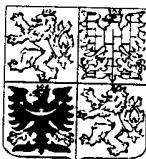


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14. 02. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.03.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/400698**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 11. 97**
(Věstník č. 11/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/02168**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/28566**

(21) Číslo dokumentu:

2793-97

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 12 N	9/14
C 12 N	9/50
C 12 N	15/55
C 12 N	15/57

(71) Přihlášovatel:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY,
Cincinnati, OH, US;

(72) Původce:

Brode Philip Frederick III, Cincinnati, OH,
US;

Barnett Bobby Lee, Cincinnati, OH, US;

Rubingh Donn Nelton, Cincinnati, OH, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Varianta subtilisinu Carlsberg, čistící
prostředek, který ji obsahuje, a gen,
který ji kóduje**

(57) Anotace:

Je popsána varianta subtilisinu Carlsberg s modifikovanou aminokyselinovou sekvencí přírodní aminokyselinové sekvence subtilisnu Carlsberg, která obsahuje oblast první smyčky, oblast druhé smyčky, oblast třetí smyčky, oblast čtvrté smyčky, oblast páté smyčky a oblast šesté smyčky, přičemž v těchto modifikovaných sekvencích obsahuje substituci v jedné nebo více polohách v jedné nebo více oblastech uvedených smyček. Dále je popsán čistící prostředek, který obsahuje variantu subtilisinu Carlsberg, a také gen, který koduje tuto variantu.

CZ 2793-97 A3

2791-97

varianta subtilisinu Carlsberg, čisticí prostředek, který ji obsahuje, a gen, který ji kóduje

PŘÍL.	URČITÉ PRAMĚN VLASTNOSTY	0 5 1 X 3 7	DODA 10 4 1	6 5 1
-------	--------------------------------	-------------	----------------	-------

Oblast techniky

Předložený vynález se týká varianty subtilisinu Carlsberg, která je užitečná jako složka čisticího prostředku, čisticího prostředku, který ji obsahuje, a genu, který kóduje tuto novou variantu subtilisinu Carlsberg.

Dosavadní stav techniky

Enzymy tvoří největší třídu přirozeně se vyskytujících proteinů. Každá skupina enzymů obvykle katalyzuje (urychluje reakci s tím, aniž by se současně spotřebovala) jiný druh chemické reakce. Jedna skupina enzymů, známá jako proteasy, je známa svojí schopností hydrolyzovat (rozkládat sloučeninu na dvě nebo více jednodušších sloučenin za přijetí části H a OH z molekuly vody na obou stranách štěpené chemické vazby) jiné proteiny. Tato schopnost hydrolyzovat proteiny je výhodná pro to, aby se přirozeně vyskytující a proteinovým inženýrstvím připravené proteasy zahrnuly jako přísady do pracích detergentních prostředků. Mnoho skvrn na oděvech je proteinového původu. Proteasy se širokou specifičností mohou podstatným způsobem zlepšit odstraňování těchto skvrn.

Naneštěstí účinné množství těchto proteinů v jejich přirozeném bakteriálním prostředí se často nepřenáší do relativně nepřirozeného prostředí při praní. Konkrétně - takové vlastnosti proteas, jako je tepelná stabilita, stabilita vůči pH, stabilita vůči oxidaci a substrátová specifičnost nejsou nutně optimalizovány pro použití mimo přirozené prostředí enzymu.

Aminokyselinová sekvence proteasy určuje vlastnosti proteasy. Změna aminokyselinové sekvence proteasy může změnit vlastnosti enzymu do různého stupně nebo může dokonce enzym deaktivovat, podle umístění, povahy a/nebo velikosti změny v aminoky-

selinové sekvenci. Bylo použito několik způsobů pro měnění přírodní aminokyselinové sekvence proteas při pokusu zlepšit jejich vlastnosti s cílem zvýšit účinnost proteasy v pracím prostředí. Mezi tyto přístupy patří změna aminokyselinové sekvence, aby se zvýšila tepelná stabilita a zlepšila stabilita vůči oxidaci za zcela různých podmínek.

Přes různé přístupy popsané v oblasti techniky existuje stálá potřeba nových účinných variant proteas užitečných pro čištění různých povrchů.

Předmětem předloženého vynálezu je získat varianty subtilisnu enzymu Carlsberg se zlepšenou hydrolýzou při srovnání s přírodním enzymem.

Předmětem předloženého vynálezu je také získat čistící prostředky, které obsahují tyto varianty subtilisinového enzymu.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká variant subtilisnu Carlsberg s modifikovanou aminokyselinovou sekvencí přírodní aminokyselinové sekvence subtilisnu Carlsberg, která obsahuje oblast první smyčky, oblast druhé smyčky, oblast třetí smyčky, oblast čtvrté smyčky a oblast páté smyčky, při čemž modifikovaná sekvence obsahuje jiné aminokyseliny než ty, které se vyskytují v přírodním subtilisnu Carlsberg (tj. substituce) ve specificky identifikovaných polohách v jedné nebo ve více oblastech smyček, při čemž varianta subtilisnu Carlsberg má sníženou adsorpci na nerozpustný substrát a zvýšenou hydrolýzu nerozpustného substrátu při srovnání s přírodním subtilisinem Carlsberg. Předložený vynález se také týká genů, které kódují tyto varianty subtilisnu Carlsberg. Předložený vynález se týká také prostředků, které obsahují tyto varianty subtilisnu Carlsberg pro čištění různých povrchů.

Tento vynález se týká subtilisinových enzymů, zvláště subtilisinu Carlsberg, který byl modifikován mutací různých nukleotidových sekvencí, které kódují tento enzym, a tím modifikovaným aminokyselinové sekvence enzymu. Modifikované subtilisinové enzymy (zde dále "varianty subtilisinu Carlsberg") podle předloženého vynálezu mají sníženou adsorpci na nerozpustný substrát a zvýšenou hydrolýzu nerozpustného substrátu při srovnání s přírodním typem subtilisinu. Předložený vynález se týká také mutovaných genů, které kódují varianty subtilisinu Carlsberg.

Subtilisinové enzymy podle tohoto vynálezu patří do skupiny enzymů známých jako proteasy. Proteasa je katalyzátor, který štěpí peptidové vazby. Jedním typem proteasy je serinová proteasa. Serinová proteasa se odlišuje tím, že má podstatný serinový zbytek v aktivním místě.

Zjištění, že rychlosť enzymové hydrolýzy rozpustných substrátů se zvyšuje s koncentrací enzymu, je dobře dokumentována. Zdálo by se tedy pravděpodobné, že u substrátů vázaných na povrch, jako jsou ty, s nimiž se setkáváme při mnoha čistících aplikacích, by se rychlosť hydrolýzy zvyšovala se zvyšující se povrchovou koncentrací. Bylo ukázáno, že tomu tak skutečně je [Brode P.F.III a D.S.Rauch, Langmuir, "Subtilisin BPN': Activity on an Immobilized Substrate" 8, 1325 až 1329 (1992)]. Lineární závislost rychlosti na povrchové koncentraci byla skutečně nalezena pro nerozpustné substráty, jestliže se měnila povrchová koncentrace enzymu [Rubingh D.N., Bauer M.D.: "Catalysis of Hydrolysis by Proteases at the Protein-Solution Interface" v Polymer Solutions, Blends and Interfaces, I. Noda a D.N.Rubingh (red.), Elsevier, str. 464 (1992)]. Když byla hledána aplikace tohoto principu pro hledání variant proteas, které poskytují lepší provedení čištění, překvapivě jsme nenalezli enzymy, které se adsorbují více a které by poskytovaly lepší provedení. Překvapivě jsme zjistili opak tohoto stavu: snížená adsorpce enzymu na substrát vedla ke zvýšení hydrolýzy substrátu (tj. lepšímu provedení čištění).

Bez ohledu na teorii se předpokládá, že zlepšené provedení, při srovnání jedné varianty s jinou, je výsledkem skutečnosti, že enzymy, které adsorbují méně, jsou také méně pevně vázány a tedy jsou na povrchu, z něhož má být odstraněn nerozpustný proteinový substrát, mobilnější. Při srovnatelných koncentracích enzymu v roztoku je tato zvýšená pohyblivost dostačná pro to, aby převážila jakoukoliv výhodu, která pochází od vyšší koncentrace enzymu na povrchu.

Mutace, které jsou zde popsány, jsou navrženy tak, aby se změnila (tj. snížila) adsorpce enzymu na špině vázané na povrch. U subtilisinu Carlsberg jisté aminokyseliny tvoří vnější smyčky na molekule enzymu. Pro účely diskuse budou tyto smyčky uváděny jako oblast první, druhé, třetí, čtvrté a páté smyčky. Konkrétně - polohy 58 až 65 tvoří oblast první smyčky, polohy 94 až 106 tvoří oblast druhé smyčky, polohy 125 až 132 tvoří oblast třetí smyčky, polohy 153 až 166 tvoří oblast čtvrté smyčky, polohy 186 až 190 tvoří oblast páté smyčky a polohy 199 až 219 tvoří oblast šesté smyčky (polohy jsou očíslovány analogicky k polohám v aminokyselinové sekvenci přírodního subtilisu Carlsberg sekv. id. č. 1

Ala Gln Thr Val Pro Tyr Gly Ile Pro Leu Ile Lys Ala Asp Lys Val			
1	5	10	15

Gln Ala Gln Gly Phe Lys Gly Ala Asn Val Lys Val Ala Val Leu Asp			
20	25		30

Thr Gly Ile Gln Ala Ser His Pro Asp Leu Asn Val Val Gly Gly Ala			
35	40		45

Ser Phe Val Ala Gly Glu Ala Tyr Asn Thr Asp Gly Asn Gly His Gly			
50	55	60	

Thr His Val Ala Gly Thr Val Ala Ala Leu Asp Asn Thr Thr Gly Val			
65	70	75	80

Leu Gly Val Ala Pro Ser Val Ser Leu Tyr Ala Val Lys Val Leu Asn
85 90 95

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Ser Gly Ile Val Ser Gly Ile Glu Trp
100 105 0

Ala Thr Thr Asn Gly Met Asp Val Ile Asn Met Ser Leu Gly Gly Ala
5 120 125

Ser Gly Ser Thr Ala Met Lys Gln Ala Val Asp Asn Ala Tyr Ala Arg
130 135 140

Gly Val Val Val Val Ala Ala Ala Gly Asn Ser Gly Asn Ser Gly Ser
145 150 155 160

Thr Asn Thr Ile Gly Tyr Pro Ala Lys Tyr Asp Ser Val Ile Ala Val
165 170 175

Gly Ala Val Asp Ser Asn Ser Asn Arg Ala Ser Phe Ser Ser Val Gly
180 185 190

Ala Glu Leu Glu Val Met Ala Pro Gly Ala Gly Val Tyr Ser Thr Tyr
195 200 205

Pro Thr Asn Thr Tyr Ala Thr Leu Asn Gly Thr Ser Met Ala Ser Pro
210 215 220

His Val Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ile Leu Ser Lys His Pro Asn Leu
225 230 235 240

Ser Ala Ser Gln Val Arg Asn Arg Leu Ser Ser Thr Ala Thr Tyr Leu
245 250 255

Gly Ser Ser Phe Tyr Tyr Gly Lys Gly Leu Ile Asn Val Glu Ala Ala
260 265 270

Ala Gln

274

(sekv. id. č. 1)

Předpokládá se, že tyto oblasti smyček hrají významnou roli v adsorpci molekul enzymu na peptid navázaný na povrch. Specifické mutace v jedné nebo více oblastech těchto smyček budou mít významný vliv na tuto adsorpci. Bez ohledu na teorii se předpokládá, že oblasti těchto smyček jsou důležité pro adsorpci molekuly subtilisinu Carlsberg z alespoň dvou důvodů. Za prvé, aminokyseliny, které obsahují oblasti smyček, mohou mít těsný kontakt s jakýmkoliv povrchem, kterému je molekula vystavena. Za druhé, blízkost oblastí smyček k aktivnímu místu a vazebné kapse molekuly subtilisinu Carlsberg jim dává roli při katalyticky produktivní adsorpci enzymu na substráty vázané na povrch (peptidová/proteinová ušpinění).

Pojem "varianta" tak, jak se zde používá, znamená enzym s takovou aminokyselinovou sekvencí, která se liší od sekvence přírodní.

Pojem "gen mutantu subtilisinu Carlsberg" tak, jak je zde používán, znamená gen kódující variantu subtilisinu Carlsberg.

Pojem "přírodní subtilisin Carlsberg" tak, jak se zde používá, se týká subtilisinového enzymu shora uvedené sekv. id. č. 1. Aminokyselinová sekvence subtilisinu Carlsberg je dále popsána Smithem E.L., Delangem R.J., Evansem W.H., Landonem M. a Marklandem F.S.: J. Biol. Chem. 243, 2184 až 2191 (1968), zahrnuté zde jako citace.

Pojem "přírodní aminokyselinová sekvence subtilisinu Carlsberg" zahrnuje sekv. id., č. 1 stejně jako modifikace této aminokyselinové sekvence jiné než v jakémkoliv z poloh 58 až 65, 94 až 106, 125 až 132, 153 až 166, 186 až 190 a 199 až 219.

Pojem "hydrofilnější aminokyselina" tak, jak se zde používá,

vá, znamená jakoukoliv jinou aminokyselinu, která má větší hydrofilnost než dotyčná aminokyselina s odkazem na hydrofilnosti uvedené níže v tabulce 1. Tabulka následujících hydrofilností seřazuje aminokyseliny podle klesajícího pořadí zvyšující se hydrofilnosti [viz Hopp T.P. a Woods K.R.: "Prediction of Protein Antigenic Determinants from Amino Acids Sequences", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, 3824 až 3828 (1981), která je zde zahrnuta jako citace].

Tabulka 1

aminokyselina	hodnota hydrolifnosti
Trp	-3,4
Phe	-2,5
Tyr	-2,3
Leu, Ile	-1,8
Val	-1,5
Met	-1,3
Cys	-1,0
Ala, His	-0,5
Thr	-0,4
Pro, Gly	-0,0
Gln, Asn	0,2
Ser	0,3
Arg ⁺ , Lys ⁺ , Glu ⁻ , Asp ⁻	3,0

Tabulka 1 také ukazuje, které aminokyseliny nesou náboj (tato vlastnost je odvozena od pH 8 až 9). Positivně nabité aminokyselinami jsou Arg a Lys, negativně nabité aminokyselinami jsou Glu a Asp, zbývající aminokyseliny jsou neutrální. Ve výhodném provedení podle předloženého vynálezu je substituující aminokyselina nabité buď neutrálně nebo negativně, výhodněji negativně (tj. Glu nebo Asp).

