tatggtagcc tgcattttga tccggaagca      600
tgtagctttc gtgaactgct gctggaagat ggttataatg tttatcagag cgaagctcat      660
ggtctgccgc tgcattctgc tggttaataa agtccgcacg gtgatccggc accgcgtggt      720
ccggcacggt ttctgcctct gcctggttta cctccggcac tgcctgaacc gcctggtatt      780
ctggcaccgc agcctccgga tgttggtagc agcgtatccg tgagcatggt tgggtccgagc      840
cagggtcgta gcccagagcta tgcaagctga      870

```

<210> 196
 <211> 870
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 196
 atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
 ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
 accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
 attagcggtc tgaaacccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc 240
 aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcggtagtcc gggttcaccg 300
 ggtagccctg gttctccggg tagtcctccg attccggata gcagtccgct gctgcagttt 360
 ggtggtcagg ttcgtcagcg ttatctgtat accgatgatg cacagcagac cgaagcacat 420
 ctggaaattc gtgaagatgg caccgttggt ggtgcagcag atcagagtcc ggaaagcctg 480
 ctgcagctga aagcactgaa acctggtggt attcagattc tgggtgttaa aaccagccgt 540
 tttctgtgtc agcgtccgga tggtgcaactg tatggtagcc tgcattttga tccggaagca 600
 tgtagctttc gtgaactgct gctggaagat ggttataatg tttatcagag cgaagctcat 660
 ggtctgccgc tgcactgtcc tggttaataaa agtccgcac gtgatccggc accgcgtggt 720
 ccggcacggt ttctgcctct gcctggttta cctccggcac tgcctgaacc gcctggtatt 780
 ctggcaccgc agcctccgga tggtggtagc agcgatccgc tgagcatggt tgggtccgagc 840
 cagggtcgtg gcccagagcta tgcaagctga 870

<210> 197
 <211> 867
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 197
 atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
 ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
 accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
 attagcggtc tgaaacccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc 240
 aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcggtagcac cgttgcagca 300
 ccgagcaccg ttgccgtcc gtcaccgatt ccggatagca gtccgctgct gcagtttggt 360
 ggtcaggttc gtcagcgta tctgtatacc gatgatgcac agcagaccga agcacatctg 420
 gaaattcgtg aagatggcac cgttggtggt gcagcagatc agagtccgga aagcctgctg 480
 cagctgaaag cactgaaacc tggtgttatt cagattctgg gtgttaaaac cagccgtttt 540
 ctgtgtcagc gtccggatgg tgactgtat ggtagcctgc attttgatcc ggaagcatgt 600
 agctttcgtg aactgctgct ggaagatggt tataatgttt atcagagcga agctcatggt 660

ctgccgctgc atctgcctgg taataaaagt ccgcatcgtg atccggcacc gcgtggtccg	720
gcacgttttc tgcctctgcc tggtttacct ccggcactgc ctgaaccgcc tggatttctg	780
gcaccgcagc ctccggatgt tggtagcagc gatccgctga gcatgggttg tccgagccag	840
ggtcgtagcc cgagctatgc aagctga	867

<210> 198

<211> 849

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 198

atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcct ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcggtggtag cgaaggtggt	300
agtgaaccga ttccgcatag cagtcgctg ctgcagtttg gtggtcaggt tcgtcagcgt	360
tatctgtata ccgatgatgc acagcagacc gaagcacatc tggaaattcg tgaagatggc	420
accgttgggt gtgcagcaga tcagagtccg gaaagcctgc tgcagctgaa agcactgaaa	480
cctggtgtta ttcagattct ggggtgttaa accagccggt ttctgtgtca gcgtccggat	540
ggtgactgt atggtagcct gcattttgat ccggaagcat gtagctttcg tgaactgctg	600
ctggaagatg gttataatgt ttatcagagc gaagctcatg gtctgccgct gcatctgcct	660
ggtaataaaa gtccgcatcg tgatccggca ccgctgggtc cggcacgttt tctgcctctg	720
cctggtttac ctccggcact gcctgaaccg cctggatttc tggcaccgca gcctccggat	780
gttggttagca gcgatccgct gagcatggtt ggtccgagcc agggctcgtag cccgagctat	840
gcaagctga	849

<210> 199

<211> 846

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 199

atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcct ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcagcaccag caccagtacc	300
ggtcggattc cggatagcag tccgctgctg cagtttggtg gtcaggttcg tcagcgttat	360

ctgtataccg atgatgcaca gcagaccgaa gcacatctgg aaattcgtga agatggcacc	420
gttggtggtg cagcagatca gaggccgaa agcctgctgc agctgaaagc actgaaacct	480
ggtgttattc agattctggg tgttaaaacc agccgttttc tgtgtcagcg tccggatggt	540
gcactgtatg gtagcctgca ttttgatccg gaagcatgta gctttcgtga actgctgctg	600
gaagatgggt ataattgtta tcagagcgaa gctcatggtc tgccgctgca tctgcctggg	660
aataaaagtc cgcacgtga tccggcaccg cgtgggtccg cacgttttct gcctctgcct	720
ggtttacctc cggcactgcc tgaaccgcct ggtattctgg caccgcagcc tccggatggt	780
ggtagcagcg atccgctgag catggttggt ccgagccagg gtcgtagccc gagctatgca	840
agctga	846

<210> 200

<211> 867

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 200

atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacccggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaaggt	300
ggtagcggta gcggttcagg tagcccgatt ccggatagca gtccgctgct gcagtttggt	360
ggtcaggttc gtcagcggtta tctgtatacc gatgatgcac agcagaccga agcacatctg	420
gaaattcgtg aagatggcac cgttggtggt gcagcagatc agagtccgga aagcctgctg	480
cagctgaaag cactgaaacc tgggtgttatt cagattctgg gtgttaaac cagccgtttt	540
ctgtgtcagc gtccggatgg tgcactgtat ggtagcctgc attttgatcc ggaagcatgt	600
agctttcgtg aactgctgct ggaagatggt tataatgttt atcagagcga agctcatggt	660
ctgccgctgc atctgcctgg taataaaagt ccgcatcgtg atccggcacc gcgtggtccg	720
gcacgttttc tgcctctgcc tggtttacct ccggcactgc ctgaaccgcc tggattctg	780
gcaccgcagc ctccggatgt tggtagcagc gatccgctga gcatgggttg tccgagccag	840
ggtcgtagcc cgagctatgc aagctga	867

<210> 201

<211> 855

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 201

atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60

ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaaggt	300
ggttcaggta gcccattcc ggatagcagt ccgctgctgc agtttgggtg tcaggttcgt	360
cagcgttattc tgtataccga tgatgcacag cagaccgaag cacatctgga aattcgtgaa	420
gatggcaccg ttggtggtgc agcagatcag agtccggaaa gcctgctgca gctgaaagca	480
ctgaaacctg gtgttattca gattctgggt gttaaaacca gccgttttct gtgtcagcgt	540
ccggatgggt cactgtatgg tagcctgcat tttgatccgg aagcatgtag ctttcgtgaa	600
ctgctgctgg aagatgggta taatgtttat cagagcgaag ctcatggtct gccgctgcat	660
ctgcctggta ataaaagtcc gcacgtgat ccggcaccgc gtggtccggc acgttttctg	720
cctctgcctg gtttacctcc ggcactgcct gaaccgcctg gtattctggc accgcagcct	780
ccggatggtg gtagcagcga tccgctgagc atggttggtc cgagccaggg tcgtagcccc	840
agctatgcaa gctga	855

<210> 202

<211> 840

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 202

atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagtgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaaccg	300
attccggata gcagtccgct gctgcagttt ggtggtcagg ttcgtcagcg ttatctgtat	360
accgatgatg cacagcagac cgaagcacat ctggaaattc gtgaagatgg caccgttggt	420
ggtgcagcag atcagagtcc ggaaagcctg ctgcagctga aagcactgaa acctggtgtt	480
attcagattc tgggtgttaa aaccagccgt tttctgtgtc agcgtccgga tgggtgactg	540
tatggtagcc tgcattttga tccggaagca tgtagctttc gtgaactgct gctggaagat	600
ggttataatg tttatcagag cgaagctcat ggtctgccgc tgcattctgc tggtataaaa	660
agtccgcacg gtgatccggc accgcgtgggt ccggcacggt tttgcctct gcctggttta	720
cctccggcac tgcctgaacc gcctggtatt ctggcaccgc agcctccgga tgttggttagc	780
agcgtatccg tgagcatggt tgggtccgagc cagggtcgta gcccgagcta tgcaagctga	840

<210> 203

<211> 882

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 203

atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa	120
accggtggtg atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaacat	300
caccaccatc atcatggtag cggtagcggg tcaggtagcc cgattccgga tagcagtcgg	360
ctgctgcagt ttggtggtca ggttcgtcag cgttatctgt ataccgatga tgcacagcag	420
accgaagcac atctggaaat tcgtgaagat ggcaccgttg gtggtgcagc agatcagagt	480
ccggaagacc tgctgcagct gaaagcactg aaacctggtg ttattcagat tctgggtggt	540
aaaaccagcc gttttctgtg tcagcgtccg gatggtgcac tgtatggtag cctgcatttt	600
gatccggaag catgtagctt tcgtgaactg ctgctggaag atggttataa tgtttatcag	660
agcgaagctc atggtctgcc gctgcatctg cctggaata aaagtccgca tcgtgatccg	720
gcaccgcgtg gtccggcacg ttttctgcct ctgcctggtt tacctccggc actgcctgaa	780
ccgcctggtg ttctggcacc gcagcctccg gatgttggtg gcagcgatcc gctgagcatg	840
gttggtccga gccagggtcg tagcccagc tatgcaagct ga	882

<210> 204

<211> 870

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 204

atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa	120
accggtggtg atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaacat	300
caccaccatc atcatggttc aggtagcccg attccggata gcagtcgct gctgcagttt	360
ggtggtcagg ttcgtcagcg ttatctgtat accgatgatg cacagcagac cgaagcacat	420
ctggaaattc gtgaagatgg caccgttggt ggtgcagcag atcagagtcc ggaaagcctg	480
ctgcagctga aagcactgaa acctggtggt attcagattc tgggtgttaa aaccagccgt	540
tttctgtgtc agcgtccgga tgggtgactg tatggtagcc tgcattttga tccggaagca	600
tgtagctttc gtgaactgct gctggaagat ggttataatg tttatcagag cgaagctcat	660
ggtctgccgc tgcatctgcc tggtataaaa agtccgcacg gtgatccggc accgcgtggt	720

ccggcacggtt ttctgcctct gcctgggttta cctccggcac tgcctgaacc gcctgggtatt	780
ctggcaccgc agcctccgga tggtgtagc agcgatccgc tgagcatggg tgggccgagc	840
cagggtcgta gcccagagcta tgcaagctga	870

<210> 205
 <211> 858
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 205	
atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcattac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaacat	300
caccaccatc atcatccgat tccggatagc agtccgctgc tgcagtttggtg tggtcagggtt	360
cgtcagcggtt atctgtatac cgatgatgca cagcagaccg aagcacatct ggaaattcgt	420
gaagatggca ccgttggtgg tgcagcagat cagagtcggtg aaagcctgct gcagctgaaa	480
gcactgaaac ctggtgttat tcagattctg ggtgttaaaa ccagccgttt tctgtgtcag	540
cgtccggatg gtgcactgta tggtagcctg catcttgatc cggagcatg tagctttcgt	600
gaactgctgc tggaagatgg ttataatgtt tatcagagcg aagctcatgg tctgccgctg	660
catctgcctg gtaataaaag tccgcatcgt gatccggcac cgcgtggtcc ggcacgtttt	720
ctgcctctgc ctggtttacc tccggcactg cctgaaccgc ctggtattct ggcaccgag	780
cctccggatg ttgtagcag cgatccgctg agcatgggtg gtccgagcca gggtcgtagc	840
ccgagctatg caagctga	858

<210> 206
 <211> 870
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 206	
atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcattac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaagaa	300
gatgaggacg aggacgaaga tgaggatccg attccggata gcagtccgct gctgcagttt	360
ggtggtcagg ttcgtcagcg ttatctgtat accgatgatg cacagcagac cgaagcacat	420

ctggaattc gtgaagatgg caccgttggt ggtgcagcag atcagagtcc ggaaagcctg	480
ctgcagctga aagcactgaa acctgggtgtt attcagattc tgggtgttaa aaccagccgt	540
tttctgtgtc agcgtccgga tgggtgactg tatggtagcc tgcattttga tccggaagca	600
tgtagctttc gtgaactgct gctggaagat ggttataatg tttatcagag cgaagctcat	660
ggtctgccgc tgcactctgc tggtaataaa agtccgcacg gtgatccggc accgcgtggt	720
ccggcacggt ttctgcctct gcctgggttta cctccggcac tgcctgaacc gcctggtatt	780
ctggcaccgc agcctccgga tgttggtagc agcgtaccgc tgagcatggt tggccgagc	840
cagggtcgtg gcccgagcta tgcaagctga	870

<210> 207

<211> 894

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 207

atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaccggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaagaa	300
gatgaggacg aggacgaaga tgaggatggt agcggtagcg gttcaggtag cccgattccg	360
gatagcagtc cgctgtctga gtttggtggt cagggttcgtc agcgttatct gtataccgat	420
gatgcacagc agaccgaagc acatctggaa attcgtgaag atggcaccgt tgggtggtgca	480
gcagatcaga gtccggaagg cctgtctgag ctgaaagcac tgaaacctgg tgttattcag	540
attctgggtg ttaaaaccag ccgttttctg tgtcagcgtc cggatggtgc actgtatggt	600
agcctgcatt ttgatccgga agcatgtagc tttcgtgaac tgctgctgga agatggttat	660
aatgtttatc agagcgaagc tcatggtctg ccgctgcacg tgcctggtaa taaaagtcgg	720
catcgtgatc cggcaccgcg tgggtccggca cgttttctgc ctctgcctgg tttacctccg	780
gcactgcctg aaccgcctgg tattctggca ccgcagcctc cggatggtgg tagcagcgat	840
ccgctgagca tggttgttcc gagccagggt cgtagcccga gctatgcaag ctga	894

<210> 208

<211> 879

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 208

atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcac ctatggtgaa	120

accggtggtgta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaaggt	300
agcgagcagc cagcagccgc tgcagcagcc ggtagccga ttccggatag cagtccgctg	360
ctgcagtttg gtggtcaggt tcgtcagcgt tatctgtata ccgatgatgc acagcagacc	420
gaagcacatc tggaaattcg tgaagatggc accgttggtg gtgcagcaga tcagagtccg	480
gaaagcctgc tgcagctgaa agcactgaaa cctggtgtta ttcagattct ggggtgttaa	540
accagccgtt ttctgtgtca gcgtccggat ggtgactgt atggtagcct gcattttgat	600
ccggaagcat gtagctttcg tgaactgctg ctggaagatg gttataatgt ttatcagagc	660
gaagctcatg gtctgccgt gcctctgcct ggtaataaaa gtccgcatcg tgatccggca	720
ccgctggtgc cggcacgtt tctgcctctg cctggtttac ctccggcact gcctgaaccg	780
cctggtattc tggcaccgca gcctccggat gttggtagca gcgatccgct gagcatgggt	840
ggtccgagcc agggtcgtag cccgagctat gcaagctga	879

<210> 209

<211> 885

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 209

atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcac ctatggtgaa	120
accggtggtgta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaaggt	300
agcgaaggta gtgaagggtc agaagggttct gaaggtagcg aaccgattcc ggatagcagt	360
ccgctgctgc agtttggtgg tcagggttctg cagcgttatc tgtataccga tgatgcacag	420
cagaccgaag cacatctgga aattcgtgaa gatggcaccg ttggtggtgc agcagatcag	480
agtccggaaa gcctgctgca gctgaaagca ctgaaacctg gtgttattca gattctgggt	540
gttaaaacca gccgttttct gtgtcagcgt ccggatggtg cactgtatgg tagcctgcat	600
tttgatccgg aagcatgtag ctttcgtgaa ctgctgctgg aagatgggtta taatgtttat	660
cagagcgaag ctcatgtct gccgctgcat ctgcctggta ataaaagtcc gcctcgtgat	720
ccggcaccgc gtggtccggc acgttttctg cctctgcctg gtttacctcc ggactgcct	780
gaaccgcctg gtattctggc accgcagcct ccggatggtg gtagcagcga tccgctgagc	840
atggttggtc cgagccaggg tcgtagcccg agctatgcaa gctga	885

<210> 210

<211> 885

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 210

atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcattac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaaccg	300
gcaagtccgg catcaccggc atctccggct agtccggcaa gcccgattcc ggatagcagt	360
ccgctgctgc agtttggtg tcaggttcgt cagcgttatc tgtataccga tgatgcacag	420
cagaccgaag cacatctgga aattcgtgaa gatggcaccg ttggtggtgc agcagatcag	480
agtccggaag gcctgctgca gctgaaagca ctgaaacctg gtgttattca gattctgggt	540
gttaaaacca gccgttttct gtgtcagcgt ccggatggtg cactgtatgg tagcctgcat	600
tttgatccgg aagcatgtag ctttcgtgaa ctgctgctgg aagatgggta taatgtttat	660
cagagcgaag ctcatggtct gccgctgcat ctgcctggta ataaaagtcc gcatcgtgat	720
ccggcaccgc gtggtccggc acgttttctg cctctgcctg gtttacctcc ggcaactgcct	780
gaaccgcctg gtattctggc accgcagcct ccggatggtg gtagcagcga tccgctgagc	840
atggttggtc cgagccaggg tcgtagcccc agctatgcaa gctga	885

<210> 211

<211> 885

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 211

atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcattac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaccggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaaggt	300
agccctggta gtccgggttc accgggttct ccgggtagcc ctccgattcc ggatagcagt	360
ccgctgctgc agtttggtg tcaggttcgt cagcgttatc tgtataccga tgatgcacag	420
cagaccgaag cacatctgga aattcgtgaa gatggcaccg ttggtggtgc agcagatcag	480
agtccggaag gcctgctgca gctgaaagca ctgaaacctg gtgttattca gattctgggt	540
gttaaaacca gccgttttct gtgtcagcgt ccggatggtg cactgtatgg tagcctgcat	600
tttgatccgg aagcatgtag ctttcgtgaa ctgctgctgg aagatgggta taatgtttat	660
cagagcgaag ctcatggtct gccgctgcat ctgcctggta ataaaagtcc gcatcgtgat	720
ccggcaccgc gtggtccggc acgttttctg cctctgcctg gtttacctcc ggcaactgcct	780

gaaccgcctg gtattctggc accgcagcct ccggatgttg gtagcagcga tccgctgagc 840
atggttggtc cgagccaggg tcgtagcccg agctatgcaa gctga 885

<210> 212
<211> 882
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 212
atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
accggtggtg atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
attagcggtc tgaaacccggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc 240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaaggt 300
agcaccgttg cagcaccgag caccgtggca gccctagcc cgattccgga tagcagtcgg 360
ctgctgcagt ttggtggtca ggttcgtcag cgttatctgt ataccgatga tgcacagcag 420
accgaagcac atctggaaat tcgtgaagat ggaccgttg gtggtgcagc agatcagagt 480
ccggaaagcc tgctgcagct gaaagcactg aaacctggtg ttattcagat tctgggtggt 540
aaaaccagcc gttttctgtg tcagcgtccg gatggtgcac tgtatggtag cctgcatttt 600
gatccggaag catgtagctt tcgtgaactg ctgctggaag atggttataa tgtttatcag 660
agcgaagctc atggtctgcc gctgcatctg cctggttaata aaagtccgca tcgtgatccg 720
gcaccgcgtg gtccggcacg tttctgcct ctgcctggtt tacctccggc actgcctgaa 780
ccgcctggtg ttctggcacc gcagcctccg gatggttggtg gcagcgatcc gctgagcatg 840
gttggtccga gccagggtcg tagcccgagc tatgcaagct ga 882

<210> 213
<211> 864
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 213
atgggcggtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgattac ctatggtgaa 120
accggtggtg atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
attagcggtc tgaaacccggg tgttgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc 240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaaggt 300
ggtagcgaag gtggtagtga accgattccg gatagcagtc cgctgctgca gtttggtggt 360
caggttcgtc agcgttatct gtataccgat gatgcacagc agaccgaagc acatctggaa 420
attcgtgaag atggcaccgt tgggtggtgca gcagatcaga gtccggaag cctgctgcag 480

ctgaaagcac tgaaacctgg tggtattcag attctgggtg ttaaaaccag ccgttttctg	540
tgtcagcgctc cggatgggtgc actgtatggt agcctgcatt ttgatccgga agcatgtagc	600
tttcgtgaac tgctgctgga agatgggttat aatgtttatc agagcgaagc tcatgggtctg	660
ccgctgcatac tgcttggtta taaaagtccg catcgtgatc cggcaccgcg tgggccggca	720
cgttttctgc ctctgcctgg ttacacctcg gactgcctg aaccgcctgg tattctggca	780
ccgcagcctc cggatgttgg tagcagcgat ccgctgagca tggttggtcc gagccagggg	840
cgtagcccg gctatgcaag ctga	864

<210> 214
 <211> 861
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 214 atgggcgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagtgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcattac ctatggtgaa	120
accggtggta atagtccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacggg tggtgattat accattaccg tttatgcggt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag catcaattat cgcaccgaaa tcgaaaaacc gagccaaagc	300
accagcacca gtaccggtcc gattccggat agcagtcgcg tgctgcagtt tgggtggtcag	360
gttcgtcagc gttatctgta taccgatgat gcacagcaga ccgaagcaca tctggaaatt	420
cgtgaagatg gcaccgttgg tgggtgcagca gatcagagtc cggaaagcct gctgcagctg	480
aaagcactga aacctggtgt tattcagatt ctgggtgtta aaaccagccg ttttctgtgt	540
cagcgtccgg atggtgcaat gtatggtagc ctgcattttg atccggaagc atgtagcttt	600
cgtgaactgc tgctggaaga tgggtataat gtttatcaga gcgaagctca tgggtctgccg	660
ctgcattctgc ctggttaataa aagtccgcat cgtgatccgg caccgcgtgg tccggcacgt	720
tttctgcctc tgcttggttt acctccggca ctgcctgaac cgcctggtat tctggcaccg	780
cagcctccgg atgttggttag cagcgatccg ctgagcatgg ttggtccgag ccagggtcgt	840
agcccagagct atgcaagctg a	861

<210> 215
 <211> 1
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 215
 Glu
 1

<210> 216

<211> 15
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 216
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

 <210> 217
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 217
 Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp
 1 5 10

 <210> 218
 <211> 6
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 218
 Glu Asp Glu Asp Glu Asp
 1 5

 <210> 219
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 219
 Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp
 1 5

 <210> 220
 <211> 12
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 220
 Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp
 1 5 10

 <210> 221
 <211> 14
 <212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 221

Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ser
1 5 10

<210> 222

<211> 92

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 222

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys
65 70 75 80

Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
85 90

<210> 223

<211> 93