Tak například konstatování "substituovat Gln stejně hydro-

filní nebo hydrofilnější aminokyselinou, která je neutrální nebo má negativní náboj" znamená, že Gln by měl být substituován Asn (která je stejně hydrofilní jako Gln) nebo Ser, Glu či Asp (které jsou hydrofilnější než Gln), každá z nich je neutrální nebo má negativní náboj a má větší hodnotu hydrofilnosti než Gln. Podobně konstatování "substituovat Pro hydrofilnější aminokyselinou, která je neutrální nebo má negativní náboj" znamená, že Pro by měl být substituován Gln, Asn, Ser, Glu nebo Asp.

V jednom provedení podle předloženého vynálezu varianta subtilisinu Carlsberg má modifikovanou aminokyselinovou sekvenci subtilisinu Carlsberg přírodního typu, při čemž přírodní aminokyselinová sekvence obsahuje substituci v jedné nebo ve více polohách v jedné nebo ve více oblastech první, druhé, třetí, čtvrté, páté nebo šesté smyčky, při čemž varianta subtilisinu Carlsberg má sníženou adsorpci na nerozpustný substrát a zvýšenou hydrolýzu nerozpustného substrátu při srovnání s přírodním subtilisinem Carlsberg.

Ve výhodném provedení podle předloženého vynálezu substituující aminokyselina v jedné nebo více polohách v jedné nebo ve více oblastech smyček je, s odkazem na tabulku 1, neutrálně nebo negativně nabité a je stejně hydrofilní nebo hydrofilnější, s výhodou hydrofilnější než aminokyselina v příslušné poloze přírodní aminokyselinové sekvence.

Jestliže k substituci dochází v oblasti první smyčky, pak dochází k substituci v jedné nebo více z poloh 58, 59, 60, 61, 62, 64 nebo 65.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 58, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 59, potom je substituující aminokyselinou Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 60, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 61, potom je

substituující aminokyselinou Asp, Gln, Glu nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 62, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 64, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 65, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v oblasti druhé smyčky, pak se tato substituce vyskytuje v jedné nebo více z poloh 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105 nebo 106.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 94, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Met, Pro, Ser nebo Thr.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 95, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 96, potom je substituující aminokyselinou Asn, Gln, Glu nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 97, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 98, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 99, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 100, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 101, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 102, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 103, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 104, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 105, potom je

substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 106, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val.

Jestliže se substituce vyskytuje v oblasti třetí smyčky, pak se tato substituce vyskytuje v jedné nebo více z poloh 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131 nebo 132.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 125, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 126, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 127, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 128, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Pro, Ser nebo Thr.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 129, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 130, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 131, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 132, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v oblasti čtvrté smyčky, pak se tato substituce vyskytuje v jedné nebo více z poloh 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165 nebo 166.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 153, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 154, potom je substituující aminokyselinou Asp, Gln, Glu nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 155, potom je

substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 156, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 157, potom je substituující aminokyselinou Asp, Gln, Glu nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 158, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 159, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 160, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 161, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 162, potom je substituující aminokyselinou Asp, Gln, Glu nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 163, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 164, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 165, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 166, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val.

Jestliže se substituce vyskytuje v oblasti páté smyčky, pak se tato substituce vyskytuje v jedné nebo více z poloh 186, 187, 188, 189 nebo 190.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 186, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Pro, Ser a Thr.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 187, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 188, potom je

substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr, Tyr nebo Val.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 189, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 190, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v oblasti šesté smyčky, pak se tato substituce vyskytuje v jedné nebo více z poloh 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218 nebo 219.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 199, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Pro, Ser nebo Thr.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 200, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 201, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 202, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Pro, Ser nebo Thr.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 203, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 204, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Met, Pro, Ser nebo Thr.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 205, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 206, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 207, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 208, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 209, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 210, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 211, potom je substituující aminokyselinou Asp, Gln, Glu nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 212, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 213, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 214, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Pro, Ser nebo Thr.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 215, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 216, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 217, potom je substituující aminokyselinou Asp, Gln, Glu nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 218, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser.

Jestliže se substituce vyskytuje v poloze 219, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Mutantní geny subtilisinu Carlsberg

Zkonstruuje se fagemid ("CP") obsahující gen přirodního subtilisinu Carlsberg. PvuII restrikční enzymový fragment o 2800 párech nukleotidů (pn) z plasmidu pUC119 [Vieira J. a Messing J.: "Production of Single-Stranded Plasmid DNA", Methods in Enzymology 153, 3 až (1989).] se klonuje do Pvu II místa plasmidu pUB110 (Bacillus Genetic Stock Center, Columbus, Oh. 1E9). pUC119-pUB110 hybridní plasmid se nazve pJMA601. Do Bam H1 restrikčního místa pJMA601 se klonuje polymerasovou řetězovou reakcí amplifikovaný gen subtilisinu Carlsberg poskytující CP. Fagemid CP se transformuje do Escherichia coli ung-kmeny J236. Použitím VCSM13 pomocného fágu se vyrobí jednovláknový uracil obsahující DNA templát [Kunkel T.A., Roberts J.D., Zakkour R.A.: "Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection", Methods in Enzymology 154, 367 až 382 (1987) podle modifikace popsané v práci Yuckenberg P.D., Witney F., Geisselsoder J. a McClary J.: "Site-directed in vitro mutagenesis using uracil-containing DNA and phagemid vectors", Directed Mutagenesis - A Practical Approach, M.J. Mc Pherson (red.), str. 27 až 48, (1991); obě práce jsou zde zahrnuty jako odkazy]. Pro výrobu všech mutantů (v podstatě podle Yuckenberga a spol., 1991, viz shora) se použije modifikace místně řízené mutagenese s jediným primerem podle způsobu Zoller a Smithe [Zoller M.J. a Smith M.: "Oligonucleotide-directed mutagenesis using M13-derived vectors: an efficient and general procedure for the production of point mutations in any fragment of DNA", Nucl. Acids Res. 10, 6487 až 6500 (1982), zahrnuté zde jako odkaz]. Oligonukleotidy se vyrobí DNA syntetizátorem Applied Biosystem Inc. 380B. Reakční produkty mutagenese se transformují do Escherichia coli kmen MM294 (American Type Culture Collection E. coli 33625). Všechny mutanty byly potvrzeny DNA sekvenováním a isolovaná DNA byla transformována

do *Bacillus subtilis* expresního kmene BG2036 [Yang M.Y., Ferrari E. a Henner D. J.: "Cloning of the Neutral Protease Gene of *Bacillus subtilis* and the Use of the Cloned Gene to Create an In Vitro-derived Deletion Mutation", *J. Bacteriol.* **160**, 15 až 21 (1984).]. U některých mutantů smyček se pro přípravu uraci-lového templátu používá modifikovaný CP s mutací posuvného stop kodonu v odpovídající smyčce. Byly navrženy oligonukleotidy pro příslušnou čtecí oblast a kódování náhodných substitucí v polo-hách 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 186, 187, 188, 189, 190, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218 a/nebo 219 (ekvimolární a/nebo proměnné směsi všech čtyř nukleotidů pro všechny tři báze v těchto kodo-nech). Mutace, které jsou správné pro posuvný stop kodon a po-skytují funkční enzym, se identifikují jejich schopností štěpit kasein. Náhodné substituce se stanovují DNA sekvenováním.

Příklad 2

Fermentace

Buňky *Bacillus subtilis* (BG2036) obsahující mutant subti-lisinu, o který se jedná, se nechají růst do mid-log fáze v 1 l živné půdy LB-glukosa. Naočkují se do fermentoru Biostat ED (B. Braun Biotech, Inc., Allentown, Pensylvanie) v celkovém ob-jemu 10 litrů. Fermentační medium obsahuje kvasinkový extrakt, škrob, protipěnivé činidlo, pufry a stopové minerály [viz: Fer-mentation: A Practical Approach, B. McNeil, L.M. Harvey (red.), 1990.]. Živná půda se během fermentace udržuje na konstantním pH 7,0. Pro antibiotickou selekci mutagenizovaného plasmidu se přidá chloramfenikol. Buňky se nechají růst přes noc při 37 °C do A_{600} kolem 60 a pak se isolují.

Příklad 3

Čištění

Fermentační živná půda se zpracuje následujícími stupni, aby se získal čistý enzym. Živná půda se zbaví buněk *Bacillus subtilis* odstřeďováním, vyčeří se odstraněním jemných částic 100K membránou (tj. membránou odstraňující částice o větší molekulové hmotnosti než 100 000). Následuje odstřeďování na 10K membráně. Prtokovou dialýzou se sníží iontová síla a 0,025M MES pufrem (2-(N-morfolino)ethansulfonová kyselina) se upraví pH na 5,5. Enzym se dále vyčistí tak, že se nanese buď na chromatografickou kolonu s katexem nebo na chromatografickou kolonu s afinitním adsorbentem. Eluuje se z kolony gradientem NaCl nebo propylenglyku [viz Scopes R.K.: Protein Purification Principles and Practice, Springer-Verlag, New York (1984), zahrnuté zde jako citace.].

Pro stanovení koncentrace aktivního enzymu ve frakcích získaných gradientovou elucí se použije pNA test [DelMar E.G., Largman C., Brodrick J.W., Geokas M.C.: Anal. Biochem. 99, 316 až 320 (1979), zahrnuto zde jako odkaz.]. Tento test měří rychlosť, jakou se uvolňuje p-nitroanilin, když enzym hydrolyzuje syntetický substrát, sukcinyl-alanin-alanin-prolin-fenylalanin-p-nitroanilid (sAAPF-pNA). Rychlosť vzniku žluté barvy při hydrolyzační reakci se měří při 410 nm na spektrofotometru. Tato rychlosť je úměrná koncentraci aktivního enzymu. Měření absorbance při 280 nm se navíc používá pro stanovení koncentrace celkového proteinu. Poměr aktivní enzym/celkový protein udává čistotu enzymu a používá se pro identifikování frakcí, které se mají spojit jako zásobní roztok.

Abychom se vyhnuli autolýze enzymu během skladování, přidá se ke spojeným frakcím, získaným z chromatografické kolony, stejná hmotnost propylenglyku. Po ukončení postupu čištění se čistota enzymového zásobního roztoku zkонтroluje SDS-PAGE (gelová elektroforesa na dodecylsulfátpolyakrylamidu). Absolut-

ní koncentrace enzymu se stanoví způsobem titrace aktivních míst použitím inhibitoru trypsinu typu II-T: vaječný bílek kro-cana dodaný Sigma Chemical Company (St. Louis, Missouri). Změřené konverzní faktory ukáží, které změny, k nimž došlo v různých polohách molekuly enzymu, vedou k enzymové variantě se zvýšenou aktivitou při srovnání s přírodním enzymem na rozpustný substrát pNA.

Při přípravě pro použití se enzymový zásobní roztok eluuje vytěšňovací kolonou se Sephadexem G25 (Pharmacia, Piscataway, New Jersey), aby se odstranil propylenglykol a aby se změnil pufr. MES pufr v enzymovém zásobním roztoku se zamění za 0,1M Tris pufr (tris(hydroxymethyl)aminomethan) obsahující 0,01M CaCl₂, pH bylo upraveno HCl na 8,6. Všechny pokusy se provádějí při pH 8,6 v Tris pufru při teplotě udržované termostatem na 25 °C.

Příklad 4

Příprava modelového povrchu

Aminopropylsklo s regulovanou velikostí porů (CPG) od CPG Inc. (Fairfield, New Jersey) se použije jako nosič pro kovalentní připojení sAAPF-pNA substrátu získaného od Bachem, Inc., Torrence, Kalifornie). Reakce se provádí v dimethylsulfoxidu. Jako kondenzační činidlo se použije hydrochlorid (1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]karbodiimidu (EDC). Po ukončení reakce (sledováno pNA testem) se nadbytek rozpouštědla odstraní, CPG:sAAPF-pNA se promyje dimethylsulfoxidem (DMSO) a dvakrát vodou. Následuje vysušení v sušárně proudem dusíku při 70 °C. Reakční schema a příprava imobilizovaného substrátu se provádí tak, jak je to popsáno Brodem P.F.III a D.S.Rauchem: "Subtilisin BPN': Activity on an Immobilized Substrate", Langmuir 8, 1325 až 1329 (1992), zahrnuto zde jako odkaz.].

CPG povrch bude mít $62\ 000 \pm 7000$ pNA molekul/ μm^2 . Plocha povrchu zůstává nezměněna od hodnoty $50,0\ \text{m}^2/\text{g}$, jaká pro CPG u-

vádí CPG Inc. To ukazuje, že tento postup použitý pro přidání sAAPF-pNA na CPG nepoškozuje porézní strukturu (střední průměr je 48,6 nm).

Příklad 5

Test povrchové hydrolýzy

Použitím CPG:sAAPF-pNF lze v jediném pokusu změřit adsorpci varianty enzymu a hydrolýzu peptidu navázaného na CPG. Malé množství zásobního roztoku varianty enzymu se přidá do baňky, která obsahuje Tris pufr a CPG:sAAPF-pNA, z nichž byl odstraněn plyn. Baňka se třepe ručním šejkrem 90 minut, při tom se šejkr v různých časových intervalech zastavuje (například každé 2 minuty během počátečních stadií adsorpční hydrolýzy, například prvních 20 minut, a každých 10 minut na konci pokusu). CPG:sAAPF-pNF se nechá usadit. Roztok se rozdělí na vzorky. Jak experimentální postup tak výpočet adsorpce a hydrolýzy se provádějí tak, jak popsali Brode a spol., viz shora 1992.

U všech enzymů byla sledována stabilita na autolýzu. Enzymy by neměly vykazovat velké autolytické ztráty během doby pokusu. Adsorpce enzymu může být tedy stanovena měřením vyčerpání roztoku. Rozdíly mezi původní koncentrací varianty enzymu a koncentrací změřené v každém jednotlivém čase udává množství adsorbované varianty enzymu. Množství pNA hydrolyzovaného na povrchu se měří odečtením absorbance vzorku při 410 nm. Celkové množství hydrolyzovaného pNA se vypočte tak, že se sečte množství vzorku a množství zbývající v baňce. Tato hodnota se opraví odečtením množství pNA, které bylo hydrolyzováno Tris puferem při pH 8,6, když nebyl přítomen žádný enzym. Toto základní hydrolyzační rozmezí bylo 7 až 29 % z celkové hydrolýzy podle účinnosti enzymu.