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 223

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser

029334

65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
85 90

<210> 224
<211> 99
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 224
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30
Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45
Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60
Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80
Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95
Pro Ser Gln

```

<210> 225
<211> 94
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический
        полипептид

<400> 225
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1          5          10          15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
          20          25          30
Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35          40          45
Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
          50          55          60
Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser

```

65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile
85 90

<210> 226
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 226
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 227
<211> 31
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 227
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 228
<211> 39
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 228
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 229
<211> 139
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический

полипептид

<400> 229

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

<210> 230

<211> 134

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 230

Met His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu
1 5 10 15Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Val Ser Asp Val Pro
35 40 45Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
50 55 60Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
65 70 75 80Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser
85 90 95

Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
100 105 110

Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser
115 120 125

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
130

<210> 231

<211> 139

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 231

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Ala Glu Gly
100 105 110

Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys
115 120 125

Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
130 135

<210> 232

<211> 134

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 232

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

029334

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30
Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45
Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60
Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80
Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Glu Asp Glu
85 90 95
Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp
100 105 110
Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp
115 120 125
Leu Val Lys Gly Arg Gly
130

<210> 233

<211> 147

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 233

Met His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu
1 5 10 15

Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro
20 25 30

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
50 55 60

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser
65 70 75 80

Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
85 90 95

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr
100 105 110

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val

029334

115 120 125

Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
130 135 140

Arg Thr Glu
145

<210> 234
<211> 134
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 234
Met His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Val Ser Asp Val Pro
35 40 45

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
50 55 60

Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser
85 90 95

Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
100 105 110

Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser
115 120 125

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
130

<210> 235
<211> 147
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 235
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser

029334

20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly
 85 90 95
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Gly Glu Gly
 100 105 110
 Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg
 115 120 125
 Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro
 130 135 140
 Pro Pro Ser
 145
 <210> 236
 <211> 142
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид
 <400> 236
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Glu Asp Glu
 85 90 95
 Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp
 100 105 110

Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp
 115 120 125

Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 130 135 140

<210> 237

<211> 41

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 237

Met Gly Phe Gly Cys Asn Gly Pro Trp Asp Glu Asp Asp Met Gln Cys
 1 5 10 15

His Asn His Cys Lys Ser Ile Lys Gly Tyr Lys Gly Gly Tyr Cys Ala
 20 25 30

Lys Gly Gly Phe Val Cys Lys Cys Tyr
 35 40

<210> 238

<211> 143

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 238

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Asp Glu Asp
 85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Met Gly Phe Gly Cys Asn Gly Pro Trp Asp
 100 105 110

Glu Asp Asp Met Gln Cys His Asn His Cys Lys Ser Ile Lys Gly Tyr
 115 120 125

029334

Lys Gly Gly Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Phe Val Cys Lys Cys Tyr
130 135 140

<210> 239

<211> 141

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 239

Met Gly Phe Gly Cys Asn Gly Pro Trp Asp Glu Asp Asp Met Gln Cys
1 5 10 15

His Asn His Cys Lys Ser Ile Lys Gly Tyr Lys Gly Gly Tyr Cys Ala
20 25 30

Lys Gly Gly Phe Val Cys Lys Cys Tyr Val Ser Asp Val Pro Arg Asp
35 40 45

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His
50 55 60

Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
65 70 75 80

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr
85 90 95

Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
100 105 110

Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn
115 120 125

Tyr Arg Thr Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp
130 135 140

<210> 240

<211> 593

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 240

Met Trp Thr Leu Val Ser Trp Val Ala Leu Thr Ala Gly Leu Val Ala
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu
20 25 30

Asp Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys
35 40 45

029334

Trp Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp
50 55 60

Ala His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr
65 70 75 80

Ser Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His
85 90 95

His Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys
100 105 110

Phe Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp
115 120 125

Ser Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp
130 135 140

Gly Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp
145 150 155 160

Arg Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr
165 170 175

Arg Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro
180 185 190

Ala Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys
195 200 205

Pro Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu
210 215 220

Pro Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys
225 230 235 240

Ser Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile
245 250 255

Gln Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr
260 265 270

Lys Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val
275 280 285

Ser Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp
290 295 300

Gly Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His
305 310 315 320

Cys Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu
325 330 335

029334

Gln Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu
340 345 350

Ser Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn
355 360 365

Val Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly
370 375 380

Glu Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His
385 390 400

Gln His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys
405 410 415

Gln Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg
420 425 430

Arg Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr
435 440 445

Ser Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp
450 455 460

Ala Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His
465 470 475 480

Cys Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu
485 490 495

Lys Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro
500 505 510

His Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His
515 520 525

Asp Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys
530 535 540

Pro Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro
545 550 555 560

Ala Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu
565 570 575

Ala Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu
580 585 590

Leu

<210> 241
<211> 576
<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 241

Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser

029334

	260							265							270						
Cys	Pro	Asp 275	Gly	Tyr	Thr	Cys	Cys 280	Arg	Leu	Gln	Ser	Gly 285	Ala	Trp	Gly						
Cys	Cys 290	Pro	Phe	Thr	Gln	Ala 295	Val	Cys	Cys	Glu	Asp 300	His	Ile	His	Cys						
Cys 305	Pro	Ala	Gly	Phe	Thr 310	Cys	Asp	Thr	Gln	Lys 315	Gly	Thr	Cys	Glu	Gln 320						
Gly	Pro	His	Gln	Val 325	Pro	Trp	Met	Glu	Lys 330	Ala	Pro	Ala	His	Leu 335	Ser						
Leu	Pro	Asp	Pro 340	Gln	Ala	Leu	Lys	Arg 345	Asp	Val	Pro	Cys	Asp 350	Asn	Val						
Ser	Ser	Cys 355	Pro	Ser	Ser	Asp	Thr 360	Cys	Cys	Gln	Leu	Thr 365	Ser	Gly	Glu						
Trp	Gly 370	Cys	Cys	Pro	Ile	Pro 375	Glu	Ala	Val	Cys	Cys 380	Ser	Asp	His	Gln						
His 385	Cys	Cys	Pro	Gln	Gly 390	Tyr	Thr	Cys	Val	Ala 395	Glu	Gly	Gln	Cys	Gln 400						
Arg	Gly	Ser	Glu	Ile 405	Val	Ala	Gly	Leu	Glu 410	Lys	Met	Pro	Ala	Arg 415	Arg						
Ala	Ser	Leu	Ser 420	His	Pro	Arg	Asp	Ile 425	Gly	Cys	Asp	Gln	His 430	Thr	Ser						
Cys	Pro	Val 435	Gly	Gln	Thr	Cys	Cys 440	Pro	Ser	Leu	Gly	Gly 445	Ser	Trp	Ala						
Cys	Cys 450	Gln	Leu	Pro	His	Ala 455	Val	Cys	Cys	Glu	Asp 460	Arg	Gln	His	Cys						
Cys 465	Pro	Ala	Gly	Tyr	Thr 470	Cys	Asn	Val	Lys	Ala 475	Arg	Ser	Cys	Glu	Lys 480						
Glu	Val	Val	Ser	Ala 485	Gln	Pro	Ala	Thr	Phe 490	Leu	Ala	Arg	Ser	Pro 495	His						
Val	Gly	Val	Lys 500	Asp	Val	Glu	Cys	Gly 505	Glu	Gly	His	Phe	Cys 510	His	Asp						
Asn	Gln	Thr 515	Cys	Cys	Arg	Asp	Asn 520	Arg	Gln	Gly	Trp	Ala 525	Cys	Cys	Pro						
Tyr	Arg 530	Gln	Gly	Val	Cys	Cys 535	Ala	Asp	Arg	Arg	His 540	Cys	Cys	Pro	Ala						
Gly	Phe	Arg	Cys	Ala	Ala	Arg	Gly	Thr	Lys	Cys	Leu	Arg	Arg	Glu	Ala						

545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
 565 570 575

<210> 242
 <211> 154
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 242
 Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys Cys Pro His Gly
 1 5 10 15

Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr
 20 25 30

His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val
 35 40 45

Ala Leu Ser Ser Ser Ser Lys Glu Asp Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr
 50 55 60

Lys Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val
 65 70 75 80

Ser Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp
 85 90 95

Cys Glu Gln Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala
 100 105 110

His Leu Ser Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys
 115 120 125

Asp Asn Val Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr
 130 135 140

Ser Gly Glu Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro
 145 150

<210> 243
 <211> 684
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 243
 Met Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu
 1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys

029334

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

305 310 315 320
 Gln Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu
 325 330 335
 Ser Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn
 340 345 350
 Val Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly
 355 360 365
 Glu Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His
 370 375 380
 Gln His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys
 385 390 395 400
 Gln Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg
 405 410 415
 Arg Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr
 420 425 430
 Ser Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp
 435 440 445
 Ala Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His
 450 455 460
 Cys Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu
 465 470 475 480
 Lys Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro
 485 490 495
 His Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His
 500 505 510
 Asp Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys
 515 520 525
 Pro Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro
 530 535 540
 Ala Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu
 545 550 555 560
 Ala Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu
 565 570 575
 Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 580 585 590
 Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro

595 600 605
 Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr
 610 615 620
 Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
 625 630 635
 Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
 645 650 655
 Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys
 660 665 670
 Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
 675 680

<210> 244

<211> 679

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 244

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

Arg Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro
 165 170 175
 Ala Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys
 180 185 190
 Pro Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu
 195 200 205
 Pro Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys
 210 215 220
 Ser Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile
 225 230 235 240
 Gln Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr
 245 250 255
 Lys Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val
 260 265 270
 Ser Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp
 275 280 285
 Gly Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His
 290 295 300
 Cys Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu
 305 310 315 320
 Gln Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu
 325 330 335
 Ser Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn
 340 345 350
 Val Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly
 355 360 365
 Glu Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His
 370 375 380
 Gln His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys
 385 390 395 400
 Gln Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg
 405 410 415
 Arg Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr
 420 425 430
 Ser Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp
 435 440 445

Ala Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His
 450 455 460
 Cys Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu
 465 470 475
 Lys Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro
 485 490 495
 His Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His
 500 505 510
 Asp Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys
 515 520 525
 Pro Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro
 530 535 540
 Ala Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu
 545 550 555 560
 Ala Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu
 565 570 575
 Leu Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Val Ser Asp Val
 580 585 590
 Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile
 595 600 605
 Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr
 610 615 620
 Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr
 625 630 635 640
 Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr
 645 650 655
 Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile
 660 665 670
 Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
 675

<210> 245

<211> 684

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 245

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

029334

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

029334

290					295					300					
Arg 305	Cys	Pro	Asp	Gly	Ser 310	Thr	Cys	Cys	Glu	Leu 315	Pro	Ser	Gly	Lys	Tyr 320
Gly	Cys	Cys	Pro	Met 325	Pro	Asn	Ala	Thr	Cys 330	Cys	Ser	Asp	His	Leu 335	His
Cys	Cys	Pro	Gln 340	Asp	Thr	Val	Cys	Asp 345	Leu	Ile	Gln	Ser	Lys 350	Cys	Leu
Ser	Lys	Glu 355	Asn	Ala	Thr	Thr	Asp 360	Leu	Leu	Thr	Lys	Leu 365	Pro	Ala	His
Thr	Val 370	Gly	Asp	Val	Lys	Cys 375	Asp	Met	Glu	Val	Ser 380	Cys	Pro	Asp	Gly
Tyr 385	Thr	Cys	Cys	Arg	Leu 390	Gln	Ser	Gly	Ala	Trp 395	Gly	Cys	Cys	Pro	Phe 400
Thr	Gln	Ala	Val	Cys 405	Cys	Glu	Asp	His	Ile 410	His	Cys	Cys	Pro	Ala 415	Gly
Phe	Thr	Cys	Asp 420	Thr	Gln	Lys	Gly	Thr 425	Cys	Glu	Gln	Gly	Pro 430	His	Gln
Val	Pro	Trp 435	Met	Glu	Lys	Ala	Pro 440	Ala	His	Leu	Ser	Leu 445	Pro	Asp	Pro
Gln	Ala 450	Leu	Lys	Arg	Asp	Val 455	Pro	Cys	Asp	Asn	Val 460	Ser	Ser	Cys	Pro
Ser 465	Ser	Asp	Thr	Cys	Cys 470	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly 475	Glu	Trp	Gly	Cys	Cys 480
Pro	Ile	Pro	Glu 485	Ala	Val	Cys	Cys	Ser	Asp 490	His	Gln	His	Cys	Cys 495	Pro
Gln	Gly	Tyr	Thr 500	Cys	Val	Ala	Glu	Gly 505	Gln	Cys	Gln	Arg	Gly 510	Ser	Glu
Ile	Val 515	Ala	Gly	Leu	Glu	Lys	Met 520	Pro	Ala	Arg	Arg	Ala 525	Ser	Leu	Ser
His	Pro 530	Arg	Asp	Ile	Gly	Cys 535	Asp	Gln	His	Thr	Ser 540	Cys	Pro	Val	Gly
Gln 545	Thr	Cys	Cys	Pro	Ser 550	Leu	Gly	Gly	Ser	Trp 555	Ala	Cys	Cys	Gln	Leu 560
Pro	His	Ala	Val	Cys 565	Cys	Glu	Asp	Arg	Gln 570	His	Cys	Cys	Pro	Ala 575	Gly
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Lys	Ala	Arg	Ser	Cys	Glu	Lys	Glu	Val	Val	Ser

580 585 590
 Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val Lys
 595 600 605
 Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr Cys
 610 615 620
 Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln Gly
 625 630 635 640
 Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg Cys
 645 650 655
 Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp Asp
 660 665 670
 Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
 675 680

 <210> 246
 <211> 679
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

 <400> 246
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Glu Asp Glu
 85 90 95
 Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys
 100 105 110
 Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys
 115 120 125
 Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly
 130 135 140

Gly 145 Pro Cys Gln Val Asp 150 Ala His Cys Ser Ala 155 Gly His Ser Cys Ile 160
 Phe Thr Val Ser Gly 165 Thr Ser Ser Cys Cys 170 Pro Phe Pro Glu Ala Val 175
 Ala Cys Gly Asp 180 Gly His His Cys Cys 185 Pro Arg Gly Phe His 190 Cys Ser
 Ala Asp Gly 195 Arg Ser Cys Phe Gln 200 Arg Ser Gly Asn 205 Asn Ser Val Gly