Příklad 6

Analýza kinetiky rozpustného substrátu

Rychlosť hydrolýzy rozpustného substrátu sAAPF-pNF se sleduje měřením zvýšení absorbance jako funkce času při 410 nm na spektrofotometru DU-70. Koncentrace enzymu se udržuje konstantní a připravuje se tak, aby byla v rozmezí 6 až 10 nanomolů, zatímco koncentrace substrátu se pohybuje mezi 90 a 700 μM sAAPF-pNF pro každé kinetické stanovení. Absorpční data se stanovují každou vteřinu po dobu 900 sekund. Data se přenesou do zařízení LotusTM spreadsheet (Lotus Development Corporation, Cambridge, Massachusetts). Analýza kinetických parametrů se provádí standardní Lineweaver Burkovou analýzou, při které data na počátku pokusu (obvykle první minuta) odpovídají lineární regresní křivce, takže dají v_0 . Data v_0 a s_0 se vynesou standardním inverzním způsobem, takže se získá K_m a k_{kat} .

Příklady variant subtilisinu Carlsberg

Příklady variant subtilisinu Carlsberg podle předloženého vynálezu, které mají sníženou adsorpci na povrchu substrátu a zvýšenou hydrolýzu substrátu na povrchu, jsou uvedeny níže v tabulkách 3 až 36. Při popisu specifických mutací se uvádí nejdříve aminokyselina, která se vyskytuje v přírodním typu, jako druhé je uvedeno číslo polohy a substituující aminokyselina je uváděna jako třetí.

Tabulka 2

smyčka 1 - varianty s jednou mutací
Thr58Asn
Thr58Asp
Thr58Gln
Thr58Glu
Thr58Gly
Thr58Pro
Thr58Ser
Asp59Glu
Gly60Asn
Gly60Asp
Gly60Gln
Gly60Glu
Gly60Pro
Gly60Ser
Asn61Asp
Asn61Gln
Asn61Glu
Asn61Ser
Gly62Asn
Gly62Asp
Gly62Gln
Gly62Glu
Gly62Pro
Gly62Ser
Gly64Asn
Gly64Asp
Gly64Gln
Gly64Glu
Gly64Pro
Gly64Ser
Thr65Asn
Thr65Asp
Thr65Gln
Thr65Glu
Thr65Gly
Thr65Pro
Thr65Ser

Tabulka 3

smyčka 1 - varianty se dvěma mutacemi
Thr58Gln + Asn61Glu
Asn61Asp + Thr65Pro

Thr58Gln + Asp59Glu
Thr58Gln + Gly62Ser
Gly62Asn + Thr65Pro
Thr58Gln + Gly60Asp
Thr58Pro + Gly60Glu
Asn61Asp + Thr65Ser
Asp59Glu + Gly60Gln
Asp59Glu + Gly60Pro
Gly62Asp + Gly64Gln
Asn61Ser + Thr65Pro
Thr58Asp + Gly60Gln
Gly60Ser + Gly62Gln
Asp59Glu + Gly62Pro
Gly62Asp + Thr65Gly
Asn61Gln + Thr65Pro
Asn61Gln + Gly64Asn
Gly60Gln + Gly62Gln
Thr58Gly + Asn61Asp
Thr58Gln + Gly62Gln
Gly60Asn + Gly62Gln
Gly60Asn + Gly62Asp
Thr58Glu + Gly62Pro
Gly64Asp + Thr65Pro
Asp59Glu + Thr65Ser
Gly60Gln + Thr65Gln
Asp59Glu + Gly62Ser
Asn61Glu + Gly64Gln
Asp59Glu + Gly60Ser
Gly60Ser + Gly62Ser
Thr58Gly + Gly64Glu
Thr58Asn + Asn61Ser
Asp59Glu + Thr65Asn
Gly60Asn + Asn61Ser
Gly60Glu + Gly62Gln
Thr58Pro + Gly62Asp
Thr58Ser + Asp59Glu
Thr58Asp + Gly62Pro
Asn61Asp + Gly62Pro
Thr58Ser + Gly62Ser
Gly60Asn + Gly62Ser
Gly64Pro + Thr65Asn
Gly64Asp + Thr65Gln
Gly64Glu + Thr65Pro
Gly64Asn + Thr65Pro
Asn61Ser + Gly64Asp

Tabulka 4

smyčka 1 - varianty se třemi mutacemi

Thr58Pro + Gly64Ser + Thr65Gly
 Asn61Glu + Gly62Gln + Thr65Gln
 Thr58Gln + Gly62Ser + Gly64Pro
 Asp59Glu + Gly62Asn + Thr65Pro
 Thr58Pro + Gly60Glu + Gly64Asn
 Thr58Asn + Gly64Ser + Thr65Gly
 Asp59Glu + Asn61Gln + Gly64Ser
 Thr58Asn + Asn61Glu + Thr65Pro
 Gly60Pro + Asn61Asp + Thr65Pro
 Thr58Glu + Gly62Gln + Gly64Asn
 Thr58Asn + Gly62Glu + Gly64Pro
 Thr58Ser + Asp59Glu + Thr65Asn
 Thr58Glu + Gly62Asn + Gly64Gln
 Thr58Pro + Asp59Glu + Gly62Ser
 Gly60Asn + Asn61Asp + Gly62Asn
 Gly62Asp + Gly64Ser + Thr65Pro
 Asp59Glu + Gly60Asn + Thr65Asn
 Thr58Gly + Gly60Pro + Thr65Gly
 Thr58Gln + Gly60Glu + Asn61Gln
 Gly60Pro + Asn61Gln + Gly64Asp
 Thr58Asn + Gly62Asn + Thr65Pro
 Thr58Pro + Asp59Glu + Gly64Asn
 Thr58Pro + Asn61Ser + Gly62Asp
 Thr58Asp + Gly60Pro + Gly62Asn
 Thr58Ser + Gly60Pro + Asn61Asp
 Gly60Gln + Gly62Gln + Gly64Pro
 Asp59Glu + Asn61Gln + Thr65Asn
 Gly60Asp + Asn61Gln + Thr65Pro
 Asn61Glu + Gly62Glu + Thr65Pro
 Thr58Asp + Asp59Glu + Thr65Gln
 Thr58Glu + Asp59Glu + Thr65Ser
 Thr58Glu + Asp59Glu + Thr65Gly

Tabulka 5

smyčka 1 - varianty se čtyřmi mutacemi

Asp59Glu + Gly60Pro + Gly62Asn + Gly64Gln
 Thr58Pro + Gly60Pro + Gly62Glu + Thr65Gln
 Thr58Ser + Gly60Pro + Gly64Gln + Thr65Pro
 Thr58Pro + Asp59Glu + Asn61Ser + Gly62Asn
 Thr58Glu + Gly60Asn + Gly64Ser + Thr65Pro
 Thr58Glu + Gly60Ser + Asn61Gln + Thr65Gln
 Thr58Pro + Asp59Glu + Gly60Asn + Asn61Gln
 Thr58Gly + Gly60Pro + Gly62Glu + Thr65Ser
 Gly60Asp + Gly62Ser + Gly64Gln + Thr65Gly
 Thr58Asn + Gly60Pro + Gly62Ser + Gly64Asp

Thr58Pro + Asp59Glu + Gly60Asn + Gly62Asn
 Asn61Asp + Gly62Gln + Gly64Pro + Thr65Asn
 Thr58Asp + Gly60Pro + Gly62Asn + Gly64Ser
 Thr58Asp + Gly60Gln + Gly62Pro + Thr65Asn
 Thr58Asn + Asn61Asp + Gly62Glu + Thr65Gly
 Thr58Ser + Gly60Ser + Asn61Asp + Gly62Glu
 Thr58Glu + Asp59Glu + Asn61Gln + Thr65Ser
 Thr58Asp + Asp59Glu + Gly62Pro + Thr65Gly
 Gly60Asp + Asn61Asp + Gly62Ser + Thr65Gly
 Gly60Glu + Asn61Glu + Gly62Gln + Gly64Pro
 Thr58Pro + Gly60Asp + Asn61Asp + Gly64Asn
 Asp59Glu + Gly60Asp + Gly64Gln + Thr65Ser
 Asp59Glu + Gly60Asp + Gly64Gln + Thr65Pro
 Thr58Pro + Asp59Glu + Gly60Asp + Gly64Asn
 Thr58Ser + Asp59Glu + Gly60Asp + Gly62Asn
 Asp59Glu + Gly60Glu + Asn61Glu + Gly62Ser
 Thr58Glu + Asp59Glu + Gly60Asp + Thr65Pro
 Asp59Glu + Gly60Asp + Gly62Glu + Thr65Pro
 Thr58Ser + Asp59Glu + Asn61Asp + Gly62Asp

Tabulka 6

smyčka 2 - varianta s jednou mutací

Val 94Ala
Val 94Asn
Val 94Asp
Val 94Cys
Val 94Gln
Val 94Glu
Val 94Gly
Val 94His
Val 94Met
Val 94Pro
Val 94Ser
Val 94Thr
Leu 95Ala
Leu 95Asn
Leu 95Asp
Leu 95Cys
Leu 95Gln
Leu 95Glu
Leu 95Gly
Leu 95His
Leu 95Ile
Leu 95Met
Leu 95Pro
Leu 95Ser

Leu 95Thr
Leu 95Val
Asn 96Asp
Asn 96Gln
Asn 96Glu
Asn 96Ser
Ser 97Asp
Ser 97Glu
Ser 98Asp
Ser 98Glu
Gly 99Asn
Gly 99Asp
Gly 99Gln
Gly 99Glu
Gly 99Pro
Gly 99Ser
Ser100Asp
Ser100Glu
Gly101Asn
Gly101Asp
Gly101Gln
Gly101Glu
Gly101Pro
Gly101Ser
Ser102Asp
Ser102Glu
Tyr103Ala
Tyr103Asn
Tyr103Asp
Tyr103Cys
Tyr103Gln
Tyr103Glu
Tyr103Gly
Tyr103His
Tyr103Ile
Tyr103Leu
Tyr103Met
Tyr103Pro
Tyr103Ser
Tyr103Thr
Tyr103Val
Ser104Asp
Ser104Glu
Gly105Asn
Gly105Asp
Gly105Gln
Gly105Glu

Gly105Pro
 Gly105Ser
 Ile106Ala
 Ile106Asn
 Ile106Asp
 Ile106Cys
 Ile106Gln
 Ile106Glu
 Ile106Gly
 Ile106His
 Ile106Leu
 Ile106Met
 Ile106Pro
 Ile106Ser
 Ile106Thr
 Ile106Val

Tabulka 7

smyčka 2 - varianta se dvěma mutacemi

Val 94Gln + Ser100Glu
 Asn 96Ser + Gly 99Gln
 Gly 99Glu + Ile106Met
 Ser 97Asp + Gly105Gln
 Ser102Glu + Tyr103Asn
 Ser100Glu + Ile106Gly
 Asn 96Asp + Ile106Ser
 Gly 99Ser + Ser100Glu
 Gly101Gln + Gly105Ser
 Asn 96Asp + Gly 99Pro
 Asn 96Gln + Ser104Asp
 Leu 95Glu + Tyr103Pro
 Asn 96Ser + Gly101Asp
 Leu 95Val + Ser 97Glu
 Leu 95Ala + Gly 99Pro
 Val 94Thr + Gly 99Glu
 Leu 95Gln + Ile106Ala
 Leu 95Pro + Ile106Ala
 Leu 95Val + Ser100Glu
 Gly101Gln + Tyr103Gly
 Asn 96Asp + Ile106Pro
 Leu 95Ser + Ser100Asp
 Gly 99Pro + Ser100Asp
 Val 94Thr + Leu 95Asp
 Ser100Glu + Ile106Gln
 Ser100Asp + Gly101Pro
 Leu 95Cys + Gly105Asp

Ser 98Glu + Gly101Ser
 Gly101Asn + Tyr103Gln
 Val 94Met + Ser102Glu
 Gly 99Pro + Gly105Asp
 Val 94Asn + Ser102Asp
 Val 94Cys + Ile106Thr
 Val 94Gly + Ser104Asp
 Val 94Pro + Gly101Pro
 Val 94Ser + Gly105Glu
 Val 94Met + Ser 98Asp
 Val 94Gln + Ser104Asp
 Asn 96Ser + Ser 98Asp
 Ser104Glu + Ile106Gln
 Val 94Asn + Tyr103Thr
 Tyr103Ala + Ser104Asp
 Gly 99Pro + Ser104Glu
 Leu 95Cys + Tyr103Leu
 Val 94Gly + Gly 99Ser
 Gly101Gln + Tyr103Ser
 Ser 97Asp + Gly105Pro
 Ser 98Asp + Gly105Asn
 Gly 99Gln + Ser100Glu
 Gly 99Pro + Ser100Glu
 Tyr103Ile + Gly105Ser
 Ser100Glu + Gly105Pro
 Asn 96Glu + Tyr103Gly
 Val 94Met + Gly105Asn
 Val 94His + Leu 95Glu
 Ser100Asp + Tyr103Met
 Leu 95Met + Gly101Gln
 Gly 99Pro + Gly101Asp
 Asn 96Asp + Gly101Asn
 Val 94Ala + Gly 99Ser

Tabulka 8

smyčka 2 – varianty se třemi mutacemi

Val 94Gln + Leu 95Thr + Ser100Glu
 Ser100Glu + Tyr103Met + Ile106Thr
 Ser 97Asp + Gly101Gln + Ile106Asn
 Leu 95Gln + Gly105Ser + Ile106Gln
 Leu 95His + Gly 99Gln + Ser100Glu
 Val 94His + Leu 95Met + Asn 96Gln
 Val 94Asn + Ser 97Glu + Tyr103Pro
 Ser 97Asp + Gly101Ser + Tyr103Met
 Ser 97Glu + Tyr103Met + Ile106Gln
 Val 94Thr + Gly 99Pro + Gly105Asp

Leu 95Gly + Ser 98Glu + Tyr103Cys
Leu 95Pro + Gly101Asp + Tyr103Gly
Leu 95Val + Gly 99Pro + Ser104Asp
Leu 95Ile + Gly105Ser + Ile106Met
Ser 97Glu + Gly101Asn + Ile106Thr
Asn 96Ser + Gly101Asp + Tyr103Asn
Val 94Pro + Ser 98Glu + Ile106Asn
Gly 99Pro + Tyr103Glu + Ile106Ser
Asn 96Asp + Gly 99Asn + Tyr103Pro
Leu 95Gln + Ser 97Asp + Ile106Val
Val 94Pro + Ser 98Glu + Tyr103Val
Leu 95Asn + Gly101Pro + Ile106His
Val 94Ala + Leu 95His + Ser100Glu
Val 94Asn + Gly101Ser + Ser104Asp
Val 94Cys + Gly105Ser + Ile106Thr
Leu 95Gly + Gly101Asp + Ile106Cys
Ser102Glu + Tyr103Ile + Ile106Gly
Val 94Pro + Leu 95Asp + Ile106Pro
Val 94Pro + Leu 95Ile + Ile106Cys
Ser100Asp + Gly101Asp + Ile106Asn
Leu 95Glu + Asn 96Glu + Tyr103Pro
Gly101Glu + Ser102Asp + Tyr103Leu
Val 94Pro + Gly101Asp + Ser102Glu
Asn 96Asp + Ser 97Asp + Gly 99Pro
Ser 97Asp + Ser 98Asp + Gly 99Glu
Asn 96Glu + Ser 97Asp + Gly 99Asp
Gly 99Glu + Ser100Asp + Gly101Asp
Gly 99Glu + Ser100Glu + Gly101Glu
Leu 95Gln + Ser102Asp + Gly105Asp
Asn 96Ser + Ser102Glu + Ser104Glu
Ser102Asp + Ser104Glu + Gly105Pro
Ser102Asp + Tyr103Ser + Ser104Glu
Val 94Cys + Ser 97Glu + Gly 99Asp
Asn 96Asp + Ser 98Glu + Ile106Thr
Asn 96Asp + Ser 98Asp + Ile106Cys
Asn 96Glu + Ser 98Glu + Gly105Asn
Ser 98Glu + Ser100Glu + Ile106Ser
Ser 98Asp + Ser100Asp + Gly101Asn
Gly101Asp + Ser102Asp + Ser104Glu
Leu 95Glu + Ser 98Asp + Gly101Asp
Val 94Ser + Ser100Glu + Ser102Asp
Leu 95Val + Ser 97Glu + Ser100Glu
Asn 96Gln + Ser 97Asp + Ser100Asp
Asn 96Ser + Ser 97Asp + Ser100Asp
Val 94Asp + Gly 99Asn + Ser102Glu
Val 94Asp + Ser102Glu + Ile106His
Leu 95Asp + Gly 99Glu + Ser102Asp

**Val 94Thr + Gly101Asp + Ser104Glu
 Gly 99Pro + Gly101Asp + Ser104Asp
 Ser 98Asp + Gly101Asp + Tyr103Pro**

Tabulka 9

smyčka 2 - varianty se čtyřmi mutacemi

Val 94Met + Leu 95Asn + Ser 98Asp + Gly105Ser
 Asn 96Ser + Gly101Glu + Tyr103Ile + Gly105Asn
 Leu 95Val + Ser 97Asp + Gly 99Asn + Tyr103Ile
 Leu 95Ile + Asn 96Gln + Gly 99Asn + Tyr103Asp
 Val 94His + Ser100Glu + Tyr103Ile + Ile106Met
 Ser 97Glu + Tyr103Ile + Gly105Gln + Ile106Ala
 Val 94Thr + Leu 95Ile + Ser 97Asp + Gly 99Ser
 Val 94Thr + Leu 95Cys + Gly 99Asp + Ile106Val
 Leu 95Cys + Ser 98Glu + Gly 99Asn + Ile106Met
 Asn 96Gln + Ser 98Asp + Gly105Asn + Ile106Gly
 Leu 95Thr + Ser100Glu + Tyr103Val + Ile106Pro
 Val 94Thr + Leu 95Val + Asn 96Glu + Tyr103Asn
 Val 94His + Leu 95Asn + Gly 99Gln + Gly105Gln
 Val 94Ala + Leu 95Thr + Ser 98Asp + Tyr103Ile
 Leu 95Val + Gly101Gln + Tyr103Cys + Ile106Glu
 Gly 99Pro + Ser100Glu + Gly101Ser + Tyr103Thr
 Leu 95Ala + Gly101Asp + Tyr103Ser + Gly105Asn
 Gly 99Asn + Tyr103Asp + Gly105Asn + Ile106Thr
 Asn 96Asp + Ser 97Asp + Gly101Ser + Tyr103Thr
 Val 94Ala + Asn 96Glu + Ser 97Asp + Gly105Asn
 Val 94Cys + Leu 95Gln + Asn 96Glu + Ser 97Glu
 Val 94Gly + Asn 96Gln + Ser104Glu + Gly105Glu
 Ser 97Asp + Ser 98Glu + Gly101Asn + Tyr103Val
 Ser 97Glu + Ser 98Asp + Gly 99Gln + Gly101Gln
 Leu 95Gly + Asn 96Ser + Ser 97Glu + Ser 98Glu
 Asn 96Glu + Ser 97Glu + Ser 98Asp + Gly101Pro
 Asn 96Asp + Ser 97Asp + Ser 98Asp + Tyr103Leu
 Asn 96Asp + Ser 97Asp + Ser 98Glu + Tyr103Gly
 Leu 95Glu + Asn 96Glu + Ser100Asp + Ile106Ala
 Ser 97Asp + Gly 99Glu + Tyr103Cys + Gly105Asn
 Val 94Gly + Asn 96Ser + Ser 97Glu + Gly 99Asp
 Asn 96Ser + Tyr103Leu + Ser104Asp + Ile106Glu
 Leu 95Ala + Asn 96Glu + Gly 99Ser + Ser100Asp
 Asn 96Asp + Ser 97Glu + Ser100Glu + Ile106Val
 Val 94Cys + Ser 97Asp + Ser 98Asp + Ser100Asp
 Ser 97Asp + Ser 98Asp + Ser100Glu + Tyr103Thr
 Asn 96Glu + Gly 99Glu + Gly101Asp + Tyr103Ala
 Val 94Asp + Leu 95Ala + Gly101Glu + Ser102Glu
 Ser 98Glu + Gly 99Pro + Ser100Asp + Gly101Glu
 Val 94Glu + Asn 96Gln + Gly101Glu + Ile106Thr

Asn 96Ser + Ser102Asp + Tyr103Asn + Ile106Asp
 Leu 95Cys + Ser 98Asp + Gly 99Asp + Gly101Asp
 Ser100Glu + Gly101Pro + Ser102Glu + Ile106Ala
 Val 94Cys + Ser100Glu + Gly101Pro + Ser102Glu
 Val 94Gln + Ser100Asp + Ser102Glu + Tyr103Ile
 Ser 97Asp + Ser100Glu + Gly101Glu + Tyr103Asn
 Val 94Glu + Asn 96Glu + Gly 99Glu + Gly105Pro
 Asn 96Gln + Ser100Glu + Gly101Asp + Ile106Glu
 Val 94Pro + Leu 95Ala + Ser 97Asp + Ser100Asp
 Leu 95Glu + Gly101Asn + Ser102Glu + Tyr103Ile
 Val 94Asn + Asn 96Glu + Gly101Asp + Gly105Asp
 Val 94Asp + Gly 99Asn + Ser100Asp + Ser102Asp
 Val 94Asp + Leu 95Val + Ser102Asp + Tyr103Ala
 Leu 95Glu + Gly 99Pro + Ser102Asp + Ser104Glu
 Leu 95Ser + Asn 96Gln + Gly101Glu + Ser104Asp
 Val 94Gln + Asn 96Gln + Gly101Glu + Ser104Glu
 Gly101Asp + Tyr103Val + Ser104Glu + Ile106Val
 Asn 96Asp + Ser102Asp + Tyr103Gly + Gly105Asp
 Ser100Glu + Ser102Asp + Ser104Asp + Gly105Ser
 Val 94Asp + Ser 97Asp + Ser100Asp + Gly105Gln

Tabulka 10

smyčka 3- varianta s jednou mutací
Leu125Ala
Leu125Asn
Leu125Asp
Leu125Cys
Leu125Gln
Leu125Glu
Leu125Gly
Leu125His
Leu125Ile
Leu125Met
Leu125Pro
Leu125Ser
Leu125Thr
Leu125Val
Gly126Asn
Gly126Asp
Gly126Gln
Gly126Glu
Gly126Pro
Gly126Ser
Gly127Asn
Gly127Asp
Gly127Gln

Gly127Glu
 Gly127Pro
 Gly127Ser
 Ala128Asn
 Ala128Asp
 Ala128Gln
 Ala128Glu
 Ala128Gly
 Ala128His
 Ala128Pro
 Ala128Ser
 Ala128Thr
 Ser129Asp
 Ser129Glu
 Gly130Asn
 Gly130Asp
 Gly130Gln
 Gly130Glu
 Gly130Pro
 Gly130Ser
 Ser131Asp
 Ser131Glu
 Thr132Asn
 Thr132Asp
 Thr132Gln
 Thr132Glu
 Thr132Gly
 Thr132Pro
 Thr132Ser

Tabulka 11

smyčka 3 - varinty se dvěma mutacemi

Leu125Gln + Ser129Glu
 Gly130Gln + Thr132Asn
 Gly126Asp + Gly127Pro
 Leu125Ile + Ser131Glu
 Gly126Gln + Gly130Ser
 Gly126Pro + Thr132Pro
 Gly126Asp + Thr132Ser
 Ala128Gly + Thr132Ser
 Leu125Ala + Gly126Glu
 Leu125Gln + Ser129Asp
 Gly126Pro + Ser131Asp
 Gly127Ser + Ser129Glu
 Gly130Asn + Ser131Glu
 Leu125Glu + Ala128Gln

Gly126Ser + Thr132Ser
Leu125Ala + Ser129Asp
Gly127Pro + Thr132Asp
Gly126Pro + Gly130Ser
Leu125Ala + Ala128Asp
Gly127Gln + Ser131Asp
Leu125Ala + Thr132Ser
Gly127Pro + Thr132Gly
Gly126Glu + Thr132Asn
Leu125Gly + Ser129Glu
Ala128Thr + Gly130Asp
Ala128His + Thr132Asp
Leu125Gly + Gly126Asn
Gly126Ser + Ser129Glu
Leu125Asn + Thr132Asn
Gly126Glu + Ala128Gly
Ser131Asp + Thr132Gln
Ser129Glu + Gly130Pro
Gly127Asn + Ser129Asp
Leu125Glu + Thr132Asn
Gly126Gln + Gly127Glu
Ala128Thr + Ser131Asp
Leu125Pro + Ser131Glu
Gly126Pro + Thr132Gly
Gly126Gln + Ser129Asp
Leu125Gly + Gly126Ser
Gly127Gln + Ser129Asp
Gly126Gln + Gly130Glu
Gly127Asp + Gly130Asn
Leu125Glu + Gly126Ser
Leu125Ile + Thr132Asp
Gly126Asn + Gly127Asp
Leu125Cys + Gly126Gln
Leu125Glu + Ala128Asn
Gly126Gln + Ala128Asn
Gly126Asp + Gly130Asn
Leu125Ser + Gly130Ser
Gly126Asn + Ser129Asp
Leu125Ser + Ser131Asp
Ser129Asp + Thr132Asn
Gly127Glu + Ala128Thr
Leu125Thr + Gly130Pro
Ala128Pro + Thr132Asp
Gly127Ser + Ser131Glu
Gly126Asn + Thr132Glu
Gly130Asp + Thr132Asn

Tabulka 12

smyčka 3- varianty se třemi mutacemi
Leu125Asn + Gly126Pro + Ser129Glu
Gly126Asn + Ser129Asp + Gly130Pro
Leu125Ala + Gly126Ser + Ser131Glu
Gly127Gln + Ala128Thr + Ser129Glu
Leu125Thr + Ser129Asp + Gly130Pro
Gly126Pro + Ala128Thr + Thr132Asp
Gly126Asn + Gly130Asn + Thr132Gln
Leu125Thr + Gly130Gln + Thr132Gln
Ala128Gly + Ser129Asp + Thr132Asn
Leu125Met + Ala128Gln + Ser129Asp
Leu125Gly + Ala128Asp + Gly130Pro
Leu125Ile + Gly127Ser + Thr132Asp
Leu125Val + Gly127Glu + Gly130Ser
Gly127Ser + Gly130Asn + Thr132Asn
Leu125Thr + Gly126Ser + Ala128Glu
Leu125Gln + Gly126Pro + Ser131Glu
Leu125Glu + Gly130Asn + Thr132Asn
Gly126Asn + Gly127Pro + Ser129Asp
Gly126Pro + Gly127Pro + Ala128His
Gly127Asn + Ala128His + Ser129Asp
Leu125Thr + Gly130Pro + Thr132Ser
Leu125Cys + Gly127Gln + Ser129Asp
Gly127Asn + Gly130Glu + Thr132Gly
Gly127Gln + Gly130Ser + Thr132Asp
Leu125Thr + Ser129Asp + Thr132Pro
Leu125Cys + Gly127Glu + Gly130Pro
Ala128Gly + Ser129Glu + Gly130Gln
Gly127Asp + Gly130Ser + Thr132Pro
Leu125Pro + Gly126Asn + Gly127Asn
Gly126Glu + Ala128Ser + Gly130Ser
Leu125Gly + Gly127Pro + Ser129Asp
Gly126Gln + Ala128Glu + Gly130Gln
Ala128Gly + Gly130Asn + Thr132Asp
Leu125Met + Gly126Pro + Gly127Gln
Leu125Gln + Ala128Asn + Ser129Asp
Gly127Ser + Ala128Asn + Thr132Gly
Gly126Gln + Gly127Asp + Gly130Ser
Gly127Asp + Ala128Pro + Thr132Pro
Leu125His + Ser129Asp + Thr132Pro
Leu125Ile + Gly126Gln + Thr132Gln
Gly126Asp + Gly130Ser + Thr132Asn
Gly127Asn + Ser129Glu + Gly130Pro
Leu125Pro + Gly127Asp + Gly130Asn
Leu125Ile + Ala128His + Ser131Asp

Gly126Pro + Ala128His + Thr132Pro
 Leu125Val + Ala128Gln + Ser129Glu
 Leu125Ser + Gly126Asp + Thr132Gly
 Leu125Pro + Gly126Asp + Gly127Asp
 Ala128Ser + Gly130Asp + Ser131Asp
 Gly130Asp + Ser131Glu + Thr132Asn
 Gly126Asn + Gly130Asp + Ser131Glu
 Gly126Gln + Gly130Asp + Ser131Glu
 Gly130Gln + Ser131Glu + Thr132Glu
 Ala128Thr + Ser131Glu + Thr132Asp
 Ala128Thr + Ser131Asp + Thr132Glu
 Ala128Pro + Ser131Asp + Thr132Asp
 Gly127Asp + Ala128Asp + Thr132Gln
 Leu125Glu + Gly126Glu + Gly130Asn
 Ala128Asp + Ser129Asp + Gly130Asn
 Ser129Asp + Gly130Glu + Thr132Pro