 Ala Ile 210 Gln Cys Pro Asp Ser 215 Gln Phe Glu Cys Pro 220 Asp Phe Ser Thr
 Cys 225 Cys Val Met Val Asp 230 Gly Ser Trp Gly Cys 235 Cys Pro Met Pro Gln 240
 Ala Ser Cys Cys Glu 245 Asp Arg Val His Cys 250 Cys Pro His Gly Ala Phe 255
 Cys Asp Leu Val 260 His Thr Arg Cys Ile 265 Thr Pro Thr Gly Thr 270 His Pro
 Leu Ala Lys 275 Lys Leu Pro Ala Gln 280 Arg Thr Asn Arg Ala 285 Val Ala Leu
 Ser Ser 290 Ser Val Met Cys Pro 295 Asp Ala Arg Ser Arg 300 Cys Pro Asp Gly
 Ser 305 Thr Cys Cys Glu Leu 310 Pro Ser Gly Lys Tyr 315 Gly Cys Cys Pro Met 320
 Pro Asn Ala Thr Cys 325 Cys Ser Asp His Leu 330 His Cys Cys Pro Gln Asp 335
 Thr Val Cys Asp 340 Leu Ile Gln Ser Lys 345 Cys Leu Ser Lys Glu 350 Asn Ala
 Thr Thr Asp 355 Leu Leu Thr Lys Leu 360 Pro Ala His Thr Val 365 Gly Asp Val
 Lys Cys 370 Asp Met Glu Val Ser 375 Cys Pro Asp Gly Tyr 380 Thr Cys Cys Arg
 Leu Gln Ser Gly Ala Trp 390 Gly Cys Cys Pro Phe 395 Thr Gln Ala Val Cys 400
 Cys Glu Asp His Ile 405 His Cys Cys Pro Ala 410 Gly Phe Thr Cys Asp Thr 415
 Gln Lys Gly Thr 420 Cys Glu Gln Gly Pro 425 His Gln Val Pro Trp 430 Met Glu

029334

Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg
435 440 445

Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys
450 455 460

Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala
465 470 475 480

Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys
485 490 495

Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu
500 505 510

Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile
515 520 525

Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro
530 535 540

Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys
545 550 555 560

Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val
565 570 575

Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr
580 585 590

Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly
595 600 605

Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg
610 615 620

Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp
625 630 635 640

Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr
645 650 655

Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp
660 665 670

Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
675

<210> 247

<211> 262

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический

полипептид

<400> 247

Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys Cys Pro His
 1 5 10 15

Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr Pro Thr Gly
 20 25 30

Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr Asn Arg Ala
 35 40 45

Val Ala Leu Ser Ser Ser Ser Lys Glu Asp Ala Thr Thr Asp Leu Leu
 50 55 60

Thr Lys Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu
 65 70 75 80

Val Ser Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala
 85 90 95

Trp Cys Glu Gln Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro
 100 105 110

Ala His Leu Ser Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro
 115 120 125

Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu
 130 135 140

Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ser Asp Val Pro
 165 170 175

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
 180 185 190

Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
 195 200 205

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser
 210 215 220

Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 225 230 235 240

Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser
 245 250 255

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
 260

<210> 248

<211> 257

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 248

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

Glu

<210> 249

<211> 262

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 249

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

Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser

029334

225 230 235 240

Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp
245 250 255

Gly Cys Cys Pro Ile Pro
260

<210> 250
<211> 257
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 250
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25
Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45
Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60
Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80
Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Glu Asp Glu
85 90 95
Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
100 105
Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
115 120 125
Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
130 135 140
Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Ser Lys Glu Asp
145 150 155 160
Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp
165 170 175
Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys
180 185 190
Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Cys Glu Gln Gly Pro His Gln Val Pro
195 200 205

029334

Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp Pro Gln Ala
210 215 220

Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys Pro Ser Ser
225 230 235 240

Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys Cys Pro Ile
245 250 255

Pro

<210> 251
<211> 181
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 251
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His
1 5 10 15

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

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 252

<211> 181
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 252
 Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His
 1 5 10 15

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

 Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
 35 40 45

 Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
 50 55 60

 Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
 65 70 75 80

 Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
 85 90 95

 Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
 100 105 110

 Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
 115 120 125

 His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
 130 135 140

 Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
 145 150 155 160

 Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr
 165 170 175

 His Pro Glu Ser Thr
 180

<210> 253
 <211> 175
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 253
 Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser
 1 5 10 15

 Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu

029334

20 25 30
 Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe
 35 40 45
 Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val
 50 55 60
 Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala
 65 70 75 80
 Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu
 85 90 95
 His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr
 100 105 110
 Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu
 115 120 125
 Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val
 130 135 140
 Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala
 145 150 155 160
 Asp Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
 165 170 175

<210> 254

<211> 175

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 254

Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser
 1 5 10 15

Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu
 20 25 30

Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe
 35 40 45

Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val
 50 55 60

Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala
 65 70 75 80

Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu
 85 90 95

His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr
100 105 110

Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu
115 120 125

Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val
130 135 140

Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala
145 150 155 160

Glu Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
165 170 175

<210> 255

<211> 175

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 255

Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser
1 5 10 15

Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu
20 25 30

Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe
35 40 45

Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val
50 55 60

Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala
65 70 75 80

Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu
85 90 95

His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr
100 105 110

Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu
115 120 125

Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val
130 135 140

Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala
145 150 155 160

Asp Ala Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr

029334

165

170

175

<210> 256

<211> 181

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 256

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

<210> 257

<211> 181

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 257

Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His

029334

1 5 10 15

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

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Ala Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 258
<211> 289
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 258
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1 5 10 15

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

029334

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
180 185 190

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
195 200 205

Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr
210 215 220

Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
225 230 235 240

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr
245 250 255

Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala
260 265 270

Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
275 280 285

Glu

<210> 259

<211> 289

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 259

Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys

029334

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

<210> 260

<211> 283

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 260

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

029334

Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
245 250 255

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr
260 265 270

Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
275 280

<210> 261

<211> 283

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 261

Met Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys
1 5 10 15

Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala
20 25 30

Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val
35 40 45

Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro
50 55 60

Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala
65 70 75 80

Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr
85 90 95

Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro
100 105 110

Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg
115 120 125

Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser
130 135 140

Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val
145 150 155 160

Ala Glu Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
165 170 175

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
180 185 190

Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr

195 200 205
 Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr
 210 215 220
 Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
 225 230 235 240
 Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
 245 250 255
 Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr
 260 265 270
 Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
 275 280

 <210> 262
 <211> 283
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

 <400> 262
 Met Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala
 20 25 30
 Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val
 35 40 45
 Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro
 50 55 60
 Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala
 65 70 75 80
 Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr
 85 90 95
 Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro
 100 105 110
 Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg
 115 120 125
 Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser
 130 135 140
 Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val
 145 150 155 160

Ala Asp Ala Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
 165 170 175
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 180 185 190
 Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr
 195 200 205
 Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr
 210 215 220
 Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
 225 230 235 240
 Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
 245 250 255
 Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr
 260 265 270
 Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
 275 280
 <210> 263
 <211> 289
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид
 <400> 263
 Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
 1 5 10 15
 His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
 20 25 30
 Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
 35 40 45
 Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
 50 55 60
 Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
 65 70 75 80
 Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
 85 90 95
 Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
 100 105 110
 Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu

029334

115 120 125
 His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
 130 135 140
 Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
 145 150 155
 Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Glu Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser
 165 170 175
 Thr His Pro Glu Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 180 185 190
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
 195 200 205
 Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr
 210 215 220
 Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
 225 230 235 240
 Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr
 245 250 255
 Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala
 260 265 270
 Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 275 280 285

Glu

<210> 264

<211> 289

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 264

Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
 1 5 10 15

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
 20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
 35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
 50 55 60

029334

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Ala Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
180 185 190

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
195 200 205

Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr
210 215 220

Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
225 230 235 240

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr
245 250 255

Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala
260 265 270

Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
275 280 285

Glu

<210> 265

<211> 284

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 265

Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys

029334

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

<210> 266

<211> 284

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 266

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

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys
260 265 270

Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
275 280

<210> 267

<211> 278

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 267

Met Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys
1 5 10 15

Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala
20 25 30

Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val
35 40 45

Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro
50 55 60

Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala
65 70 75 80

Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr
85 90 95

Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro
100 105 110

Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg
115 120 125

Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser
130 135 140

Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val
145 150 155 160

Ala Asp Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
165 170 175

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Val Ser Asp Val Pro
180 185 190

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
195 200 205

Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly

210 215 220
 Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser
 225 230 235 240
 Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 245 250 255
 Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser
 260 265 270
 Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
 275
 <210> 268
 <211> 278
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид
 <400> 268
 Met Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala
 20 25 30
 Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val
 35 40 45
 Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro
 50 55 60
 Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala
 65 70 75 80
 Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr
 85 90 95
 Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro
 100 105 110
 Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg
 115 120 125
 Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser
 130 135 140
 Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val
 145 150 155 160
 Ala Glu Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
 165 170 175

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Val Ser Asp Val Pro
180 185 190

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
195 200 205

Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
210 215 220

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser
225 230 235 240

Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
245 250 255

Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser
260 265 270

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
275

<210> 269

<211> 278

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 269

Met Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys
1 5 10 15

Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala
20 25 30

Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val
35 40 45

Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro
50 55 60

Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala
65 70 75 80

Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr
85 90 95

Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro
100 105 110

Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg
115 120 125

Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser

029334

130 135 140
 Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val
 145 150 155 160