Tabulka 13

smyčka 3 - varianta se čtyřmi mutacemi
Leu125Asn + Ala128Asn + Ser131Glu + Thr132Pro
Leu125Ala + Gly126Gln + Gly127Pro + Gly130Ser
Leu125Pro + Gly126Asn + Gly127Gln + Ala128Pro
Leu125Gly + Gly126Asn + Ser129Glu + Gly130Asn
Ala128Gly + Gly130Asn + Ser131Asp + Thr132Ser
Leu125Ile + Gly126Pro + Ala128Gly + Thr132Glu
Leu125Thr + Gly130Pro + Ser131Asp + Thr132Gly
Leu125Asp + Gly126Pro + Gly127Ser + Thr132Gln
Leu125Gly + Gly126Pro + Gly127Asp + Thr132Pro
Leu125Val + Gly127Glu + Gly130Asn + Thr132Asn
Leu125Cys + Ala128Pro + Gly130Ser + Ser131Glu
Gly126Gln + Gly127Ser + Ala128Thr + Gly130Glu
Leu125Gly + Gly127Ser + Gly130Ser + Thr132Gly
Leu125Pro + Gly126Ser + Ala128His + Thr132Asn
Leu125Val + Gly126Gln + Gly127Pro + Ser129Asp
Leu125Cys + Gly130Pro + Ser131Asp + Thr132Ser
Leu125Gly + Gly127Gln + Ser129Glu + Thr132Ser
Leu125Met + Ala128Ser + Gly130Pro + Thr132Gly
Leu125Ala + Gly126Asp + Ala128His + Thr132Ser
Gly127Gln + Gly130Glu + Ser131Asp + Thr132Asn
Gly126Ser + Gly127Gln + Gly130Glu + Ser131Glu
Gly127Pro + Gly130Asp + Ser131Glu + Thr132Pro
Ala128Gly + Gly130Pro + Ser131Asp + Thr132Glu
Gly126Asn + Ala128Pro + Ser131Asp + Thr132Asp
Gly126Gln + Ala128His + Ser131Asp + Thr132Asp
Leu125Thr + Gly127Glu + Ala128Asp + Gly130Gln
Gly126Asn + Ala128Gln + Ser129Glu + Gly130Asp

Ala128Gly + Ser129Glu + Gly130Glu + Thr132Gln
 Gly126Gln + Ser129Asp + Gly130Glu + Thr132Asn
 Gly126Asn + Ala128Thr + Ser129Glu + Gly130Glu
 Gly126Ser + Gly127Asn + Ser129Glu + Gly130Glu
 Leu125His + Gly127Glu + Ala128Glu + Ser129Asp
 Leu125Thr + Gly127Glu + Ala128Asp + Ser129Glu
 Gly126Pro + Gly127Glu + Ala128Asp + Ser129Glu
 Ala128Gly + Ser129Glu + Gly130Asp + Ser131Asp
 Gly126Gln + Ser129Asp + Gly130Asp + Ser131Asp
 Gly127Ser + Ser129Glu + Gly130Glu + Ser131Glu
 Ala128Gly + Ser129Asp + Gly130Asp + Ser131Glu
 Gly126Asn + Ser129Asp + Gly130Glu + Ser131Asp
 Ala128Asn + Ser129Asp + Gly130Asp + Ser131Asp
 Gly127Pro + Ser129Glu + Gly130Asp + Ser131Glu
 Gly126Ser + Gly130Asp + Ser131Asp + Thr132Glu
 Leu125Met + Gly127Glu + Ser129Asp + Gly130Asp
 Gly126Pro + Gly127Asp + Ser129Glu + Gly130Asp
 Leu125Val + Gly127Glu + Ser129Asp + Gly130Asp
 Gly127Asp + Ala128Asn + Ser129Asp + Gly130Glu
 Gly127Glu + Ala128Thr + Ser129Glu + Gly130Ser
 Gly127Asp + Ala128His + Ser129Glu + Gly130Ser
 Gly126Ser + Gly127Glu + Ala128Thr + Ser129Glu
 Gly126Pro + Gly127Asp + Ala128Asp + Gly130Glu
 Leu125Gly + Gly126Asp + Gly127Glu + Ser129Glu
 Gly126Asp + Gly127Glu + Ala128Ser + Ser129Asp
 Gly127Ser + Ser129Asp + Gly130Gln + Ser131Asp
 Ala128Gly + Ser129Glu + Gly130Asn + Ser131Glu
 Leu125Val + Ser129Asp + Ser131Asp + Thr132Ser
 Leu125Gly + Ala128Gly + Ser129Glu + Ser131Asp
 Leu125Cys + Gly126Pro + Ser129Glu + Ser131Glu
 Gly127Ser + Ala128Asn + Ser129Asp + Ser131Asp
 Gly126Asn + Ser129Asp + Ser131Glu + Thr132Gln
 Gly126Pro + Ala128Pro + Ser129Asp + Ser131Glu

Tabulka 14

smyčka 4 - varianty s jednou mutací

Gly153Asn
 Gly153Asp
 Gly153Gln
 Gly153Glu
 Gly153Pro
 Gly153Ser
 Asn154Asp
 Asn154Gln
 Asn154Glu
 Asn154Ser

Ser155Asp
Ser155Glu
Gly156Asn
Gly156Asp
Gly156Gln
Gly156Glu
Gly156Pro
Gly156Ser
Asn157Asp
Asn157Gln
Asn157Glu
Asn157Ser
Ser158Asp
Ser158Glu
Gly159Asn
Gly159Asp
Gly159Gln
Gly159Glu
Gly159Pro
Gly159Ser
Ser160Asp
Ser160Glu
Thr161Asn
Thr161Asp
Thr161Gln
Thr161Glu
Thr161Gly
Thr161Pro
Thr161Ser
Asn162Asp
Asn162Gln
Asn162Glu
Asn162Ser
Thr163Asn
Thr163Asp
Thr163Gln
Thr163Glu
Thr163Gly
Thr163Pro
Thr163Ser
Ile164Ala
Ile164Asn
Ile164Asp
Ile164Cys
Ile164Gln
Ile164Glu
Ile164Gly

Ile164His
 Ile164Leu
 Ile164Met
 Ile164Pro
 Ile164Ser
 Ile164Thr
 Ile164Val
 Gly165Asn
 Gly165Asp
 Gly165Gln
 Gly165Glu
 Gly165Pro
 Gly165Ser
 Tyr166Ala
 Tyr166Asn
 Tyr166Asp
 Tyr166Cys
 Tyr166Gln
 Tyr166Glu
 Tyr166Gly
 Tyr166His
 Tyr166Ile
 Tyr166Leu
 Tyr166Met
 Tyr166Pro
 Tyr166Ser
 Tyr166Thr
 Tyr166Val

Tabulka 15

smyčka 4 – varianty se dvěma mutacemi

Asn154Ser + Ser155Glu
 Gly153Glu + Ile164Ala
 Gly159Glu + Gly165Pro
 Asn154Glu + Gly156Ser
 Gly156Pro + Gly159Asp
 Gly153Ser + Ser160Asp
 Ser155Asp + Gly165Ser
 Ile164Gly + Gly165Glu
 Gly159Glu + Ile164Asn
 Asn157Gln + Asn162Ser
 Gly156Asn + Thr161Gln
 Asn162Glu + Tyr166Gln
 Asn157Glu + Gly165Gln
 Asn162Glu + Gly165Gln
 Gly153Pro + Ile164Cys

Thr163Glu + Gly165Asn
Gly153Asp + Ile164Asn
Gly153Ser + Thr161Asp
Gly156Asp + Tyr166Gln
Gly165Pro + Tyr166Ser
Gly153Ser + Asn162Glu
Gly159Glu + Tyr166Leu
Gly156Asn + Thr161Glu
Asn154Gln + Ser158Glu
Ser160Asp + Thr161Asn
Ser155Glu + Gly165Pro
Asn154Ser + Tyr166Ile
Gly153Asp + Thr161Asn
Ser158Asp + Thr161Pro
Asn162Glu + Thr163Ser
Gly159Gln + Tyr166Cys
Thr161Gly + Asn162Ser
Gly159Asp + Tyr166Asn
Ser160Glu + Ile164Thr
Ser158Asp + Ile164Leu
Asn154Ser + Asn157Asp
Asn154Asp + Thr161Gln
Gly156Ser + Ser160Glu
Gly156Gln + Tyr166Ile
Gly153Asn + Tyr166Ala
Asn154Asp + Ile164Ser
Ser155Asp + Thr163Asn
Gly156Glu + Gly159Gln
Gly156Ser + Asn162Asp
Gly153Ser + Asn157Glu
Ser160Glu + Gly165Pro
Gly153Pro + Asn157Asp
Gly153Gln + Ser160Asp
Asn154Gln + Thr163Asn
Gly156Ser + Gly159Asp
Gly159Asp + Thr161Gln
Gly159Ser + Tyr166Glu
Asn157Asp + Tyr166Leu
Thr161Asp + Asn162Gln
Asn162Gln + Gly165Glu
Gly156Asp + Asn162Gln
Asn154Gln + Ile164Gln
Asn157Asp + Asn162Ser
Asn154Asp + Ile164Asn
Gly159Asp + Gly165Pro

Tabulka 16

smyčka 4 – varianty se třemi mutacemi
Gly153Gln + Asn154Ser + Ser155Glu
Gly156Asp + Thr161Pro + Tyr166Ile
Asn157Glu + Gly159Gln + Asn162Gln
Asn154Glu + Asn162Gln + Ile164Leu
Gly153Pro + Gly159Gln + Ile164Asn
Asn154Ser + Ile164Met + Tyr166Cys
Gly159Gln + Ser160Asp + Ile164Thr
Gly156Asn + Thr161Ser + Ile164Cys
Gly156Asn + Ile164His + Tyr166Asp
Asn157Glu + Asn162Gln + Ile164Ala
Ser160Asp + Thr163Ser + Ile164Gly
Asn154Glu + Thr161Pro + Ile164Met
Thr163Asn + Ile164Asn + Gly165Pro
Asn157Glu + Asn162Gln + Ile164Thr
Asn162Gln + Ile164Thr + Gly165Glu
Asn154Gln + Gly159Asp + Tyr166Thr
Asn157Gln + Thr161Gly + Thr163Pro
Ser158Glu + Thr163Ser + Gly165Ser
Gly153Pro + Asn157Asp + Thr163Asn
Gly156Pro + Ser158Asp + Gly165Gln
Asn157Gln + Thr163Gly + Gly165Pro
Ser155Glu + Gly159Ser + Tyr166Thr
Gly153Gln + Asn154Gln + Gly165Glu
Gly153Gln + Asn154Ser + Gly159Pro
Thr161Gly + Asn162Asp + Gly165Asn
Ser158Glu + Gly159Ser + Gly165Gln
Ser155Asp + Gly159Asn + Ile164Ser
Asn157Gln + Thr163Gly + Gly165Glu
Gly153Ser + Gly159Ser + Asn162Asp
Gly153Ser + Ser158Glu + Ile164Thr
Gly153Asp + Thr161Ser + Gly165Asn
Thr161Ser + Ile164Ser + Tyr166Pro
Ser155Asp + Gly156Asn + Ile164Asn
Asn154Glu + Gly159Gln + Tyr166Ile
Gly153Gln + Gly156Gln + Thr161Asp
Gly159Asn + Thr163Asn + Tyr166Ser
Ser155Asp + Thr163Pro + Ile164Gly
Gly153Ser + Ser160Asp + Ile164Pro
Asn162Glu + Ile164Gln + Tyr166Gln
Gly156Glu + Asn157Glu + Thr161Gly
Gly159Asp + Ser160Glu + Ile164Gln
Ser155Asp + Gly156Glu + Thr163Asn
Ser155Glu + Gly156Asp + Gly165Ser
Ser155Glu + Gly156Asp + Ile164Met
Ser160Glu + Thr161Asp + Gly165Asn
Asn162Asp + Thr163Asp + Gly165Asn

Asn157Asp + Ser158Glu + Thr161Glu
 Gly159Asp + Thr161Glu + Thr163Pro
 Gly153Asp + Asn154Ser + Gly165Asp
 Gly153Glu + Asn162Gln + Gly165Asp
 Asn154Ser + Thr161Glu + Thr163Asp
 Ser158Glu + Ser160Asp + Thr163Asn
 Ser158Glu + Ser160Glu + Thr163Gly
 Ser158Asp + Ser160Asp + Ile164Gly
 Asn157Asp + Gly159Glu + Thr163Gln
 Thr163Glu + Gly165Asp + Tyr166Pro
 Ser160Asp + Asn162Glu + Gly165Asn
 Asn154Glu + Gly156Asp + Asn157Glu
 Gly159Asp + Ser160Asp + Asn162Glu
 Asn154Glu + Ser155Glu + Asn157Asp

Tabulka 17

smyčka 4 - varianty se čtyřmi mutacemi

Gly153Pro + Gly159Ser + Thr163Pro + Gly165Asn
 Asn154Gln + Asn162Glu + Ile164Cys + Gly165Pro
 Asn154Ser + Asn157Asp + Thr161Gly + Ile164Asn
 Gly159Glu + Thr161Gln + Thr163Asn + Gly165Gln
 Gly159Ser + Ser160Glu + Thr163Gln + Tyr166Ile
 Gly156Ser + Ser160Glu + Thr161Asn + Gly165Pro
 Gly153Ser + Gly159Ser + Ser160Asp + Gly165Ser
 Gly153Asn + Gly159Glu + Ile164Cys + Gly165Pro
 Asn154Ser + Gly156Glu + Thr161Pro + Tyr166His
 Gly153Ser + Ser160Glu + Gly165Asn + Tyr166Cys
 Asn157Gln + Thr163Gly + Ile164His + Gly165Gln
 Asn154Ser + Ser155Glu + Asn162Ser + Ile164His
 Gly156Pro + Asn157Gln + Ser160Glu + Gly165Ser
 Gly153Gln + Ser155Asp + Thr161Gln + Tyr166Gly
 Asn157Ser + Thr161Gln + Thr163Asp + Ile164Thr
 Gly153Ser + Ser160Asp + Asn162Gln + Tyr166Thr
 Gly153Pro + Asn154Gln + Asn157Gln + Ser160Glu
 Gly156Glu + Asn162Gln + Thr163Ser + Gly165Gln
 Gly156Asn + Asn157Glu + Thr161Gly + Thr163Ser
 Gly153Ser + Ser158Glu + Gly159Asp + Thr163Gly
 Asn154Gln + Ser158Asp + Gly159Asp + Thr163Asn
 Ser158Asp + Gly159Asp + Thr163Asn + Tyr166Pro
 Gly159Asp + Ser160Glu + Thr163Ser + Gly165Ser
 Asn154Glu + Ser155Asp + Thr163Gln + Tyr166Met
 Gly153Glu + Asn154Asp + Ser155Glu + Gly159Asn
 Ser158Glu + Gly159Glu + Ser160Asp + Gly165Asn
 Ser158Asp + Gly159Asp + Ser160Asp + Asn162Gln
 Asn157Ser + Ser160Asp + Thr161Glu + Asn162Glu
 Gly156Asn + Ser158Asp + Ser160Glu + Thr161Glu

Gly159Glu + Thr161Asp + Thr163Asn + Tyr166Val
 Gly156Pro + Gly159Glu + Thr161Asp + Gly165Pro
 Gly153Glu + Gly156Pro + Gly159Gln + Gly165Asp
 Gly153Glu + Asn157Gln + Gly159Gln + Gly165Asp
 Gly153Asn + Ser155Glu + Thr163Glu + Ile164Gly
 Asn157Glu + Ser158Asp + Ser160Asp + Thr161Asn
 Asn154Ser + Asn157Ser + Ser158Asp + Ser160Glu
 Ser158Glu + Gly159Gln + Ser160Glu + Thr163Gln
 Ser158Asp + Ser160Glu + Ile164Ala + Tyr166Gln
 Gly153Pro + Asn157Gln + Ser158Glu + Ser160Asp
 Gly153Gln + Gly156Pro + Ser158Glu + Ser160Asp
 Gly156Ser + Asn157Glu + Gly159Glu + Ile164Leu
 Thr163Asp + Ile164Cys + Gly165Asp + Tyr166Cys
 Ser160Asp + Asn162Asp + Ile164Asn + Tyr166Thr
 Asn157Ser + Ser160Glu + Asn162Asp + Ile164Met
 Ser155Glu + Asn157Asp + Asn162Ser + Gly165Pro
 Gly153Ser + Asn154Glu + Ser155Glu + Asn157Glu
 Gly153Pro + Asn154Asp + Ser155Asp + Asn157Glu
 Gly153Gln + Ser158Glu + Ser160Asp + Asn162Glu
 Asn157Asp + Ser160Glu + Thr161Ser + Asn162Asp
 Gly156Asp + Asn157Asp + Thr161Ser + Asn162Asp
 Asn154Gln + Asn157Asp + Ser160Glu + Tyr166Ser
 Gly153Gln + Gly156Glu + Ser158Glu + Asn162Glu
 Gly156Glu + Gly159Pro + Thr163Asp + Gly165Asp
 Ser155Glu + Thr161Ser + Thr163Ser + Gly165Asp
 Asn154Asp + Thr163Gly + Gly165Glu + Tyr166Ser
 Ser155Asp + Asn157Glu + Gly159Glu + Gly165Gln
 Asn162Glu + Ile164Ala + Gly165Asp + Tyr166Thr
 Gly156Gln + Asn162Asp + Gly165Asp + Tyr166Asn
 Ser155Glu + Ser158Asp + Thr161Asn + Tyr166Met
 Ser155Glu + Ser158Glu + Gly159Gln + Ile164Gly

Tabulka 18

smyčka 5 - varianta s jednou mutací

Ala186Asn
Ala186Asp
Ala186Gln
Ala186Glu
Ala186Gly
Ala186His
Ala186Pro
Ala186Ser
Ala186Thr
Ser187Asp
Ser187Glu
Phe188Ala

Phe188Asn
 Phe188Asp
 Phe188Cys
 Phe188Gln
 Phe188Glu
 Phe188Gly
 Phe188His
 Phe188Ile
 Phe188Leu
 Phe188Met
 Phe188Pro
 Phe188Ser
 Phe188Thr
 Phe188Tyr
 Phe188Val
 Ser189Asp
 Ser189Glu
 Ser190Asp
 Ser190Glu

Tabulka 19

smyčka 5 - varianty se dvěma mutacemi

Ala186Asp + Phe188Gln
 Ala186Gly + Ser187Glu
 Ala186Gln + Ser187Asp
 Ala186His + Ser190Glu
 Ser187Asp + Phe188Cys
 Ser187Asp + Phe188Thr
 Phe188Gly + Ser190Glu
 Ala186Asn + Phe188Ser
 Ala186Asp + Phe188Ile
 Ala186Ser + Phe188Glu
 Ala186Thr + Phe188Leu
 Ser187Glu + Phe188Ser
 Ser187Glu + Phe188Pro
 Ser187Asp + Phe188Gln
 Ala186Thr + Ser190Glu
 Phe188His + Ser190Asp
 Ala186Gln + Ser190Asp
 Phe188Leu + Ser190Glu
 Ala186His + Ser190Asp
 Ala186Pro + Ser187Glu
 Phe188Ile + Ser190Asp
 Ala186Asp + Phe188Asn
 Ala186Ser + Ser187Glu
 Ser187Glu + Phe188Leu

Ala186Asn + Phe188Ile
 Phe188Tyr + Ser190Glu
 Ala186Pro + Ser190Glu
 Ala186Thr + Phe188Asp
 Ala186His + Ser187Asp
 Ala186Gln + Phe188Thr
 Phe188Cys + Ser190Glu
 Ser187Glu + Phe188Thr
 Ser187Asp + Phe188Met
 Ala186Asn + Ser190Asp
 Phe188Val + Ser190Asp
 Ala186Pro + Phe188Ser
 Ala186Asp + Phe188Ser
 Ser187Glu + Phe188Asn
 Ala186Thr + Ser187Asp
 Ala186Thr + Phe188Asn
 Ala186Gly + Phe188Leu
 Phe188Asn + Ser190Glu
 Ala186Thr + Ser187Glu
 Ala186Thr + Ser190Asp
 Ser187Asp + Phe188Ala
 Ala186Asn + Ser187Glu
 Ala186Gln + Phe188Tyr
 Phe188Ile + Ser190Glu
 Phe188Thr + Ser190Asp
 Ala186Ser + Ser187Asp
 Phe188Ala + Ser190Asp
 Phe188Gln + Ser190Glu
 Ala186Gly + Ser190Asp
 Ala186Glu + Phe188Thr
 Ala186Pro + Phe188Ala
 Phe188Asn + Ser190Asp
 Ala186Gly + Phe188Val
 Phe188Leu + Ser190Asp
 Ala186Asn + Phe188Met
 Ala186Gln + Phe188Glu

Tabulka 20

smyčka 5 - varianty se třemi mutacemi

Ala186Pro + Phe188Cys + Ser190Glu
 Ala186Gln + Phe188Val + Ser190Glu
 Ala186Thr + Phe188Asn + Ser190Glu
 Ala186Gly + Phe188Gln + Ser190Glu
 Ala186Pro + Phe188Gln + Ser190Glu
 Ala186Gln + Phe188Asn + Ser190Asp
 Ala186Asn + Ser187Asp + Phe188Leu

Ala186Gln + Ser187Asp + Phe188Pro
Ala186Gln + Ser187Glu + Phe188Met
Ala186Pro + Phe188Val + Ser190Glu
Ala186His + Phe188Met + Ser190Asp
Ala186Asn + Ser187Glu + Phe188Ile
Ala186Gln + Phe188Ala + Ser190Glu
Ala186Pro + Phe188Thr + Ser190Asp
Ala186Asn + Ser187Glu + Phe188Thr
Ala186Ser + Phe188Ala + Ser190Glu
Ala186His + Phe188Pro + Ser190Asp
Ala186His + Ser187Asp + Phe188Leu
Ala186Pro + Ser187Glu + Phe188Val
Ala186Asn + Ser187Asp + Phe188His
Ala186Gly + Ser187Glu + Phe188Leu
Ala186Pro + Ser187Asp + Phe188His
Ala186Gln + Phe188Ile + Ser190Asp
Ala186Pro + Phe188Ile + Ser190Asp
Ala186Gln + Phe188Thr + Ser190Asp
Ala186Gln + Phe188His + Ser190Glu
Ala186Gly + Phe188Ile + Ser190Asp
Ala186Thr + Ser187Glu + Phe188Tyr
Ala186His + Ser187Asp + Phe188Ser
Ala186His + Ser187Glu + Phe188Ser
Ala186His + Phe188Gly + Ser190Glu
Ala186Pro + Ser187Glu + Phe188Pro
Ala186Gln + Ser187Glu + Phe188Tyr
Ala186Asn + Phe188Cys + Ser190Asp
Ala186Gly + Phe188Gly + Ser190Asp
Ala186Gln + Ser187Asp + Phe188Val
Ala186Pro + Ser187Glu + Phe188Gly
Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Ile
Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188Ala
Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Thr
Ala186Glu + Ser187Asp + Phe188Thr
Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Tyr
Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Ser
Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188Ile
Ala186Pro + Ser187Asp + Phe188Asp
Ala186Gln + Ser187Glu + Phe188Glu
Ala186Gln + Ser187Glu + Phe188Asp
Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Asp
Ala186Glu + Ser187Asp + Phe188Glu
Ala186Thr + Phe188Asp + Ser190Glu
Ala186Ser + Phe188Asp + Ser190Asp
Ala186Gly + Phe188Asp + Ser190Glu
Ser187Asp + Phe188Glu + Ser190Asp
Ser187Glu + Phe188Glu + Ser190Asp

Ser187Asp + Phe188Glu + Ser190Glu
 Ser187Glu + Phe188Glu + Ser190Glu
 Ala186Glu + Phe188Glu + Ser190Glu
 Ala186Glu + Phe188Asp + Ser190Asp
 Ala186Asp + Ser187Asp + Ser190Glu
 Ala186Asp + Ser187Glu + Ser190Asp

Tabulka 21

smyčka 5 - varianty se čtyřmi mutacemi
Ala186Thr + Ser187Glu + Phe188Glu + Ser190Asp
Ala186Gln + Ser187Asp + Phe188Asp + Ser190Asp
Ala186Gly + Ser187Asp + Phe188Glu + Ser190Asp
Ala186Thr + Ser187Asp + Phe188Glu + Ser190Glu
Ala186His + Ser187Glu + Phe188Glu + Ser190Asp
Ala186Gln + Ser187Glu + Phe188Glu + Ser190Glu
Ala186Thr + Ser187Glu + Phe188Asp + Ser190Asp
Ala186Asn + Ser187Glu + Phe188Asp + Ser190Asp
Ala186Ser + Ser187Glu + Phe188Glu + Ser190Glu
Ala186Asn + Ser187Asp + Phe188Asp + Ser190Asp
Ala186Ser + Ser187Asp + Phe188Asp + Ser190Glu
Ala186Asn + Ser187Asp + Phe188Asp + Ser190Glu
Ala186His + Ser187Glu + Phe188Glu + Ser190Glu
Ala186Gln + Ser187Asp + Phe188Glu + Ser190Asp
Ala186Gly + Ser187Asp + Phe188Glu + Ser190Glu
Ala186Pro + Ser187Asp + Phe188Asp + Ser190Glu
Ala186Gly + Ser187Asp + Phe188Asp + Ser190Glu
Ala186Ser + Ser187Glu + Phe188Glu + Ser190Asp
Ala186Thr + Ser187Asp + Phe188Asp + Ser190Asp
Ala186Gly + Ser187Glu + Phe188Asp + Ser190Glu
Ala186Gly + Ser187Asp + Phe188Asp + Ser190Asp
Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Asn + Ser190Asp
Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Tyr + Ser190Glu
Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Ser + Ser190Glu
Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188Gln + Ser190Glu
Ala186Glu + Ser187Asp + Phe188Ala + Ser190Glu
Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Gly + Ser190Glu
Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Ala + Ser190Asp
Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Cys + Ser190Glu
Ala186Glu + Ser187Asp + Phe188Ile + Ser190Asp
Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Ala + Ser190Glu
Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188His + Ser190Asp
Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Leu + Ser190Glu
Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Gln + Ser190Glu
Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188Asn + Ser190Asp
Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Cys + Ser190Glu
Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Thr + Ser190Asp

Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Leu + Ser190Asp
 Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Leu + Ser190Glu
 Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Pro + Ser190Glu
 Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188Val + Ser190Asp
 Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188His + Ser190Glu
 Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Pro + Ser190Glu
 Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188Ser + Ser190Glu
 Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Val + Ser190Glu
 Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188Gln + Ser190Asp
 Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188Asn + Ser190Glu
 Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188Gly + Ser190Glu
 Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Cys + Ser190Asp
 Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188Tyr + Ser190Glu
 Ala186Glu + Ser187Asp + Phe188Thr + Ser190Asp
 Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Thr + Ser190Glu
 Ala186Glu + Ser187Glu + Phe188Met + Ser190Glu
 Ala186Asp + Ser187Asp + Phe188Gly + Ser190Glu
 Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188His + Ser190Glu
 Ala186Asp + Ser187Glu + Phe188Met + Ser190Glu
 Ala186Glu + Ser187Asp + Phe188Ser + Ser190Asp
 Ala186Asn + Ser187Glu + Phe188Met + Ser190Asp
 Ala186Gln + Ser187Asp + Phe188His + Ser190Asp
 Ala186Asn + Ser187Glu + Phe188Ser + Ser190Glu

Tabulka 22

smyčka 6 - varianty s jednou mutací

Ala199Asn
Ala199Asp
Ala199Gln
Ala199Glu
Ala199Gly
Ala199His
Ala199Pro
Ala199Ser
Ala199Thr
Pro200Asn
Pro200Asp
Pro200Gln
Pro200Glu
Pro200Gly
Pro200Ser
Gly201Asn
Gly201Asp
Gly201Gln
Gly201Glu
Gly201Pro

Gly201Ser
Ala202Asn
Ala202Asp
Ala202Gln
Ala202Glu
Ala202Gly
Ala202His
Ala202Pro
Ala202Ser
Ala202Thr
Gly203Asn
Gly203Asp
Gly203Gln
Gly203Glu
Gly203Pro
Gly203Ser
Val204Ala
Val204Asn
Val204Asp
Val204Cys
Val204Gln
Val204Glu
Val204Gly
Val204His
Val204Met
Val204Pro
Val204Ser
Val204Thr
Tyr205Ala
Tyr205Asn
Tyr205Asp
Tyr205Cys
Tyr205Gln
Tyr205Glu
Tyr205Gly
Tyr205His
Tyr205Ile
Tyr205Leu
Tyr205Met
Tyr205Pro
Tyr205Ser
Tyr205Thr
Tyr205Val
Ser206Asp
Ser206Glu
Thr207Asn
Thr207Asp

Thr207Gln
Thr207Glu
Thr207Gly
Thr207Pro
Thr207Ser
Tyr208Ala
Tyr208Asn
Tyr208Asp
Tyr208Cys
Tyr208Gln
Tyr208Glu
Tyr208Gly
Tyr208His
Tyr208Ile
Tyr208Leu
Tyr208Met
Tyr208Pro
Tyr208Ser
Tyr208Thr
Tyr208Val
Pro209Asn
Pro209Asp
Pro209Gln
Pro209Glu
Pro209Gly
Pro209Ser
Thr210Asn
Thr210Asp
Thr210Gln
Thr210Glu
Thr210Gly
Thr210Pro
Thr210Ser
Asn211Asp
Asn211Gln
Asn211Glu
Asn211Ser
Thr212Asn
Thr212Asp
Thr212Gln
Thr212Glu
Thr212Gly
Thr212Pro
Thr212Ser
Tyr213Ala
Tyr213Asn
Tyr213Asp