 Ala Asp Ala Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
 165 170 175
 Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Val Ser Asp Val Pro
 180 185 190
 Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
 195 200 205
 Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
 210 215 220
 Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser
 225 230 235 240
 Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 245 250 255
 Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser
 260 265 270
 Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
 275
 <210> 270
 <211> 284
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид
 <400> 270
 Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
 1 5 10 15
 His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
 20 25 30
 Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
 35 40 45
 Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
 50 55 60
 Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
 65 70 75 80
 Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
 85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
 100 105 110
 Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
 115 120 125
 His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
 130 135 140
 Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
 145 150 155 160
 Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Glu Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser
 165 170 175
 Thr His Pro Glu Ser Thr Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp
 180 185 190
 Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
 195 200 205
 Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr
 210 215 220
 Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
 225 230 235 240
 Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
 245 250 255
 Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys
 260 265 270
 Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
 275 280
 <210> 271
 <211> 284
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид
 <400> 271
 Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
 1 5 10 15
 His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
 20 25 30
 Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
 35 40 45
 Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu

029334

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

<210> 272

<211> 289

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 272

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

029334

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

<210> 273
 <211> 289
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 273
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly
 85 90 95

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Pro Val Pro
 100 105 110

 Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe
 115 120 125

 Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp
 130 135 140

 Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro
 145 150 155 160

 Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg
 165 170 175

 Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu
 180 185 190

 Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His
 195 200 205

 Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln
 210 215 220

 Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His
 225 230 235 240

 Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala

029334

245 250 255

Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr
260 265 270

Val Ala Asp Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser
275 280 285

Thr

<210> 274
<211> 283
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 274
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Pro Thr Thr
100 105 110

Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln
115 120 125

Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu
130 135 140

Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp
145 150 155 160

Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala
165 170 175

Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala
180 185 190

Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu
195 200 205

Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg
210 215 220

Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro
225 230 235 240

Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu
245 250 255

Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu
260 265 270

Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
275 280

<210> 275

<211> 283

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 275

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Pro Thr Thr
100 105 110

Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln
115 120 125

Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu
130 135 140

Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp

029334

145 150 155 160

Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala
 165 170 175

Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala
 180 185 190

Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu
 195 200 205

Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg
 210 215 220

Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro
 225 230 235 240

Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu
 245 250 255

Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Glu Gly Asn Leu
 260 265 270

Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
 275 280

<210> 276
<211> 283
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 276
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly
 85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys Pro Thr Thr
 100 105 110

Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln
 115 120 125
 Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu
 130 135 140
 Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp
 145 150 155 160
 Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala
 165 170 175
 Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala
 180 185 190
 Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu
 195 200 205
 Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg
 210 215 220
 Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro
 225 230 235 240
 Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu
 245 250 255
 Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Ala Asn Leu
 260 265 270
 Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
 275 280
 <210> 277
 <211> 289
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид
 <400> 277
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser

029334

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

```
<210> 278
<211> 289
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический
        полипептид

<400> 278
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1          5          10          15
```

029334

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

<210> 279
 <211> 284
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 279
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Glu Asp Glu
 85 90 95

 Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr
 100 105 110

 Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro
 115 120 125

 Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser
 130 135 140

 Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn
 145 150 155 160

 Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu
 165 170 175

 Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro
 180 185 190

 Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile
 195 200 205

 Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro
 210 215 220

 Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala
 225 230 235 240

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

029334

245 250 255
 Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn
 260 265 270
 Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
 275 280
 <210> 280
 <211> 284
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид
 <400> 280
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Glu Asp Glu
 85 90 95
 Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr
 100 105 110
 Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro
 115 120 125
 Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser
 130 135 140
 Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn
 145 150 155 160
 Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu
 165 170 175
 Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro
 180 185 190
 Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile
 195 200 205

029334

Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro
210 215 220

Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala
225 230 235 240

Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn
245 250 255

Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn
260 265 270

Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
275 280

<210> 281

<211> 278

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 281

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Glu Asp Glu
85 90 95

Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
100 105 110

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
115 120 125

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
130 135 140

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
145 150 155 160

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr

029334

165 170 175
 Leu Lys Val₁₈₀ Leu Glu Ala Ala Ala Gly₁₈₅ Pro Ala Leu Glu Asp Val₁₉₀ Leu
 Asp Gln Pro₁₉₅ Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln₂₀₅ Leu Gln Ala
 Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr₂₁₅ Ala Gly Pro Arg Pro₂₂₀ Arg Gly Arg Leu
 His His Trp Leu His Arg₂₃₀ Leu Gln Glu Ala Pro₂₃₅ Lys Lys Glu Ser Ala₂₄₀
 Gly Cys Leu Glu Ala₂₄₅ Ser Val Thr Phe Asn₂₅₀ Leu Phe Arg Leu Leu Thr₂₅₅
 Arg Asp Leu Lys₂₆₀ Tyr Val Ala Asp Gly₂₆₅ Asn Leu Ser Leu Arg₂₇₀ Thr Ser
 Thr His Pro₂₇₅ Glu Ser Thr
 <210> 282
 <211> 278
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
 <400> 282
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Glu Asp Glu
 85 90 95
 Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
 100 105 110
 His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
 115 120 125

029334

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
130 135 140
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
145 150 155 160
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
165 170 175
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
180 185 190
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
195 200 205
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
210 215 220
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
225 230 235 240
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
245 250 255
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Glu Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser
260 265 270
Thr His Pro Glu Ser Thr
275

<210> 283
<211> 278
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность
<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
<400> 283
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30
Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45
Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60
Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80
Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Glu Asp Glu

029334

	85		90		95	
Asp	Glu	Asp	Glu	Asp	Glu	Asp
	100			Lys	Pro	Thr
				105	Thr	Thr
					Thr	Gly
					Lys	Gly
					110	Cys
His	Ile	Gly	Arg	Phe	Lys	Ser
	115					Leu
					120	Ser
					Pro	Gln
					Glu	Leu
					125	Ala
					Ser	Phe
Lys	Lys	Ala	Arg	Asp	Ala	Leu
	130				135	Glu
					Glu	Ser
					Leu	Lys
					140	Leu
					Lys	Asn
					Trp	Trp
Ser	Cys	Ser	Ser	Pro	Val	Phe
145					150	Pro
					Gly	Asn
					155	Trp
					Asp	Leu
					Arg	Leu
					Leu	Leu
Gln	Val	Arg	Glu	Arg	Pro	Val
					165	Ala
					Leu	Glu
					170	Ala
					Glu	Leu
					Ala	Leu
					175	Thr
Leu	Lys	Val	Leu	Glu	Ala	Ala
					180	Gly
					185	Pro
					Ala	Leu
					Glu	Asp
					190	Val
					Leu	Leu
Asp	Gln	Pro	Leu	His	Thr	Leu
	195					His
					200	His
					Ile	Leu
					Ser	Gln
					205	Leu
					Gln	Ala
Cys	Ile	Gln	Pro	Gln	Pro	Thr
	210					215
					Ala	Gly
					Pro	Arg
					220	Pro
					Arg	Gly
					Arg	Leu
His	His	Trp	Leu	His	Arg	Leu
225					230	Gln
					Glu	Ala
					235	Pro
					Lys	Lys
					Glu	Ser
					240	Ala
Gly	Cys	Leu	Glu	Ala	Ser	Val
					245	Thr
					Phe	Asn
					250	Leu
					Phe	Arg
					Leu	Leu
					255	Thr
Arg	Asp	Leu	Lys	Tyr	Val	Ala
					260	Asp
					265	Ala
					Asn	Leu
					Ser	Leu
					270	Arg
					Thr	Ser
Thr	His	Pro	Glu	Ser	Thr	
					275	
<210>	284					
<211>	284					
<212>	БЕЛОК					
<213>	искусственная последовательность					
<220>						
<223>	описание искусственной последовательности: синтетический полипептид					
<400>	284					
Met	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro
1						5
					Arg	Asp
					10	Leu
					Glu	Val
					Val	Ala
					15	Ala
					Thr	
Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser
					20	Trp
					25	His
					Ser	Tyr
					Tyr	Glu
					30	Gln
					Asn	Ser
Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly
					35	Glu
					40	Thr
					Gly	Gly
					45	Asn
					Ser	Pro
					Val	Gln

029334

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

<210> 285

<211> 284

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 285

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

029334

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

<210> 286

029334

<211> 162
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 286

Met Asp Ser Ser Pro Gly Asn Met Glu Arg Ile Val Ile Cys Leu Met
 1 5 10 15

Val Ile Phe Leu Gly Thr Leu Val His Lys Ser Ser Ser Gln Gly Gln
 20 25 30

Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln
 35 40 45

Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro
 50 55 60

Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln
 65 70 75 80

Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile
 85 90 95

Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala
 100 105 110

Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr
 115 120 125

Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu
 130 135 140

Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu
 145 150 155 160

Asp Ser

<210> 287
 <211> 134
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 287

Met Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp
 1 5 10 15

Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe
 20 25 30

Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe
 35 40 45

Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn
 50 55 60

Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro

65		70		75		80
Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser						
		85		90		95
Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe						
	100		105		110	
Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr						
	115		120		125	
His Gly Ser Glu Asp Ser						
	130					

<210> 288
 <211> 489
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 288	
atggattcca gtcctggcaa catggagagg attgtcatct gtctgatggg catcttcttg	60
gggacactgg tccacaaatc aagctcccaa ggtcaagatc gccacatgat tagaatgcgt	120
caacttatag atattgttga tcagctgaaa aattatgtga atgacttggt ccctgaattt	180
ctgccagctc cagaagatgt agagacaaac tgtgagtggg cagctttttc ctgttttcag	240
aaggcccaac taaagtcagc aaatacagga aacaatgaaa ggataatcaa tgtatcaatt	300
aaaaagctga agaggaaacc accttcacac aatgcaggga gaagacagaa acacagacta	360
acatgccctt catgtgattc ttatgagaaa aaaccacca aagaattcct agaaagattc	420
aaatcacttc tccaaaagat gattcatcag catctgtcct ctagaacaca cggaagtga	480
gattcctga	489

<210> 289
 <211> 405
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>	
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
<400> 289	
atgcaaggtc aagatcgcca catgattaga atgcgtcaac ttatagatat tgttgatcag	60
ctgaaaaatt atgtgaatga cctgggtccg gaattcctgc cggctccgga agatgttgag	120
accaactgtg agtgggtccg tttctcctgt ttccagaaag cccagctgaa atccgcaaac	180
accggtaaca acgaacgtat catcaacgtt tccattaaaa aactgaaacg taaaccgccg	240
tccaccaacg caggtcgtcg tcagaaacac cgtctgacct gcccgctctg tgattcttat	300
gagaaaaaac cgccgaaaga attcctggaa cgtttcaaat ccctgctgca gaaaatgatt	360
caccagcacc tgtcctctcg taccacgggt tccgaagatt cctga	405

<210> 290
 <211> 269
 <212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 290

Met Asp Ser Ser Pro Gly Asn Met Glu Arg Ile Val Ile Cys Leu Met
1 5 10 15

Val Ile Phe Leu Gly Thr Leu Val His Lys Ser Ser Ser Gln Gly Gln
20 25 30

Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln
35 40 45

Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro
50 55 60

Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln
65 70 75 80

Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile
85 90 95

Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala
100 105 110

Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr
115 120 125

Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu
130 135 140

Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu
145 150 155 160

Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
165 170 175

Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
180 185 190

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
195 200 205

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
210 215 220

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
225 230 235 240

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
245 250 255

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu

260

265

<210> 291

<211> 241

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 291

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

Glu

<210> 292

<211> 264

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 292

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

Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp

225 230 235 240
 Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro
 245 250 255
 Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
 260

 <210> 293
 <211> 236
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид

 <400> 293
 Met Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp
 1 5 10 15

 Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe
 20 25 30

 Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe
 35 40 45

 Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn
 50 55 60

 Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro
 65 70 75 80

 Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser
 85 90 95

 Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe
 100 105 110

 Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr
 115 120 125

 His Gly Ser Glu Asp Ser Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp
 130 135 140

 Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
 145 150 155 160

 Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr
 165 170 175

 Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
 180 185 190

 Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
 195 200 205

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys
 210 215 220

Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
 225 230 235

<210> 294

<211> 242

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 294