Tyr213Cys
Tyr213Gln
Tyr213Glu
Tyr213Gly
Tyr213His
Tyr213Ile
Tyr213Leu
Tyr213Met
Tyr213Pro
Tyr213Ser
Tyr213Thr
Tyr213Val
Ala214Asn
Ala214Asp
Ala214Gln
Ala214Glu
Ala214Gly
Ala214His
Ala214Pro
Ala214Ser
Ala214Thr
Thr215Asn
Thr215Asp
Thr215Gln
Thr215Glu
Thr215Gly
Thr215Pro
Thr215Ser
Leu216Ala
Leu216Asn
Leu216Asp
Leu216Cys
Leu216Gln
Leu216Glu
Leu216Gly
Leu216His
Leu216Ile
Leu216Met
Leu216Pro
Leu216Ser
Leu216Thr
Leu216Val
Asn217Asp
Asn217Gln
Asn217Glu
Asn217Ser
Gly218Asn

Gly218Asp
 Gly218Gln
 Gly218Glu
 Gly218Pro
 Gly218Ser
 Thr219Asn
 Thr219Asp
 Thr219Gln
 Thr219Glu
 Thr219Gly
 Thr219Pro
 Thr219Ser

Tabulka 23

smyčka 6 - varianty se dvěma mutacemi

Gly218Gln + Thr219Gln
 Val204Ala + Thr207Gln
 Tyr213Val + Gly218Pro
 Pro209Gly + Tyr213Ile
 Thr215Ser + Thr219Ser
 Leu216Ala + Asn217Gln
 Pro209Asp + Thr212Ser
 Ala199Asn + Leu216Ile
 Asn217Glu + Thr219Asn
 Tyr208Ile + Thr215Asn
 Ala202Gly + Pro209Glu
 Gly201Ser + Thr219Gly
 Thr215Pro + Gly218Ser
 Tyr205Leu + Leu216His
 Val204Asn + Ala214Asn
 Asn217Ser + Gly218Pro
 Ala202His + Tyr208Val
 Gly201Gln + Tyr213Leu
 Tyr213Cys + Thr219Gly
 Pro200Asn + Thr210Pro
 Ala202Asp + Thr219Asn
 Gly201Pro + Val204Pro
 Ala214Thr + Thr219Gln
 Thr207Gln + Leu216Asp
 Pro200Gln + Tyr213Met
 Val204Ala + Thr215Glu
 Thr212Gln + Thr215Asn
 Leu216His + Asn217Glu
 Ala202Thr + Ala214Asp
 Val204Pro + Thr207Gln
 Gly203Asp + Tyr205Leu

Tyr205His + Asn211Asp
Asn211Gln + Thr212Asn
Gly203Pro + Thr219Pro
Pro200Gly + Pro209Asp
Thr210Asp + Gly218Pro
Gly203Asp + Gly218Ser
Tyr205Glu + Gly218Pro
Thr212Gln + Thr219Pro
Ala214Ser + Asn217Glu
Ala202Asn + Leu216Ser
Val204Thr + Ala214Pro
Pro200Asn + Asn211Asp
Tyr205Gly + Thr219Pro
Ala199His + Asn217Ser
Gly201Ser + Asn211Asp
Gly203Ser + Tyr205Ala
Ala202Pro + Pro209Glu
Tyr213Pro + Gly218Glu
Pro200Gly + Ala202Glu
Thr210Gly + Asn211Asp
Val204Asn + Thr215Asn
Pro200Asn + Tyr208Leu
Ala202Pro + Ala214Thr
Tyr205Cys + Leu216His
Leu216Ser + Gly218Gln
Thr215Glu + Thr219Gln
Tyr205Leu + Pro209Glu
Ala214Glu + Thr215Pro
Gly203Glu + Gly218Gln
Tyr205Cys + Thr212Pro
Leu216Asn + Thr219Asn
Ala199Ser + Thr219Asn
Gly201Gln + Tyr213Val
Gly203Asn + Thr215Gln
Pro209Glu + Asn211Gln
Ala199Gly + Asn211Asp
Ala214Glu + Leu216Met
Val204Pro + Asn211Asp
Ala202Glu + Gly218Gln
Tyr208Ile + Gly218Glu
Tyr205Ser + Leu216Thr
Asn211Glu + Tyr213Gly
Thr212Asn + Thr219Asn
Asn217Asp + Thr219Gln
Thr207Asn + Asn217Asp
Gly201Ser + Tyr208Gln
Thr210Pro + Thr212Gly

Val204Asn + Thr210Gly
Ala199His + Tyr208Val
Tyr208Gly + Tyr213Val
Gly201Pro + Ala214Asp
Gly201Gln + Leu216Gly
Gly201Gln + Thr207Asn
Gly203Asn + Gly218Glu
Tyr208Asn + Thr219Ser
Thr207Gly + Leu216Glu
Gly218Glu + Thr219Asn
Ala199Gln + Thr212Glu
Thr212Asp + Ala214Gly
Gly203Asn + Ala214Ser
Asn211Ser + Thr212Gln
Pro209Asp + Tyr213Thr
Gly201Gln + Ala202Thr
Val204Thr + Tyr208Cys
Gly201Asn + Ala202Asn
Ala199His + Thr210Asp
Val204Ser + Thr212Asp
Tyr208Ser + Thr219Gln
Tyr205Pro + Thr215Asp
Asn211Gln + Gly218Gln
Asn217Asp + Gly218Pro
Ala202Gln + Thr210Pro
Tyr205Asn + Gly218Gln
Gly201Gln + Thr219Ser
Ala202Asp + Thr207Asn
Thr212Gly + Asn217Gln
Thr215Asn + Thr219Ser
Ala214Glu + Thr215Gly
Thr210Asn + Tyr213Gln
Ala199Gln + Tyr205Glu
Tyr205His + Thr210Asp
Gly201Asn + Gly203Asp
Gly203Ser + Pro209Asp
Gly201Gln + Thr210Glu
Pro209Asn + Thr215Ser
Thr215Gln + Thr219Gly
Gly201Gln + Thr215Asp
Tyr208Gly + Tyr213Pro
Gly201Asn + Tyr213Asn
Ala202Pro + Pro209Asn
Ala199Thr + Tyr208Met
Thr210Gln + Gly218Asn
Thr210Pro + Asn211Asp
Asn211Asp + Gly218Pro

Gly201Asn + Tyr205Gly
Ala202Gln + Tyr213Glu
Ala199His + Ala202Asp
Tyr205Ser + Tyr213Glu
Gly201Gln + Pro209Asp
Ala202Ser + Thr219Gln
Leu216Met + Thr219Asn
Val204Ser + Tyr205Ser
Val204Thr + Tyr208Ser
Gly203Asn + Ala214Thr
Thr210Gly + Thr219Asn
Pro200Gly + Thr210Pro
Ala214Glu + Gly218Pro
Pro200Gly + Thr219Gln
Ala202Ser + Asn211Asp
Ala199Thr + Val204Gln
Ala199Gln + Pro200Ser
Pro209Ser + Leu216Thr
Tyr205Pro + Leu216Ala
Gly201Pro + Pro209Gly
Thr207Asn + Thr215Glu
Pro200Ser + Tyr205Ala
Thr210Gln + Asn217Gln
Ala199Asn + Gly203Gln
Gly201Asn + Thr207Pro
Gly203Asp + Tyr208Asn
Thr207Asn + Asn211Asp
Tyr205Leu + Gly218Asp
Gly203Ser + Thr210Pro
Tyr205Cys + Asn211Ser
Ala214Glu + Asn217Ser
Ala199Pro + Gly201Gln
Gly201Asn + Tyr213Met
Tyr205His + Tyr208Gly
Gly203Glu + Thr210Ser
Thr207Asn + Ala214Ser
Tyr205Val + Thr219Ser
Val204Asn + Thr207Pro
Thr207Ser + Asn211Asp
Tyr205Leu + Gly218Glu
Asn211Ser + Thr219Pro
Tyr205Gln + Asn211Ser
Pro200Gly + Val204Asn
Ala202Glu + Tyr213His
Gly201Pro + Gly218Gln
Ala214Asn + Asn217Gln
Gly201Asn + Asn211Asp

Pro209Ser + Thr212Gln
 Gly203Gln + Val204Gln
 Gly201Gln + Thr215Pro
 Gly201Asn + Ala202Ser
 Thr207Gln + Thr212Asp
 Val204Gly + Thr212Asp
 Gly201Asn + Thr210Asp
 Thr210Asp + Tyr213Cys

Tabulka 24

smyčka 6 - varianty se třemi mutacemi

Pro200Gly + Thr212Ser + Tyr213Met
 Gly201Pro + Pro209Glu + Thr212Gly
 Gly203Asp + Val204Met + Asn217Gln
 Pro200Gly + Thr212Ser + Ala214Asp
 Ala199Gly + Tyr213Asp + Gly218Ser
 Gly201Asn + Thr207Ser + Thr215Glu
 Pro200Ser + Ala214Gly + Asn217Glu
 Ala199Pro + Thr207Ser + Thr210Pro
 Gly201Asn + Thr210Ser + Asn211Glu
 Gly203Asn + Thr207Asn + Asn217Glu
 Gly201Asn + Tyr205Pro + Thr207Ser
 Pro200Asn + Gly201Gln + Gly203Ser
 Pro200Gln + Asn211Glu + Tyr213Ala
 Ala202His + Thr212Asp + Tyr213His
 Ala199Thr + Gly201Asn + Asn211Ser
 Pro200Ser + Gly201Gln + Pro209Asn
 Ala202Gly + Tyr205Pro + Asn211Ser
 Gly203Gln + Tyr205Val + Thr210Pro
 Gly203Glu + Asn211Gln + Asn217Ser
 Pro200Asn + Pro209Glu + Asn211Ser
 Gly201Pro + Thr210Ser + Tyr213Thr
 Tyr205Ile + Leu216Asp + Thr219Gly
 Pro200Ser + Val204Met + Pro209Asp
 Tyr205Asp + Thr207Gly + Tyr208Gln
 Pro200Ser + Thr210Asp + Thr212Pro
 Gly201Gln + Asn211Asp + Tyr213Gly
 Tyr208Val + Thr210Gly + Leu216Val
 Pro209Gly + Thr215Pro + Leu216Ala
 Val204His + Thr215Glu + Leu216Cys
 Ala199Pro + Gly203Ser + Thr210Ser
 Gly201Asn + Tyr205Met + Thr210Asp
 Pro200Gly + Tyr205Cys + Thr212Asn
 Ala199Pro + Pro200Ser + Leu216Glu
 Gly201Asn + Tyr205Asp + Tyr213Ile
 Pro200Ser + Ala202Gly + Thr210Asp

Ala202Asn + Val204Ser + Gly218Glu
Gly203Gln + Val204Cys + Thr207Ser
Val204Cys + Thr207Asn + Thr212Asp
Gly201Pro + Gly203Ser + Tyr208Gly
Gly203Asn + Tyr208Cys + Leu216Met
Thr210Gln + Thr215Asp + Thr219Ser
Pro209Asp + Tyr213Leu + Ala214Thr
Ala202Asp + Tyr213Pro + Thr215Gln
Thr215Glu + Gly218Ser + Thr219Gln
Pro200Gly + Val204His + Thr207Ser
Gly203Ser + Pro209Asp + Thr219Ser
Ala202Asn + Thr207Gln + Ala214His
Thr207Ser + Ala214Glu + Leu216Ser
Pro200Asn + Pro209Asn + Thr210Pro
Pro209Gln + Tyr213His + Ala214Thr
Thr210Asn + Thr215Pro + Leu216Gln
Gly203Gln + Val204Ser + Thr210Glu
Pro200Asn + Asn211Gln + Gly218Ser
Pro200Gln + Thr207Gln + Leu216Glu
Tyr213Pro + Gly218Glu + Thr219Asn
Tyr208Cys + Thr210Asp + Thr219Ser
Pro200Gln + Tyr205His + Thr219Ser
Pro209Asp + Thr212Gln + Thr219Gln
Gly201Asn + Val204Asn + Thr210Asp
Pro200Gly + Tyr208Leu + Thr210Asn
Pro200Gln + Thr207Gln + Thr219Gln
Tyr205Val + Pro209Ser + Thr210Asp
Gly203Pro + Val204His + Tyr213Glu
Gly203Asn + Pro209Asn + Tyr213His
Ala199Asn + Gly201Asn + Leu216Asp
Pro209Asp + Tyr213His + Gly218Ser
Gly201Ser + Gly203Asp + Asn211Ser
Gly203Asn + Val204Cys + Thr212Gly
Gly201Pro + Tyr208Met + Leu216Glu
Gly201Ser + Val204Gln + Leu216His
Ala199Gly + Ala202Pro + Leu216Ser
Gly203Gln + Tyr205Pro + Thr219Gly
Tyr205Gly + Tyr213Val + Asn217Asp
Gly201Asn + Ala214His + Thr215Gln
Pro200Gly + Ala202Gln + Tyr213Cys
Gly203Pro + Tyr208Met + Thr219Pro
Pro200Asn + Tyr205Leu + Gly218Glu
Pro209Gly + Thr212Glu + Tyr213Thr
Pro200Gln + Thr210Pro + Thr219Asn
Gly201Ser + Gly218Pro + Thr219Asn
Pro200Ser + Gly201Pro + Thr219Gly
Thr207Pro + Tyr213Ala + Leu216Glu

Ala199Ser + Thr207Asn + Thr212Asp
Thr207Gln + Tyr208Ile + Thr210Asp
Tyr213Ser + Thr215Gln + Thr219Pro
Pro200Gly + Tyr208Ile + Ala214Ser
Gly201Asn + Pro209Ser + Thr215Asp
Pro200Ser + Pro209Asp + Tyr213Met
Tyr208Gly + Thr210Glu + Thr215Ser
Ala202Ser + Ala214Asp + Thr219Ser
Val204Pro + Pro209Asn + Thr219Asn
Thr207Asn + Pro209Asn + Gly218Ser
Pro200Gly + Leu216Cys + Gly218Ser
Pro209Gly + Leu216Val + Gly218Glu
Asn211Gln + Tyr213Thr + Thr215Ser
Tyr213Val + Thr215Glu + Gly218Ser
Tyr213Pro + Gly218Gln + Thr219Ser
Gly201Pro + Ala202Thr + Val204Cys
Ala202Ser + Tyr208Leu + Pro209Asp
Tyr208Thr + Thr210Asn + Ala214Thr
Tyr205Pro + Pro209Ser + Thr215Gln
Tyr205Cys + Tyr208Gly + Leu216Glu
Ala199Gly + Gly203Asp + Pro209Asn
Val204Gln + Thr207Gly + Gly218Gln
Ala202His + Gly218Asp + Thr219Gln
Gly203Asp + Asn211Ser + Leu216Met
Pro200Ser + Val204Cys + Thr215Glu
Thr207Asn + Leu216Pro + Asn217Glu
Ala199His + Tyr205His + Thr212Pro
Ala199Gln + Gly203Asp + Thr219Gly
Ala199His + Pro200Gln + Asn217Asp
Val204Ser + Tyr213Leu + Thr219Gln
Val204Ser + Pro209Ser + Leu216Glu
Ala202Gly + Pro209Asn + Thr219Asn
Thr215Gln + Gly218Asn + Thr219Gln
Ala199Pro + Ala214Ser + Leu216Val
Gly203Asn + Thr215Asn + Gly218Glu
Thr207Pro + Tyr208Ala + Thr219Asn
Ala199Ser + Thr210Ser + Gly218Gln
Pro209Asn + Thr210Ser + Asn211Ser
Gly201Asn + Val204Cys + Tyr213Val
Gly201Ser + Val204Ser + Pro209Asn
Gly201Pro + Thr210Ser + Asn211Ser
Tyr205Gln + Tyr208His + Thr210Asp
Tyr208Ile + Thr215Ser + Gly218Glu
Thr212Glu + Ala214His + Thr215Gln
Gly201Asn + Val204Gly + Tyr205Gln
Ala199Thr + Pro209Glu + Thr210Ser
Pro209Gly + Thr210Asn + Gly218Glu