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly
 85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Gln Gly Gln
 100 105 110

Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln
 115 120 125

Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro
 130 135 140

Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln
 145 150 155 160

Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile
 165 170 175

Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala
 180 185 190

Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr
 195 200 205

Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu

029334

210 215 220
 Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu
 225 230 235 240
 Asp Ser

 <210> 295
 <211> 237
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 295
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Glu Asp Glu
 85 90 95
 Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Met Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile
 100 105 110
 Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val
 115 120 125
 Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr
 130 135 140
 Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys
 145 150 155 160
 Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys
 165 170 175
 Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys
 180 185 190
 His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro
 195 200 205

029334

Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His
210 215 220

Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
225 230 235

<210> 296

<211> 37

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 296

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 297

<211> 37

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 297

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 298

<211> 32

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 298

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 299

<211> 32
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 299
 Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Asn Glu Leu
 1 5 10 15

His Lys Leu Asn Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Thr Tyr
 20 25 30

<210> 300
 <211> 37
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 300
 Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 301
 <211> 37
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 301
 Lys Cys Asn Met Ala Thr Cys Ala Thr Gln His Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15

Asp Arg Ser Arg Asn Asn Leu Gly Thr Ile Phe Ser Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 302
 <211> 37
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 302
 Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

029334

1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 303
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 303
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Asn Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 304
<211> 146
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 304
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Lys Cys Asn
100 105 110

Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser
115 120 125

Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn

130

135

140

Thr Tyr
145

<210> 305

<211> 141

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 305

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala
100 105 110

Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly
115 120 125

Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
130 135 140

<210> 306

<211> 145

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 306

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln

029334

35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Lys Cys Asn Thr
100 105 110

Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser
115 120 125

Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr
130 135 140

Tyr
145

<210> 307
<211> 140
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 307
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Gly Gly
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr
100 105 110

Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala
115 120 125

029334

Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
130 135 140

<210> 308

<211> 146

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 308

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Lys Cys Asn
100 105 110

Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser
115 120 125

Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn
130 135 140

Thr Tyr
145

<210> 309

<211> 141

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 309

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

029334

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45
Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60
Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80
Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95
Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala
100 105 110
Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly
115 120 125
Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
130 135 140

<210> 310

<211> 145

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 310

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Lys Cys Asn Thr
100 105 110

Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser
115 120 125

Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr

130

135

140

Tyr
145

<210> 311

<211> 140

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 311

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

<210> 312

<211> 141

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 312

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln

35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
 85 90 95
 Pro Ser Gln Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Lys Cys Asn
 100 105 110
 Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu
 115 120 125
 Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
 130 135 140
 <210> 313
 <211> 136
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
 <400> 313
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
 85 90 95
 Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val
 100 105 110
 Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg
 115 120 125
 Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
 130 135

<210> 314
 <211> 140
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 314
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
 85 90 95

 Pro Ser Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Lys Cys Asn Thr
 100 105 110

 Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln
 115 120 125

 Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
 130 135 140

<210> 315
 <211> 135
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 315
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

029334

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Gly Gly
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu
100 105 110

Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr
115 120 125

Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
130 135

<210> 316

<211> 141

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 316

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Cys Ser Asn
100 105 110

Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Asn Glu Leu His Lys Leu
115 120 125

Asn Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Thr Tyr
130 135 140

<210> 317

<211> 136

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 317

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

<210> 318

<211> 140

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 318

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys

029334

85 90 95

Pro Ser Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Cys Ser Asn Leu
100 105 110

Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Asn Glu Leu His Lys Leu Asn
115 120 125

Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Thr Tyr
130 135 140

<210> 319
 <211> 135
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 319
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Gly Gly
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu
100 105 110

Gly Lys Leu Ser Asn Glu Leu His Lys Leu Asn Thr Tyr Pro Arg Thr
115 120 125

Asp Val Gly Ala Asn Thr Tyr
130 135

<210> 320
 <211> 100
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 320
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

029334

1	5	10	15
Pro Thr Ser	Leu Leu Ile Ser Trp His	Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser	
	20	25	30
Tyr Tyr Arg	Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser	Pro Val Gln	
	35	40	45
Glu Phe Thr Val	Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu		
	50	55	60
Lys Pro Gly Val	Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser		
65	70	75	80
Lys Tyr Tyr Tyr	Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys		
	85	90	95
Pro Ser Gln Cys			
	100		

<210> 321
 <211> 106
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 321
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30
Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45
Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60
Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80
Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95
Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys
100 105

<210> 322
 <211> 100
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический

полипептид

<400> 322

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95Pro Ser Gln Cys
100

<210> 323

<211> 106

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 323

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys
100 105

<210> 324

<211> 100

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 324

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Cys
100

<210> 325

<211> 106

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 325

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys
100 105

<210> 326
 <211> 100
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 326
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
 85 90 95

 Pro Ser Gln Cys
 100

<210> 327
 <211> 106
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 327
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
 85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys
100 105

<210> 328

<211> 106

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 328

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys
100 105

<210> 329

<211> 36

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 329

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 330

<211> 36

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический

полипептид

<400> 330

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 331

<211> 36

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 331

Tyr Pro Ala Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 332

<211> 36

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 332

Tyr Pro Ser Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 333

<211> 36

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 333

Tyr Pro Ala Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

029334

Leu Ser Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 334

<211> 34

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 334

Ala Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ser
1 5 10 15

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

Arg Tyr

<210> 335

<211> 36

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 335

Tyr Pro Ala Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 336

<211> 36

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 336

Tyr Pro Ala Lys Pro Gln Ala Pro Gly Glu His Ala Ser Pro Asp Glu
1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Thr Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Phe

35

<210> 337
 <211> 37
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 337
 Ala Tyr Pro Pro Lys Pro Glu Ser Pro Gly Asp Ala Ala Ser Pro Glu
 1 5 10 15

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

 Thr Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 338
 <211> 143
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 338
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
 85 90 95

 Pro Ser Gln Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Ile Lys Pro
 100 105 110

 Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr
 115 120 125

 Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
 130 135 140

<210> 339

<211> 138
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 339
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
 85 90 95

 Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu
 100 105 110

 Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His
 115 120 125

 Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
 130 135

<210> 340
 <211> 142
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 340
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser

029334

65				70				75				80			
Lys	Tyr	Tyr	Tyr	Pro ₈₅	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr ₉₀	Arg	Thr	Glu	Ile	Glu ₉₅	Lys
Pro	Ser	Gln	Gly ₁₀₀	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly ₁₀₅	Ser	Gly	Ser	Ile	Lys ₁₁₀	Pro	Glu
Ala	Pro	Gly ₁₁₅	Glu	Asp	Ala	Ser	Pro ₁₂₀	Glu	Glu	Leu	Asn	Arg ₁₂₅	Tyr	Tyr	Ala
Ser ₁₃₀	Leu	Arg	His	Tyr	Leu	Asn ₁₃₅	Leu	Val	Thr	Arg	Gln ₁₄₀	Arg	Tyr		

<210>	341
<211>	137
<212>	БЕЛОК
<213>	искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 341
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Gly Gly
85 90 95

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp
100 105 110

Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr
115 120 125

Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
130 135

<210>	342
<211>	100
<212>	БЕЛОК
<213>	искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический

полипептид

<400> 342

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95Pro Ser Gln Cys
100

<210> 343

<211> 106

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 343

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys
100 105

<210> 344

<211> 106

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 344

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys
100 105

<210> 345

<211> 36

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 345

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
35

<210> 346

<211> 36

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 346

Ala Pro Leu Glu Pro Glu Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Ala Gln Tyr Ala Ala Glu Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr

20

25

30

Arg Pro Arg Tyr
35

<210> 347
<211> 36
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 347
Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asp Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Ala Gln Tyr Ala Ala Glu Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
35

<210> 348
<211> 36
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 348
Ala Ser Leu Glu Pro Glu Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Ala Gln Tyr Ala Ala Glu Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
35

<210> 349
<211> 36
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 349
Ala Pro Met Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Ala Gln Tyr Ala Ala Glu Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
35

<210> 350
 <211> 36
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
 <400> 350
 Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Gln Tyr Ala Ala Glu Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30
 Arg Pro Arg Tyr
 35

<210> 351
 <211> 36
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
 <400> 351
 Ser Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Gln Tyr Ala Ala Glu Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30
 Arg Pro Arg Tyr
 35

<210> 352
 <211> 36
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
 <400> 352
 Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asp Ala Thr Pro Gln Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Gln Tyr Ala Ala Glu Met Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30
 Arg Pro Arg Tyr
 35

<210> 353
 <211> 36
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 353
 Ala Pro Leu Glu Pro Met Tyr Pro Gly Asp Tyr Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Gln Tyr Glu Thr Gln Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Thr Leu Thr
 20 25 30
 Arg Pro Arg Tyr
 35

<210> 354
 <211> 36
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 354
 Ala Pro Leu Glu Pro Met Tyr Pro Gly Asp Tyr Ala Thr His Glu Gln
 1 5 10 15
 Arg Ala Gln Tyr Glu Thr Gln Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Thr Leu Thr
 20 25 30
 Arg Pro Arg Tyr
 35

<210> 355
 <211> 36
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 355
 Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15
 Met Ala Gln Tyr Ala Ala Glu Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30
 Arg Pro Arg Tyr
 35

<210> 356
 <211> 36
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 356
 Ala Pro Pro Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asp Ala Thr Pro Glu Gln

029334

1 5 10 15
 Met Ala Glu Tyr Val Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30
 Arg Pro Arg Tyr
 35

 <210> 357
 <211> 36
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 357
 Val Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15

 Met Ala Gln Tyr Ala Ala Glu Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30
 Arg Pro Arg Tyr
 35

 <210> 358
 <211> 145
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 358
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
 85 90 95

 Pro Ser Gln Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Ala Pro Leu
 100 105 110

 Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln Met Ala Gln

029334

115 120 125
 Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg Pro Arg
 130 135 140

Tyr
 145

<210> 359
 <211> 140
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 359
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
 85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro
 100 105 110

Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln Met Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu
 115 120 125

Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg Pro Arg Tyr
 130 135 140

<210> 360
 <211> 144
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 360
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser

029334

20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
 85 90 95
 Pro Ser Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ala Pro Leu Glu
 100 105 110
 Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln Met Ala Gln Tyr
 115 120 125
 Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg Pro Arg Tyr
 130 135 140
 <210> 361
 <211> 139
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический
 полипептид
 <400> 361
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45
 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Gly Gly
 85 90 95
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly
 100 105 110
 Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln Met Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg
 115 120 125

Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg Pro Arg Tyr
130 135

<210> 362

<211> 100

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 362

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Cys
100

<210> 363

<211> 106

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 363

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

029334

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys
100 105

<210> 364

<211> 106

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 364

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys
100 105

<210> 365

<211> 49

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 365

Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
1 5 10 15

Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu
20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro
35 40 45

Val

<210> 366

<211> 49

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 366

Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
1 5 10 15

Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Lys Leu
20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro
35 40 45

Val

<210> 367

<211> 49

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 367

Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
1 5 10 15

Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu
20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Gln Arg Phe Tyr Gly Pro
35 40 45

Val

<210> 368

<211> 49

<212> БЕЛОК

<213> Pan sp.

<400> 368

Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Thr Leu
1 5 10 15

Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu
20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro
35 40 45

Val

<210> 369

<211> 49
 <212> БЕЛОК
 <213> Macaca sp.

<400> 369
 Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Ala Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
 1 5 10 15

Glu Pro Lys Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu
 20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro
 35 40 45

Val

<210> 370
 <211> 49
 <212> БЕЛОК
 <213> Bos sp.

<400> 370
 Tyr Leu Asp His Trp Leu Gly Ala Pro Ala Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
 1 5 10 15

Glu Pro Lys Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu
 20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro
 35 40 45

Val

<210> 371
 <211> 49
 <212> БЕЛОК
 <213> Canis sp.

<400> 371
 Tyr Leu Asp Ser Gly Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
 1 5 10 15

Glu Pro Lys Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asn Cys Asp Glu Leu
 20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Gln Arg Phe Tyr Gly Pro
 35 40 45

Val

<210> 372
 <211> 49
 <212> БЕЛОК
 <213> Sus sp.

<400> 372
 Tyr Leu Asp His Gly Leu Gly Ala Pro Ala Pro Tyr Pro Asp Pro Leu

029334

1 5 10 15
 Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu
 20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Ile
 35 40 45

Ala

<210> 373
 <211> 49
 <212> БЕЛОК
 <213> Ovis sp.

<400> 373
 Tyr Leu Asp Pro Gly Leu Gly Ala Pro Ala Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
 1 5 10 15

Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu
 20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro
 35 40 45

Val

<210> 374
 <211> 49
 <212> БЕЛОК
 <213> Oryctolagus sp.

<400> 374
 Gln Leu Ile Asp Gly Gln Gly Ala Pro Ala Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
 1 5 10 15

Glu Pro Lys Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu
 20 25 30

Ala Asp Gln Val Gly Leu Gln Asp Ala Tyr Gln Arg Phe Tyr Gly Pro
 35 40 45

Val

<210> 375
 <211> 46
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus sp.

<400> 375
 Tyr Leu Gly Ala Ser Val Pro Ser Pro Asp Pro Leu Glu Pro Thr Arg
 1 5 10 15

Glu Gln Cys Glu Leu Asn Pro Ala Cys Asp Glu Leu Ser Asp Gln Tyr
 20 25 30

029334

Gly Leu Lys Thr Ala Tyr Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Thr Ile
35 40 45

<210> 376
<211> 50
<212> БЕЛОК
<213> Rattus sp.

<400> 376
Tyr Leu Asn Asn Gly Leu Gly Ala Pro Ala Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
1 5 10 15

Glu Pro His Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asn Cys Asp Glu Leu
20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Asp Ala Tyr Lys Arg Ile Tyr Gly Thr
35 40 45

Thr Val
50

<210> 377
<211> 49
<212> БЕЛОК
<213> Gallus sp.

<400> 377
His Tyr Ala Gln Asp Ser Gly Val Ala Gly Ala Pro Pro Asn Pro Leu
1 5 10 15

Glu Ala Gln Arg Glu Val Cys Glu Leu Ser Pro Asp Cys Asp Glu Leu
20 25 30

Ala Asp Gln Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro
35 40 45

Val

<210> 378
<211> 49
<212> БЕЛОК
<213> xenopus laevis

<400> 378
Ser Tyr Gly Asn Asn Val Gly Gln Gly Ala Ala Val Gly Ser Pro Leu
1 5 10 15

Glu Ser Gln Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu
20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro
35 40 45

Val

<210> 379

<211> 152
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 379
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Glu Asp Glu
 85 90 95

 Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro
 100 105 110

 Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu
 115 120 125

 Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala
 130 135 140

 Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro Val
 145 150

<210> 380
 <211> 157
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 380
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

 Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

 Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

 Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu

50 55 60
 Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80
 Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly
 85 90 95
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Tyr Leu Tyr Gln
 100 105 110
 Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu Glu Pro Arg Arg
 115 120 125
 Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu Ala Asp His Ile
 130 135 140
 Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro Val
 145 150 155

<210> 381

<211> 100

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 381

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
 65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
 85 90 95

Pro Ser Gln Cys
 100

<210> 382

<211> 152

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический

полипептид

<400> 382

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

<210> 383

<211> 157

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 383

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

029334

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Leu Tyr Gln
100 105 110

Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu Glu Pro Arg Arg
115 120 125

Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Lys Leu Ala Asp His Ile
130 135 140

Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro Val
145 150 155

<210> 384

<211> 100

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 384

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Cys
100

<210> 385

<211> 152

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 385

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

029334

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

<210> 386

<211> 157

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 386

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Leu Tyr Gln

029334

100 105 110

Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu Glu Pro Arg Arg
115 120 125

Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu Ala Asp His Ile
130 135 140

Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Gln Arg Phe Tyr Gly Pro Val
145 150 155

<210> 387
<211> 100
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 387
Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Cys
100

<210> 388
<211> 152
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> может присутствовать или не присутствовать

<400> 388
Met Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro
1 5 10 15

029334

Leu Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu
20 25 30

Leu Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly
35 40 45

Pro Val Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Val Ser Asp
50 55 60

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
65 70 75 80

Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr
85 90 95

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
100 105 110

Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
115 120 125

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro
130 135 140

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
145 150

<210> 389

<211> 157

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> может присутствовать или не присутствовать

<400> 389

Met Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro
1 5 10 15

Leu Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu
20 25 30

Leu Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly
35 40 45

Pro Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
65 70 75 80

029334

Pro Thr Ser Leu 85 Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser 90 95

Tyr Tyr Arg Ile 100 Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln 105 110

Glu Phe Thr Val 115 Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu 120 125

Lys Pro Gly Val 130 Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser 135 140

Lys Tyr Tyr Tyr Pro 145 Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu 150 155

<210> 390

<211> 62

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Может присутствовать или не присутствовать

<400> 390

Met Tyr Leu Tyr 1 Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro 5 10 15

Leu Glu Pro Arg Arg Glu Val 20 Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu 25 30

Leu Ala Asp His Ile Gly Phe 35 Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly 40 45

Pro Val Glu Asp Glu Asp 50 Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys 55 60

<210> 391

<211> 152

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Может присутствовать или не присутствовать

<400> 391

Met Tyr Leu Tyr 1 Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro 5 10 15

029334

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

<210> 392
<211> 157
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> может присутствовать или не присутствовать

<400> 392
Met Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro
1 5 10 15

Leu Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Lys
20 25 30

Leu Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly
35 40 45

Pro Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
65 70 75 80

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
85 90 95

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
100 105 110

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
115 120 125

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
130 135 140

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
145 150 155

<210> 393

<211> 62

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> может присутствовать или не присутствовать

<400> 393

Met Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro
1 5 10 15

Leu Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Lys
20 25 30

Leu Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly
35 40 45

Pro Val Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys
50 55 60

<210> 394

<211> 152

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> может присутствовать или не присутствовать

<400> 394

Met Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro
1 5 10 15

029334

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

<210> 395
<211> 157
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> может присутствовать или не присутствовать

<400> 395
Met Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro
1 5 10 15

Leu Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu
20 25 30

Leu Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Gln Arg Phe Tyr Gly
35 40 45

Pro Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
65 70 75 80

Pro Thr Ser Leu₈₅ Ile Ser Trp His Ser₉₀ Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser₉₅

Tyr Tyr Arg Ile₁₀₀ Thr Tyr Gly Glu Thr₁₀₅ Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln₁₁₀

Glu Phe Thr₁₁₅ Val Pro Tyr Ser Gln₁₂₀ Thr Thr Ala Thr Ile₁₂₅ Ser Gly Leu

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr₁₃₅ Ile Thr Val Tyr Ala₁₄₀ Val Tyr Gly Ser

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile₁₅₀ Ser Ile Asn Tyr Arg₁₅₅ Thr Glu

<210> 396

<211> 62

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> может присутствовать или не присутствовать

<400> 396

Met Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro_{1 5 10 15}

Leu Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Lys_{20 25 30}

Leu Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly_{35 40 45}

Pro Val Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly Cys_{50 55 60}

<210> 397

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 397

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gly_{1 5 10}

<210> 398

<211> 567

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 398

atgcatccga ttccgatatg cagcccgtg ctgcagtttg gcggccaggt gcgtcagcgt	60
tatctgtata ccgatgatgc gcagcagacc gaagcgcacg tggaaattcg tgaagatggc	120
accgtgggcg gtgcggcgga tcagagcccg gaaagcctgc tgcagctgaa agcgtgaaa	180
ccggcgctga ttcagattct gggcgtgaaa accagccgtt ttctgtgcca gcgtccggat	240
ggcgcgctgt atggcagcct gcattttgat ccggaagcgt gcagctttcg tgaactgctg	300
ctggaagatg gctataacgt gtatcagagc gaagcgcacg gcctgccgct gcatctgccg	360
ggcaacaaaa gcccgcatcg tgatccggca ccgcgtgggc cggcacgttt tctgccgctg	420
ccgggtctgc cgccagcact gccggaaccg ccgggtattc tggcaccgca gccgccggat	480
gttggtagca gcgatccgct gtctatggtg ggtccgagcc agggctcgtag cccgagctat	540
gcgcatcatc atcatcacca ttaataa	567

<210> 399

<211> 570

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 399

atgcatccga ttccgatatg cagcccgtg ctgcagtttg gcggccaggt gcgtcagcgt	60
tatctgtata ccgatgatgc gcagcagacc gaagcgcacg tggaaattcg tgaagatggc	120
accgtgggcg gtgcggcgga tcagagcccg gaaagcctgc tgcagctgaa agcgtgaaa	180
ccggcgctga ttcagattct gggcgtgaaa accagccgtt ttctgtgcca gcgtccggat	240
ggcgcgctgt atggcagcct gcattttgat ccggaagcgt gcagctttcg tgaactgctg	300
ctggaagatg gctataacgt gtatcagagc gaagcgcacg gcctgccgct gcatctgccg	360
ggcaacaaaa gcccgcatcg tgatccggca ccgcgtgggc cggcacgttt tctgccgctg	420
ccgggtctgc cgccagcact gccggaaccg ccgggtattc tggcaccgca gccgccggat	480
gttggtagca gcgatccgct gtctatggtg ggtccgagcc agggctcgtag cccgagctat	540
gcgagccatc atcatcatca ccattaataa	570

<210> 400

<211> 564

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 400

atgcatcatc atcatcacca tccgattccg gatagcagcc cgctgctgca gtttgccggc	60
caggctgcgtc agcgttatct gtataccgat gatgcgcagc agaccgaagc gcatctggaa	120
attcgtgaag atggcaccgt gggcggtgctg gcggatcaga gcccgaaag cctgctgcag	180

ctgaaagcgc tgaaacccggg cgtgattcag attctgggcg tgaaaaccag ccgttttctg	240
tgccagcgctc cggatggcgc gctgtatggc agcctgcatt ttgatccgga agcgtgcagc	300
tttcgtgaac tgctgctgga agatggctat aacgtgtatc agagcgaagc gcatggcctg	360
ccgctgcatac tgccgggcaa caaaagcccg catcgtgatc cggcaccgcg tgggtccggca	420
cgttttctgc cgctgccggg tctgccgcca gcaactgccg aaccgccggg tattctggca	480
ccgcagccgc cggatgttgg tagcagcgat ccgctgtcta tgggtgggtcc gagccagggc	540
cgtagcccga gctatgcgta ataa	564

<210> 401

<211> 881

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 401

atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcatt ctatggtgaa	120
accggtggta attctccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180
attagcggtc tgaaacccggg tgttgattat accattaccg tgtatgcagt gtatggcagc	240
aaatattatt atccgattag cattaattat cgcaccgaaa ttgataaacc gagcgggtggt	300
agcggtagcg gttcaggtag cggttctggt tctggtagcc cgattccgga tagctctccg	360
ctgctgcagt ttggtgttca ggttcgtcag cgttatctgt ataccgatga tgcacagcag	420
accgaagcac atctggaat tcgtgaagat ggcaccgttg gtggtgcagc agatcagtct	480
ccggaagacc tgctgcagct gaaagcactg aagccagggtg ttattcagat tctgggtgtt	540
aaaaccagcc gttttctgtg tcagcgtccg gatggtgcac tgtatggttag cctgcatttt	600
gatccggaag catgcagctt tcgtgaactc tgctggaaga tggctataat gtgtatcaga	660
gcgaagcaca tgggtctgccg ctgcatttac ctggtaataa atctccgcat cgtgatccgg	720
caccgcgtgg tccggcacgt ttcctgcctc tgccgtgtct gcctccggca ctgccagaac	780
ctccgggtat tctggcaccg cagcctccgg atgttggttag cagcgatccg ctgtctatgg	840
ttggtccgag ccagggtcgt agcccagct atgcaagctg a	881

<210> 402

<211> 882

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 402

atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcatt ctatggtgaa	120
accggtggta attctccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc	180

attagcggtc tgaaccggg tgttgattat accattaccg tgtatgcagt gtatggcagc 240
 aaatattatt atccgattag cattaattat cgcaccgaaa ttgataaacc gagcggtagg 300
 agcggtagcg gttcaggtag cggttctggg tctggtagcc atccgattcc ggatagctct 360
 ccgctgctgc agtttggtgg tcaggttcgt cagcgttatc tgtataccga tgatgcacag 420
 cagaccgaag cacatctgga aattcgtgaa gatggcaccg ttggtggtgc agcagatcag 480
 tctccggaaa gcctgctgca gctgaaagca ctgaagccag gtgttattca gattctgggt 540
 gttaaaacca gccgttttct gtgtcagcgt ccggatgggt cactgtatgg tagcctgcat 600
 tttgatccgg aagcatgcag ctttcgtgaa ctgctgctgg aagatggcta taatgtgtat 660
 cagagcgaag cacatggtct gccctgcat ttacctggta ataaatctcc gcacgtgat 720
 ccggcaccgc gtggtccggc acgtttcctg cctctgcctg gtctgcctcc ggcaactgcc 780
 gaacctccgg gtattctggc accgcagcct ccggatgttg gtagcagcga tccgctgtct 840
 atggttggtc cgagccaggg tcgtagcccg agctatgcat ga 882

<210> 403

<211> 900

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 403

atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg 60
 ctgattagct ggcatagcta ttatgaacag aatagctatt atcgcatcac ctatggtgaa 120
 accggtggtg attctccggt tcaggaattt accgttccgt atagccagac caccgcaacc 180
 attagcggtc tgaaccggg tgttgattat accattaccg tgtatgcagt gtatggcagc 240
 aaatattatt atccgattag cattaattat cgcaccgaaa ttgataaacc gagccagcat 300
 catcatcacc atcatggtg cggtagcggg tcaggtagcg gttctggttc tggtagcccg 360
 attccggata gctctccgct gctgcagttt ggtggtcagg ttcgtcagcg ttatctgtat 420
 accgatgatg cacagcagac cgaagcacat ctggaaattc gtgaagatgg caccgttggt 480
 ggtgcagcag atcagtcctc ggaaagcctg ctgcagctga aagcactgaa gccaggtggt 540
 attcagattc tgggtgttaa aaccagccgt tttctgtgtc agcgtccgga tgggtgactg 600
 tatggtagcc tgcattttga tccggaagca tgcagctttc gtgaactgct gctggaagat 660
 ggctataatg tgtatcagag cgaagcacat ggtctgccgc tgcatttacc tggtaataaa 720
 tctccgcacg gtgatccggc accgcgtggg ccggcacggt tcctgcctct gcctggtctg 780
 cctccggcac tgccagaacc tccgggtatt ctggcaccgc agcctccgga tgttggtagc 840
 agcgatccgc tgtctatggt tgggtccgagc cagggtcgta gcccgagcta tgcaagctga 900

<210> 404

<211> 903

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 404

```

atgccgattc cggatagctc tccgctgctg cagtttggtg gtcagggttcg tcagcgttat      60
ctgtataccg atgatgcaca gcagaccgaa gcacatctgg aaattcgtga agatggcacc      120
gttggtggtg cagcagatca gtctccggaag agcctgctgc agctgaaagc actgaaaccg      180
gggtgttattc agattctggg tggttaaaacc agccgttttc tgtgtcagcg tccggatggt      240
gcactgtatg gtagcctgca ttttgatccg gaagcatgca gctttcgtga actgctgctg      300
gaagatggct ataattgtga tcagagcgaa gcacatggtc tgccgctgca tctgcctggt      360
aataaatctc cgcacatgta tccggcaccg cgtgggtccg cacgtttcct gccgctgcct      420
gggtctgcctc cggcactgcc agaacctccg ggtattctgg caccgcagcc tccggatggt      480
ggtagcagcg atccgctgctc tatggttggt ccgagccagg gtcgtagccc gagctatgca      540
agcggtggtg gcggtagcgg ttctggtagc ggttcagggt ctggttctgg tgtttctgat      600
gttccgcgtg atctggaagt tggtgcagca accccgacca gcctgctgat tagctggcat      660
agctattatg aacagaatag ctattatcgc attacatatg gtgaaaccgg tggttaattct      720
ccggttcagg aatttaccgt tccgtatagc cagaccaccg caaccattag cgggtctgaag      780
cctgggtggtg attataccat taccgtgtat gcagtttatg gcagcaaata ttattatccg      840
attagcatta attatcgac cgaaattgaa aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat      900
tga                                                                 903

```

<210> 405

<211> 885

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 405

```

atgccgattc cggatagctc tccgctgctg cagtttggtg gtcagggttcg tcagcgttat      60
ctgtataccg atgatgcaca gcagaccgaa gcacatctgg aaattcgtga agatggcacc      120
gttggtggtg cagcagatca gtctccggaag agcctgctgc agctgaaagc actgaaaccg      180
gggtgttattc agattctggg tggttaaaacc agccgttttc tgtgtcagcg tccggatggt      240
gcactgtatg gtagcctgca ttttgatccg gaagcatgca gctttcgtga actgctgctg      300
gaagatggct ataattgtga tcagagcgaa gcacatggtc tgccgctgca tctgcctggt      360
aataaatctc cgcacatgta tccggcaccg cgtgggtccg cacgtttcct gccgctgcct      420
gggtctgcctc cggcactgcc agaacctccg ggtattctgg caccgcagcc tccggatggt      480
ggtagcagcg atccgctgctc tatggttggt ccgagccagg gtcgtagccc gagctatgca      540
agcggtggtg gcggtagcgg ttctggtagc ggttcagggt ctggttctgg tgtttctgat      600
gttccgcgtg atctggaagt tggtgcagca accccgacca gcctgctgat tagctggcat      660
agctattatg aacagaatag ctattatcgc attacatatg gtgaaaccgg tggttaattct      720

```

ccggttcagg aatttaccgt tccgtatagc cagaccaccg caaccattag cggtctgaag	780
cctggtgtgg attataccat taccgtgtat gcagtttatg gcagcaaata ttattatccg	840
attagcatta attatcgac cgaattgaa aaaccgagcc agtga	885

<210> 406
 <211> 558
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 406	
atgcatcatc atcaccatca tattccggat agctctccgc tgctgcagtt tgggtggtcag	60
gttcgtcagc gttatctgta taccgatgat gcacagcaga ccgaagcaca tctggaaatt	120
cgtgaagatg gcaccgttgg tgggtgcagca gatcagttctc cggaaagcct gctgcagctg	180
aaagcactga aaccgggtgt tattcagatt ctgggtgtta aaaccagccg ttttctgtgt	240
cagcgtccgg atgggtgact gtatggtagc ctgcattttg atccggaagc atgtagcttt	300
cgtgaactgc tgctggaaga tggctataat gtgtatcaga gcgaagcaca tggctgccc	360
ctgcattctgc ctggtataaa atctccgcac ctggtatccg caccgcgtgg tccggcacgt	420
tttctgccac tgcctgtgtc gcctccggca ctgccagaac cgcgggtat tctggcaccg	480
cagccgccgg atgttggtag cagcgatccg ctgagcatgg ttggtccgag ccagggctcgt	540
agcccagact atgcaagc	558

<210> 407
 <211> 543
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 407	
atgcatcatc atcaccatca tccgctgctg cagtttggtg gtcagggttcg tcagcgttat	60
ctgtataccg atgatgcaca gcagaccgaa gcacatctgg aaattcgtga agatggcacc	120
gttggtggtg cagcagatca gtctccggaa agcctgctgc agctgaaagc actgaaaccg	180
ggtgttattc agattctggg tggtaaaacc agccgttttc tgtgtcagcg tccggatggt	240
gcactgtatg gtagcctgca ttttgatccg gaagcatgta gctttcgtga actgctgctg	300
gaagatggct ataattgtga tcagagcgaa gcacatggtc tgccgctgca tctgcctggt	360
aataaatctc cgcacgtgta tccggcaccg cgtgggtccg cactgtttct gccactgcct	420
ggtctgcctc cggcactgcc agaaccgccg ggtattctgg caccgcagcc gccggatggt	480
ggtagcagcg atccgctgag catggttggt ccgagccagg gtcgtagccc gagctatgca	540
agc	543

<210> 408
 <211> 34
 <212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 408

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

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

Arg Tyr

<210> 409

<211> 24

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 409

Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu
1 5 10 15

Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20

<210> 410

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 410

Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 411

<211> 15

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 411

Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 412

<211> 13

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический

пептид

<400> 412

Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

<210> 413

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 413

Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

<210> 414

<211> 24

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 414

Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu
1 5 10 15Asn Leu Leu Thr Arg Gln Arg Tyr
20

<210> 415

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 415

Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 416

<211> 15

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 416

Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 417

<211> 13

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 417

Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

<210> 418

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 418

Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

<210> 419

<211> 77

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 419

Met Asn Leu Arg Leu Cys Val Gln Ala Leu Leu Leu Trp Leu Ser
1 5 10 15Leu Thr Ala Val Cys Gly Gly Ser Leu Met Pro Leu Pro Asp Gly Asn
20 25 30Gly Leu Gln Asp Gly Asn Val Arg His Leu Val Gln Pro Arg Gly Ser
35 40 45Arg Asn Gly Pro Gly Pro Trp Gln Gly Gly Arg Arg Lys Phe Arg Arg
50 55 60Gln Arg Pro Arg Leu Ser His Lys Gly Pro Met Pro Phe
65 70 75

<210> 420

<211> 36

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 420

Leu Val Gln Pro Arg Gly Ser Arg Asn Gly Pro Gly Pro Trp Gln Gly
1 5 10 15Gly Arg Arg Lys Phe Arg Arg Gln Arg Pro Arg Leu Ser His Lys Gly
20 25 30

Pro Met Pro Phe

35

<210> 421
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 421
 Lys Phe Arg Arg Gln Arg Pro Arg Leu Ser His Lys Gly Pro Met Pro
 1 5 10 15

Phe

<210> 422
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 422
 Gln Arg Pro Arg Leu Ser His Lys Gly Pro Met Pro Phe
 1 5 10

<210> 423
 <211> 12
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

 <400> 423
 Arg Pro Arg Leu Ser His Lys Gly Pro Met Pro Phe
 1 5 10

<210> 424
 <211> 117
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

 <400> 424
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu

029334

50

55

60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Asp
85 90 95

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Gln Arg Pro Arg Leu Ser His Lys
100 105 110

Gly Pro Met Pro Phe
115

<210> 425

<211> 132

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 425

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gln Arg Pro Arg Leu Ser His Lys Gly
115 120 125

Pro Met Pro Phe
130

<210> 426

<211> 126

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический

полипептид

<400> 426

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

<210> 427

<211> 155

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический
полипептид

<400> 427

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95Pro Ser Gln His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Leu Val Gln Pro Arg Gly Ser Arg Asn
115 120 125

Gly Pro Gly Pro Trp Gln Gly Gly Arg Arg Lys Phe Arg Arg Gln Arg
130 135 140

Pro Arg Leu Ser His Lys Gly Pro Met Pro Phe
145 150 155

<210> 428

<211> 149

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 428

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Leu Val Gln Pro Arg Gly Ser Arg Asn Gly Pro Gly Pro Trp Gln
115 120 125

Gly Gly Arg Arg Lys Phe Arg Arg Gln Arg Pro Arg Leu Ser His Lys
130 135 140

Gly Pro Met Pro Phe
145

<210> 429

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> может присутствовать или не присутствовать

 <400> 429
 Met Gln Arg Pro Arg Leu Ser His Lys Gly Pro Met Pro Phe Gly Ser
 1 5 10 15

 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Val Ser Asp
 20 25 30

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

 Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr Tyr Arg Ile Thr
 50 55 60

 Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
 65 70 75 80

 Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
 85 90 95

 Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys Tyr Tyr Tyr Pro
 100 105 110

 Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
 115 120

<210> 430
 <211> 143
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> может присутствовать или не присутствовать

 <400> 430
 Met Leu Val Gln Pro Arg Gly Ser Arg Asn Gly Pro Gly Pro Trp Gln
 1 5 10 15

 Gly Gly Arg Arg Lys Phe Arg Arg Gln Arg Pro Arg Leu Ser His Lys
 20 25 30

 Gly Pro Met Pro Phe Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 35 40 45

 Ser Gly Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
 50 55 60

 Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln

029334

65		70		75		80
Asn Ser Tyr Tyr	Arg Ile Thr Tyr Gly	Glu Thr Gly Gly	Asn Ser Pro			
	85		90		95	
Val Gln Glu Phe	Thr Val Pro Tyr Ser	Gln Thr Thr Ala Thr	Ile Ser			
	100		105		110	
Gly Leu Lys Pro	Gly Val Asp Tyr	Thr Ile Thr Val Tyr	Ala Val Tyr			
	115		120		125	
Gly Ser Lys Tyr	Tyr Tyr Pro Ile	Ser Ile Asn Tyr	Arg Thr Glu			
	130		135		140	

<210> 431
 <211> 6
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетическая бхНis метка

<400> 431
 His His His His His His
 1 5

<210> 432
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(20)
 <223> данная последовательность может охватывать 2-10, 2-8, 2-5, 3-10, 3-8, 3-7, 3-5, 4-7, или 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 "Glu-Asp" повторяющихся единиц

<400> 432
 Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp
 1 5 10 15

Glu Asp Glu Asp
 20

<210> 433
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (1)..(20)

<223> данная последовательность может охватывать 2-10, 2-7, 2-5, 3-10, 3-7, 3-5, 3, 4 или 5 "Glu-Asp" повторяющихся единиц

<400> 433

Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp
1 5 10 15

Glu Asp Glu Asp
20

<210> 434

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> неизвестно

<220>

<223> описание неизвестной последовательности: панкреатический пептид

<400> 434

Arg Tyr Tyr Ser Ala
1 5

<210> 435

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<400> 435

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 436

<211> 92

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 436

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Tyr Tyr Glu Gln Asn Ser Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

Phe Thr Val Pro Tyr Ser Gln Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Tyr Gly Ser Lys
65 70 75 80

Tyr Tyr Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu

85

90

<210> 437
 <211> 567
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 437
 atgcatcatc atcatcacca tccgattccg gatagcagcc cgctgctgca gtttgccggc 60
 cagggtgcgtc agcgtttatct gtataccgat gatgcgcagc agaccgaagc gcatctggaa 120
 attcgtgaag atggcaccgt gggcgggtgcg gcggatcaga gcccgaaaag cctgctgcag 180
 ctgaaagcgc tgaaacccggg cgtgattcag attctgggcg tgaaaaaccag ccgttttctg 240
 tgccagcgtc cggatggcgc gctgtatggc agcctgcatt ttgatccgga agcgtgcagc 300
 tttcgtgaac tgctgctgga agatggctat aacgtgtatc agagcgaagc gcatggcctg 360
 ccgctgcattc tgccgggcaa caaaagcccg catcgtgatc cggcaccgcg tgggccggca 420
 cgttttctgc cgctgccggg tctgccgcca gcaactgccg aaccgccggg tattctggca 480
 ccgcagccgc cggatgttgg tagcagcgat ccgctgtcta tggtggttcc gagccagggg 540
 cgtagcccca gctatgcgag ctaataa 567

<210> 438
 <211> 47
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 438
 Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Lys Cys Asn Thr Ala Thr 15
 1 5 10
 Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val Arg Ser Ser Asn Asn 30
 20 25 30
 Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr 45
 35 40 45

<210> 439
 <211> 35
 <212> БЕЛОК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ahx

<400> 439

Xaa Ala Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg
20 25 30

Gln Arg Tyr
35

<210> 440

<211> 44

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 440

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ala Lys Pro Glu Ala Pro
1 5 10 15

Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ser Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu
20 25 30

Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
35 40

<210> 441

<211> 37

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ahx

<400> 441

Xaa Ala Pro Leu Glu Pro Met Tyr Pro Gly Asp Tyr Ala Thr Pro Glu
1 5 10 15

Gln Met Ala Gln Tyr Glu Thr Gln Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Thr Leu
20 25 30

Thr Arg Pro Arg Tyr
35

<210> 442

<211> 36

<212> БЕЛОК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 442

Ala Pro Leu Glu Pro Met Tyr Pro Gly Asp Tyr Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Ala Gln Tyr Glu Thr Gln Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Thr Leu Thr
20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
35

<210> 443
<211> 46
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 443
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ala Pro Leu Glu Pro Met
1 5 10 15

Tyr Pro Gly Asp Tyr Ala Thr Pro Glu Gln Met Ala Gln Tyr Glu Thr
20 25 30

Gln Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Thr Leu Thr Arg Pro Arg Tyr
35 40 45

<210> 444
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(14)
<223> данная последовательность может охватывать от 3 до 7 "Glu-Asp" повторяющихся единиц

<400> 444
Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp
1 5 10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полипептид, содержащий десятый домен фибронектина III типа (¹⁰F_n3), где домен ¹⁰F_n3 связывает домен 1 или 2 сывороточного альбумина человека с K_D 1 мкМ или менее, где домен ¹⁰F_n3 содержит модифицированную аминокислотную последовательность в одной или более из петель AB, BC, CD, DE, EF и FG по сравнению с доменом ¹⁰F_n3 дикого типа (SEQ ID NO: 1) и домен ¹⁰F_n3 содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности домена ¹⁰F_n3, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20 и 24-44.

2. Полипептид по п.1, время полувыведения которого в присутствии альбумина по меньшей мере в 5 раз больше, чем время полувыведения полипептида в сыворотке крови в отсутствие сывороточного альбумина.

3. Полипептид по п.1 или 2, в котором домен ¹⁰F_n3 связывает сывороточный альбумин в диапазоне pH от 5,5 до 7,4.

4. Полипептид по любому из пп.1-3, в котором домен ¹⁰F_n3 содержит одну или более из петель, выбранных из петли BC, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, петли DE, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и петли FG, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

5. Полипептид по любому из пп.1-3, в котором домен ¹⁰F_n3 содержит одну или более из петель, выбранных из петли BC, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, петли DE, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и петли FG, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11.

6. Полипептид по любому из пп.1-3, в котором домен ¹⁰F_n3 содержит одну или более из петель, выбранных из петли BC, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, петли DE, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и петли FG, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

7. Полипептид по любому из пп.1-3, в котором домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит одну или более из петель, выбранных из петли BC, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, петли DE, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и петли FG, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19.

8. Полипептид по любому из пп.1-3, в котором домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит одну или более из петель, выбранных из петли BC, содержащей аминокислотную последовательность в SEQ ID NO: 21, петли DE, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и петли FG, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23.

9. Полипептид по п.1, в котором домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20 и 24-44.

10. Полипептид по любому из пп.1-9, в котором домен $^{10}\text{Fn3}$ дополнительно содержит N-концевую последовательность, выбранную из любой из аминокислотных последовательностей, приведенных в SEQ ID NO: 45-53.

11. Полипептид по любому из пп.1-9, в котором домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 89-116 и 222-225.

12. Полипептид по п.1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

13. Полипептид по п.11, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90.

14. Полипептид по любому из пп.1-13, слитый с гетерологичным полипептидом.

15. Полипептид по п.14, в котором гетерологичный белок выбран из фактора роста фибробластов 21 (FGF21), инсулина, пептида рецептора инсулина, костного морфогенетического белка 9 (BMP-9), амилина, пептида YY (PYY₃₋₃₆), панкреатического полипептида (PP), интерлейкина-21 (IL-21), глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1), плектазина, програнулина, атстррина, остеокальцина (OCN), апелина или полипептида, содержащего домен $^{10}\text{Fn3}$.

16. Полипептид по п.14, в котором гетерологичный белок содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 118, 132-174.

17. Полипептид по любому из пп.14-16, в котором гетерологичный белок содержит второй домен $^{10}\text{Fn3}$, который связывает белок-мишень, отличный от HSA.

18. Полипептид по п.14, дополнительно содержащий третий домен $^{10}\text{Fn3}$, который связывает белок-мишень.

19. Полипептид, содержащий десятый домен фибронектина III типа ($^{10}\text{Fn3}$), где домен $^{10}\text{Fn3}$ (I) содержит модифицированную аминокислотную последовательность в одной или более из петель AB, BC, CD, DE, EF и FG по сравнению с доменом $^{10}\text{Fn3}$ дикого типа, (II) связывает молекулу-мишень, не связанную доменом $^{10}\text{Fn3}$ дикого типа, и (III) содержит C-концевую последовательность, имеющую последовательность (ED)_n, где n представляет собой целое число от 3 до 7 и домен $^{10}\text{Fn3}$ содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности домена $^{10}\text{Fn3}$, состоящей из остатков 9-94 любой из SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20 и 24-44.

20. Полипептид по п.19, в котором C-концевая последовательность на ее N-конце дополнительно содержит E, I или EI.

21. Полипептид по п.19 или 20, в котором C-концевая последовательность повышает растворимость и/или уменьшает агрегацию полипептида.

22. Полипептид по любому из пп.19-21, в котором полипептид связывает мишень с K_D 1 мкМ или менее.

23. Фармацевтическая композиция для лечения диабета, инсулинорезистентности, ожирения, избыточного веса, дислипидемии, гипогликемии, расстройств пищевого поведения или сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая полипептид по любому из пп.1-22.

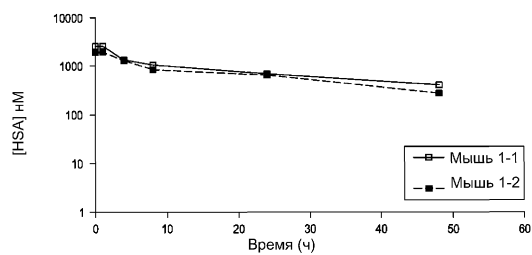
24. Нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид по любому из пп.1-22.

25. Нуклеиновая кислота по п.24, содержащая нуклеотидную последовательность, приведенную в табл. 3.

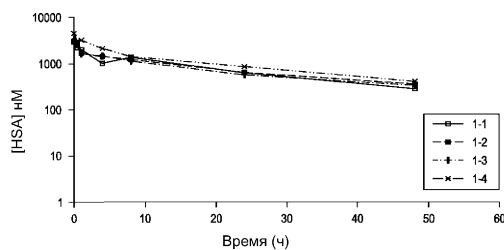
26. Вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту по п.24 или 25.

27. Клетка-хозяин для получения полипептида по любому из пп.1-22, содержащая нуклеиновую кислоту по п.24 или 25.

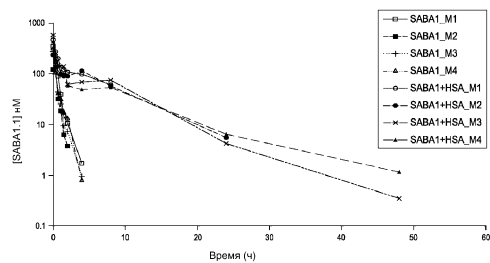
Фармакокинетический профиль HSA в линии мышей без шерстяного покрова



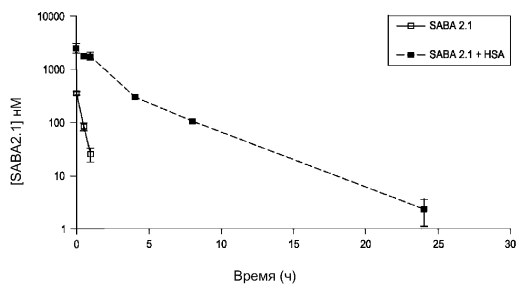
Фармакокинетический профиль HSA в линии мышей без шерстяного покрова



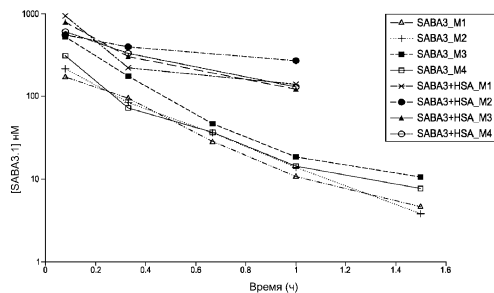
Сравнение фармакокинетики SABA1.1 с HSA и без него

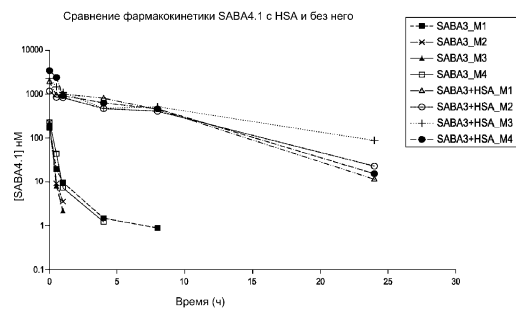


Сравнение фармакокинетики SABA2.1 с HSA и без него

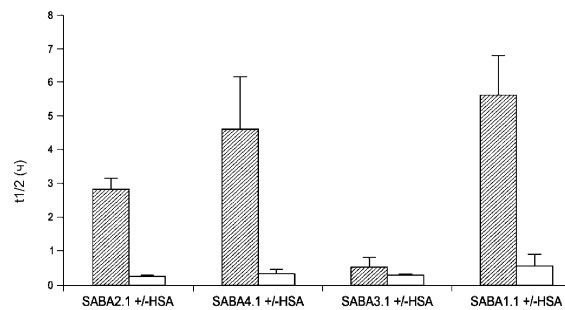


Сравнение фармакокинетики SABA3.1 с HSA и без него

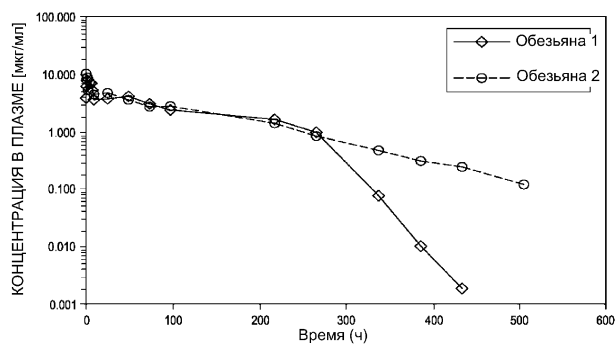




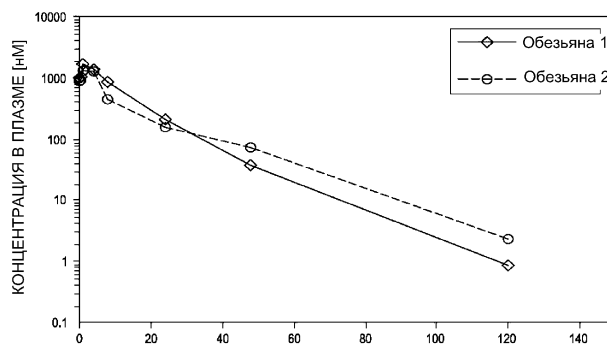
Фиг. 2D



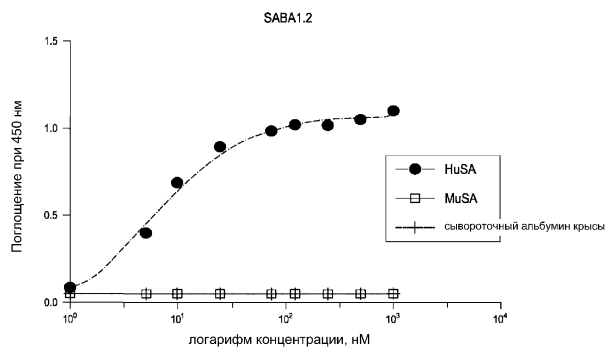
Фиг. 3



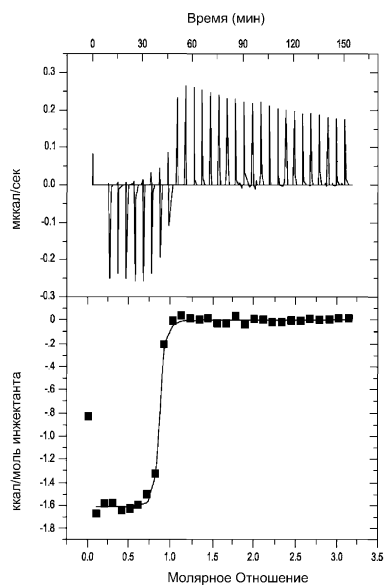
Фиг. 4А



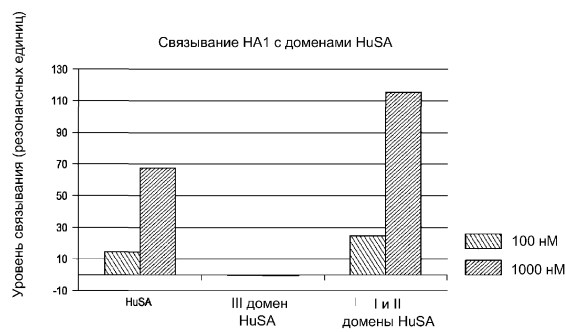
Фиг. 4В



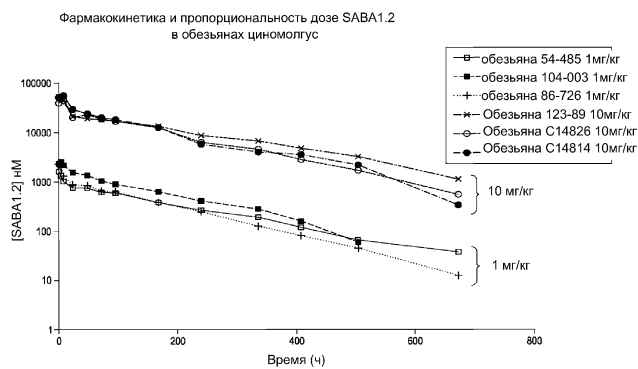
Фиг. 5



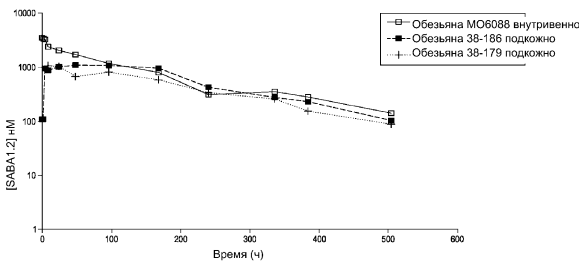
Фиг. 6



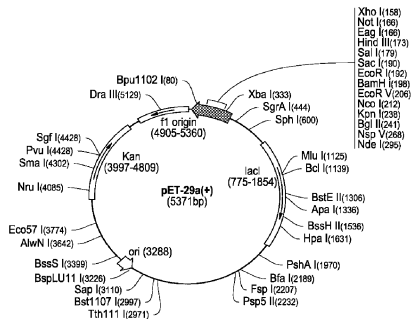
Фиг. 7



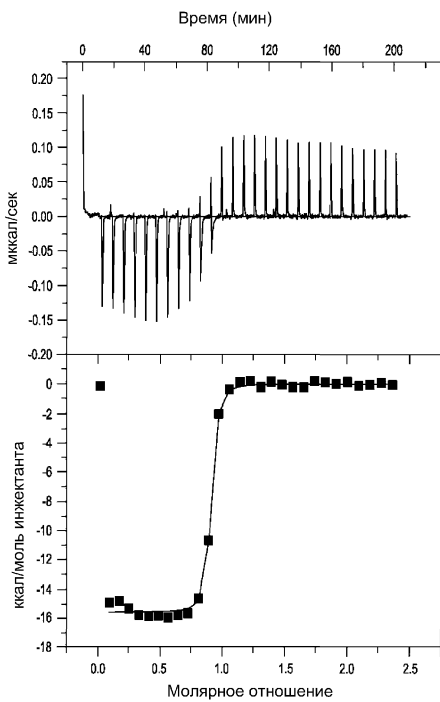
Фиг. 8



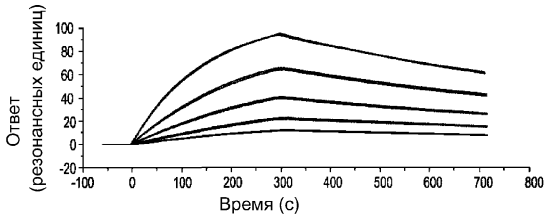
Фиг. 9



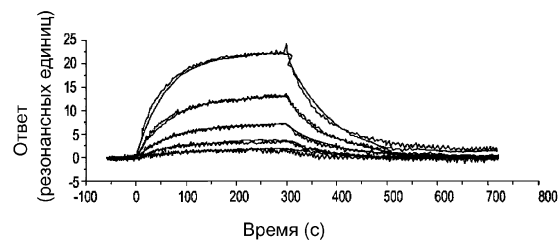
Фиг. 10



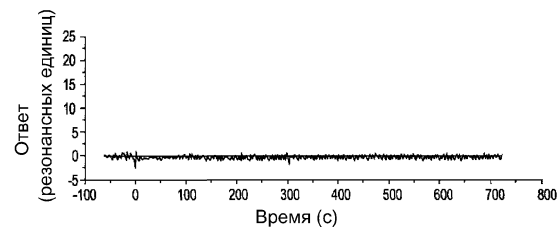
Фиг. 11



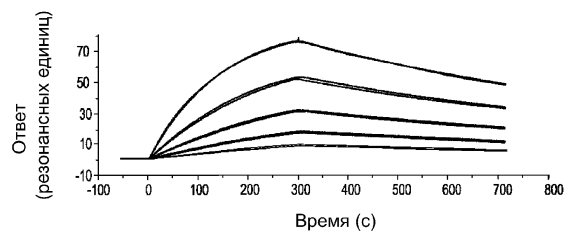
Фиг. 12А



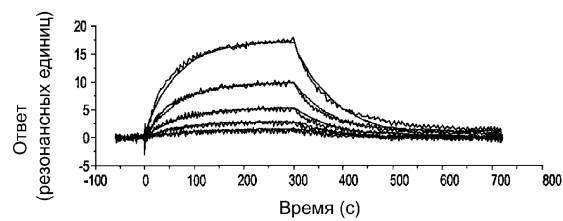
Фиг. 12В



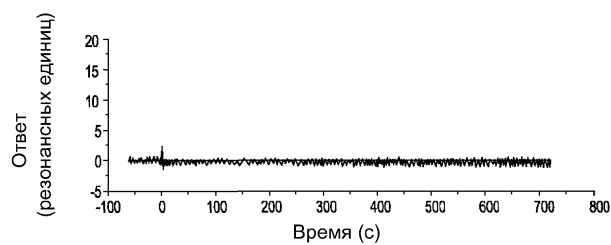
Фиг. 12С



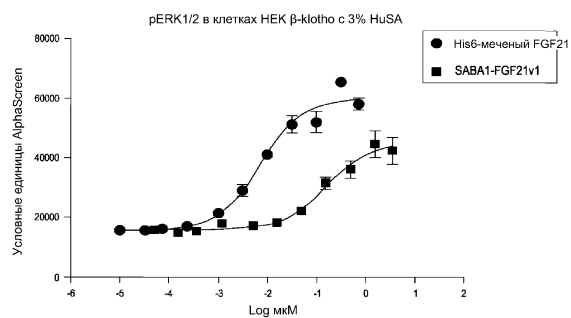
Фиг. 12D



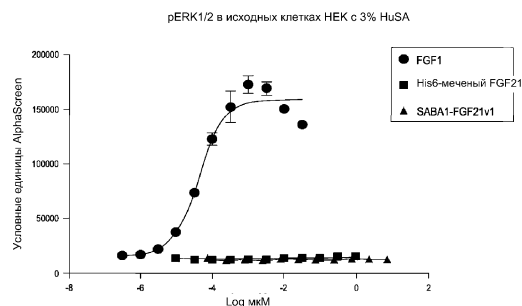
Фиг. 12Е



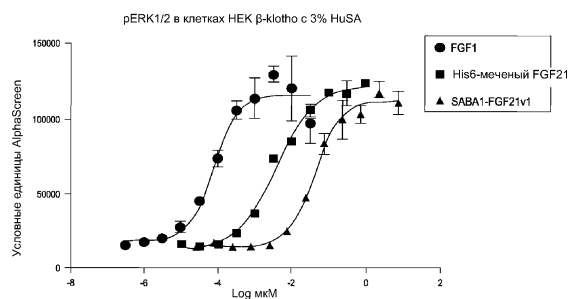
Фиг. 12F



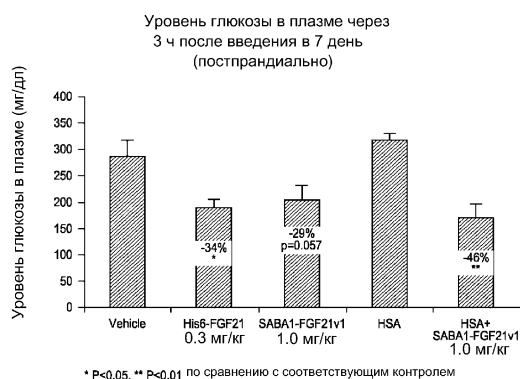
Фиг. 13



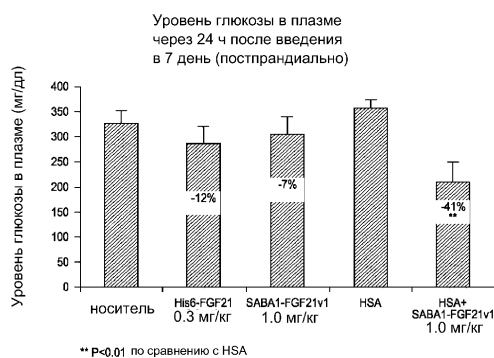
Фиг. 14А



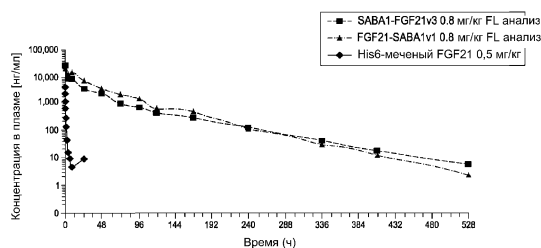
Фиг. 14В



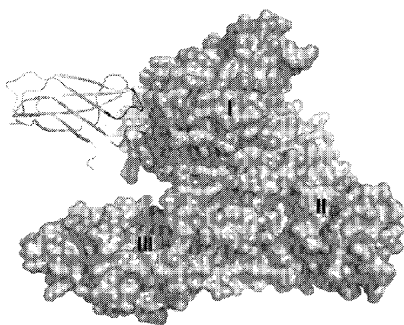
Фиг. 15А



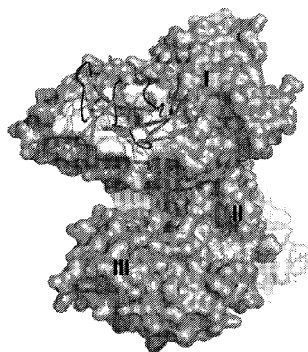
Фиг. 15В



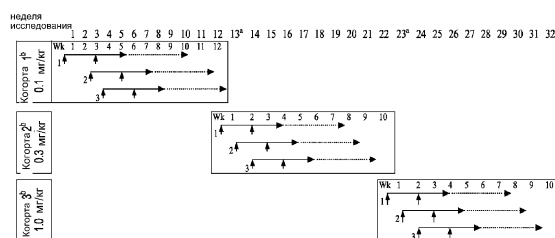
Фиг. 16



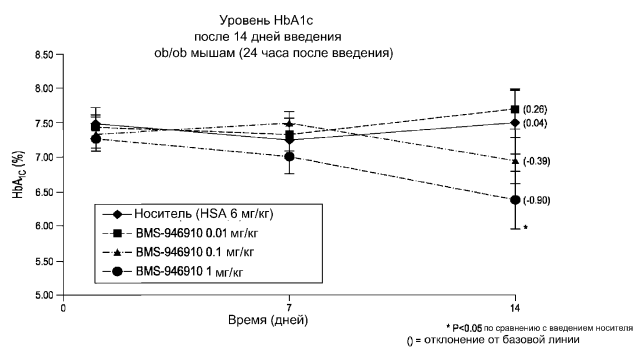
Фиг. 17А



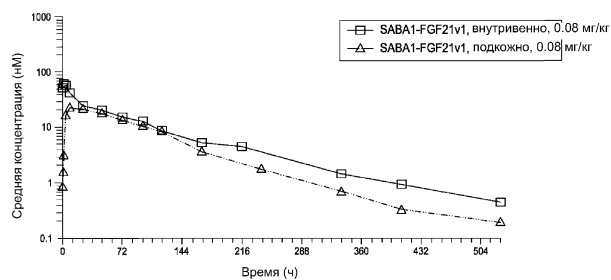
Фиг. 17В



Фиг. 18

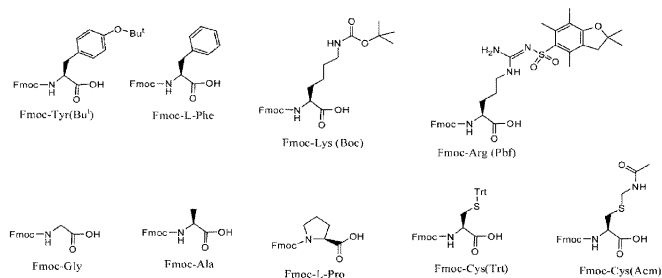
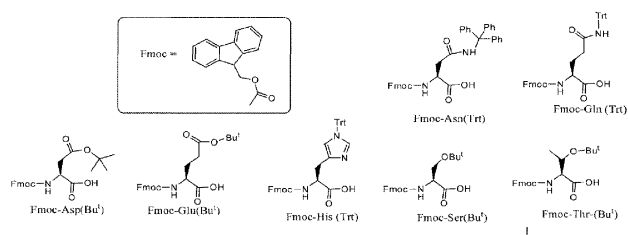


Фиг. 19

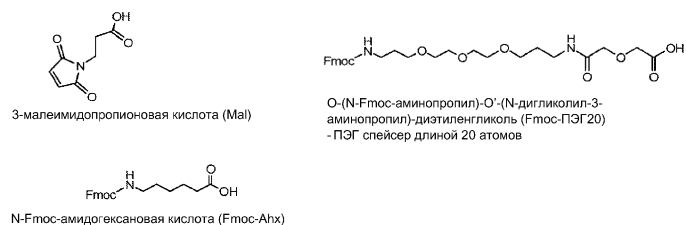


Фиг. 20

Ортогонально защищенные аминокислоты, использованные в твердофазном синтезе



Прочие аминокислоты, использованные в твердофазном синтезе



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2