Gly203Pro + Pro209Asn + Thr210Asn
Gly203Glu + Tyr213Pro + Leu216Thr
Ala199Pro + Thr212Glu + Ala214Thr
Thr207Gln + Pro209Asn + Thr219Ser
Ala199Thr + Tyr205Gln + Thr219Pro
Val204Met + Ala214Gly + Asn217Glu
Gly201Gln + Val204Pro + Thr210Glu
Tyr208Leu + Thr212Asp + Gly218Asn
Gly201Gln + Tyr205His + Thr210Glu
Gly201Pro + Ala214Gly + Thr219Ser
Gly203Asp + Tyr205Ala + Tyr208Ser
Thr212Pro + Asn217Ser + Gly218Asp
Tyr205Asp + Thr207Gly + Tyr208Leu
Gly201Pro + Ala202Glu + Leu216Ser
Ala202His + Tyr208Pro + Thr215Asp
Tyr208Thr + Thr212Glu + Thr219Ser
Val204Met + Pro209Gln + Leu216Asp
Thr207Pro + Thr210Asn + Tyr213Glu
Gly201Ser + Val204Gln + Asn211Asp
Gly203Gln + Tyr205Asn + Tyr213Ser
Ala199Thr + Thr210Asn + Tyr213Glu
Tyr208Ile + Pro209Ser + Thr212Pro
Tyr205Leu + Tyr208Thr + Ala214Glu
Pro200Gln + Val204Gln + Ala214Glu
Gly203Pro + Asn211Asp + Asn217Gln
Gly201Asn + Gly218Gln + Thr219Pro
Ala199Gln + Gly203Gln + Ala214Asp
Ala202Thr + Tyr205Cys + Tyr213Ile
Gly201Gln + Val204Cys + Asn211Glu
Tyr208Thr + Pro209Gly + Thr215Asp
Thr210Glu + Asn211Gln + Tyr213Leu
Val204Cys + Tyr208Pro + Thr219Pro
Ala202Asp + Gly203Asn + Gly218Asn
Ala199Asn + Val204Gly + Tyr205Pro
Gly203Pro + Val204Met + Tyr208His
Pro200Gly + Tyr213Pro + Leu216Cys
Val204Ala + Ala214His + Asn217Glu
Ala202Gln + Thr207Asn + Ala214Gly
Gly203Ser + Val204Gly + Tyr213Thr
Asn211Asp + Leu216Cys + Thr219Asn
Pro200Asn + Thr212Gly + Gly218Asn
Tyr205His + Tyr208Leu + Thr215Gln
Gly203Ser + Tyr205His + Thr219Ser
Val204Asn + Thr212Pro + Thr215Asp
Thr212Ser + Thr215Ser + Leu216Ala
Tyr208Leu + Thr212Glu + Leu216Met
Thr207Asn + Tyr208Leu + Leu216Asp

Thr210Gly + Thr212Pro + Asn217Asp
 Asn211Ser + Ala214Asn + Leu216Glu
 Thr207Ser + Tyr208Thr + Ala214His
 Ala202Asp + Val204Ser + Tyr208Thr

Tabulka 25

smyčka 6 - varianta se čtyřmi mutacemi

Pro200Ser + Thr207Ser + Tyr213Cys + Gly218Gln
 Ala202Gln + Tyr208Cys + Thr210Pro + Tyr213Asn
 Gly203Asp + Tyr205Ile + Thr215Pro + Thr219Ser
 Gly201Gln + Gly203Gln + Val204Asn + Thr207Asn
 Pro200Ser + Gly201Ser + Ala202Ser + Pro209Glu
 Gly201Ser + Thr207Pro + Thr215Asp + Thr219Pro
 Ala202Gln + Asn211Gln + Tyr213Ser + Thr219Asn
 Gly201Pro + Tyr213Ala + Ala214Pro + Thr215Ser
 Ala199Gly + Pro200Gly + Ala202Glu + Gly218Pro
 Tyr205Thr + Tyr208Met + Thr210Ser + Asn217Gln
 Gly201Ser + Ala214Ser + Leu216Gly + Gly218Asn
 Pro200Gln + Gly203Gln + Asn211Glu + Thr215Pro
 Pro200Ser + Tyr208Leu + Asn211Ser + Gly218Asp
 Ala199Asn + Pro209Asn + Thr210Ser + Tyr213Met
 Ala199His + Gly203Ser + Pro209Asp + Thr212Gln
 Tyr205Gly + Thr212Gly + Thr215Asn + Asn217Gln
 Ala199Gln + Tyr208Thr + Thr210Asn + Tyr213Gln
 Gly203Ser + Pro209Asp + Asn211Ser + Ala214Thr
 Pro209Asn + Thr215Ser + Gly218Asp + Thr219Gly
 Ala199Pro + Thr207Gln + Thr210Glu + Thr215Pro
 Ala202Asn + Val204Gly + Thr207Gly + Thr212Asp
 Val204Thr + Tyr208Leu + Asn211Ser + Asn217Asp
 Pro200Gly + Tyr205Val + Leu216Asp + Thr219Gly
 Pro200Gly + Tyr208Ser + Ala214Ser + Thr219Ser
 Ala199Thr + Gly203Glu + Thr207Asn + Tyr213Cys
 Pro200Gly + Tyr213Thr + Asn217Gln + Thr219Pro
 Gly203Asn + Val204Thr + Thr207Asn + Thr210Ser
 Ala202Gly + Thr207Gln + Pro209Gln + Thr210Asp
 Ala199His + Gly201Gln + Tyr205Asp + Thr219Gln
 Thr207Ser + Asn211Asp + Tyr213Thr + Leu216Ser
 Ala199Ser + Thr210Glu + Asn211Gln + Leu216Ile
 Gly201Ser + Gly203Ser + Thr212Pro + Ala214Glu
 Pro200Gly + Gly201Gln + Gly203Gln + Leu216His
 Ala199Pro + Gly201Gln + Gly203Pro + Thr212Glu
 Ala199His + Gly201Asn + Val204Thr + Tyr208Ser
 Val204Thr + Tyr208Ile + Ala214Glu + Thr219Pro
 Ala199Ser + Tyr205Pro + Thr212Ser + Thr219Gln
 Val204Met + Leu216Cys + Asn217Ser + Thr219Gly
 Gly201Ser + Tyr205His + Pro209Gln + Thr219Ser

Pro200Gln + Pro209Asn + Asn211Asp + Thr219Gly
Val204Met + Thr210Gly + Thr212Asp + Ala214Ser
Pro200Gly + Thr207Asn + Asn211Glu + Leu216His
Tyr208Ala + Thr210Asp + Thr215Gln + Thr219Gly
Gly203Asn + Thr207Gln + Pro209Asp + Thr215Gly
Ala199Ser + Pro209Glu + Leu216His + Thr219Pro
Gly203Asp + Tyr205His + Tyr213Val + Ala214Thr
Pro200Asn + Thr212Asn + Leu216His + Gly218Pro
Ala199Ser + Pro209Gln + Thr215Gln + Asn217Glu
Gly203Asp + Thr207Pro + Thr212Gly + Ala214Gln
Gly201Pro + Gly203Gln + Thr207Pro + Ala214Asp
Val204Gln + Ala214Asp + Leu216Thr + Gly218Ser
Thr207Asn + Tyr208Pro + Pro209Asp + Tyr213Asn
Pro209Asp + Asn211Gln + Thr215Gln + Gly218Pro
Val204Gln + Asn211Ser + Asn217Gln + Gly218Pro
Gly201Gln + Ala202His + Asn217Asp + Gly218Gln
Val204Thr + Tyr208Leu + Ala214Pro + Gly218Asp
Gly201Ser + Thr207Pro + Thr212Ser + Thr215Pro
Ala202Gly + Val204Gly + Asn211Glu + Leu216Gly
Ala199Ser + Gly201Gln + Ala214Ser + Asn217Ser
Ala202Gln + Thr207Pro + Pro209Glu + Tyr213Pro
Ala199Thr + Ala202Ser + Val204Ala + Thr207Gln
Ala199His + Thr207Ser + Pro209Gln + Ala214Glu
Ala202His + Gly203Asp + Val204Pro + Gly218Pro
Ala202Asn + Gly203Glu + Val204Gln + Thr210Gln
Pro200Asn + Val204Gly + Tyr205Gln + Thr207Ser
Ala202Glu + Gly203Pro + Thr207Gly + Thr219Gly
Gly201Asn + Tyr208Val + Gly218Glu + Thr219Asn
Pro200Ser + Gly201Gln + Tyr205Asp + Thr219Gly
Pro200Ser + Thr207Gly + Ala214Pro + Thr215Asp
Val204Ala + Thr207Gln + Asn211Asp + Thr215Pro
Ala202Thr + Val204Asn + Thr207Ser + Pro209Asn
Ala202Asn + Val204Thr + Thr207Gly + Pro209Ser
Ala199Pro + Thr210Gln + Tyr213Cys + Ala214Thr
Ala199Pro + Pro200Gln + Ala214Glu + Thr215Asn
Pro200Ser + Val204Gln + Thr207Ser + Leu216Thr
Ala199Ser + Thr207Asn + Leu216Gln + Gly218Gln
Gly201Ser + Tyr208Ala + Ala214Ser + Leu216Gln
Val204Thr + Thr207Ser + Thr215Asp + Asn217Ser
Gly201Asn + Thr207Pro + Tyr213Met + Asn217Asp
Val204Ala + Asn211Gln + Thr215Glu + Gly218Ser
Pro200Gly + Pro209Ser + Thr212Gly + Asn217Glu
Ala199Pro + Tyr205Ile + Thr210Gly + Thr219Gly
Pro200Gly + Tyr205Ala + Thr212Pro + Tyr213Glu
Gly203Ser + Thr212Ser + Leu216Ala + Asn217Asp
Gly201Pro + Gly203Gln + Pro209Asp + Thr215Gly
Ala202His + Gly203Ser + Tyr208Cys + Gly218Asn

Ala199Pro + Ala202Gln + Val204Gly + Thr212Gly
Ala199Asn + Pro200Gly + Gly201Gln + Val204Gln
Gly201Asn + Gly203Pro + Pro209Ser + Thr215Asp
Gly201Asn + Thr210Ser + Tyr213Asp + Leu216Gln
Gly203Gln + Val204His + Gly218Gln + Thr219Gly
Gly201Asn + Tyr213Val + Ala214Glu + Thr219Gly
Ala202Glu + Thr207Ser + Thr215Ser + Thr219Ser
Gly203Glu + Thr212Asn + Asn217Gln + Thr219Ser
Gly203Ser + Thr210Asn + Thr212Glu + Leu216Met
Val204Ala + Asn211Asp + Tyr213Met + Leu216Ile
Thr207Pro + Tyr208Asn + Tyr213Pro + Leu216Gln
Gly201Gln + Gly203Glu + Tyr213Met + Ala214Thr
Pro200Gln + Thr212Ser + Tyr213Pro + Thr215Asn
Pro200Asn + Val204Asn + Asn211Glu + Tyr213Gln
Pro209Ser + Asn211Gln + Asn217Asp + Thr219Asn
Pro200Gly + Gly203Asn + Tyr205Val + Tyr208His
Ala202Glu + Gly203Pro + Thr212Ser + Gly218Asn
Ala202Gln + Val204Gly + Pro209Asp + Thr215Asn
Tyr208Ala + Asn211Glu + Thr215Gln + Thr219Ser
Tyr208Gln + Tyr213Ala + Leu216Thr + Asn217Asp
Ala199Thr + Pro200Gln + Gly201Asn + Asn211Asp
Ala199Thr + Pro200Ser + Gly201Asn + Tyr208Gly
Val204Ser + Thr207Gly + Thr212Asp + Gly218Gln
Pro200Asn + Ala214His + Thr215Gly + Thr219Asn
Thr207Ser + Tyr208Ser + Leu216Asn + Gly218Asp
Pro200Gly + Gly203Glu + Thr212Gly + Gly218Asn
Pro200Ser + Gly201Ser + Tyr208Gln + Thr219Asn
Pro200Asn + Gly201Pro + Asn211Glu + Asn217Gln
Val204Met + Thr207Asn + Asn217Gln + Thr219Gly
Pro200Gly + Gly201Pro + Thr210Glu + Leu216Thr
Pro200Asn + Gly203Pro + Val204Gln + Thr219Gln
Ala202Asp + Pro209Asn + Tyr213Cys + Leu216Ala
Pro200Gln + Gly201Ser + Ala202Glu + Tyr205Gly
Thr207Pro + Tyr208Asn + Asn211Ser + Tyr213Ser
Ala202Ser + Val204Gly + Thr207Asn + Tyr213Gln
Gly201Ser + Gly203Gln + Thr212Ser + Leu216Asp
Ala199Thr + Tyr205Met + Tyr208Val + Ala214Thr
Gly201Gln + Ala202Thr + Val204Cys + Tyr205Leu
Pro200Gln + Tyr205Cys + Thr210Glu + Thr212Asn
Pro200Gln + Tyr213Pro + Asn217Glu + Gly218Asn
Tyr208Pro + Tyr213His + Ala214Glu + Asn217Ser
Pro200Ser + Ala202Gly + Tyr208Val + Thr212Gln
Pro200Asn + Tyr205Gly + Pro209Gln + Asn211Ser
Tyr205Gly + Asn211Gln + Thr215Gly + Thr219Gly
Gly201Asn + Gly203Asn + Thr212Asp + Ala214Gly
Val204Pro + Pro209Gly + Thr210Glu + Leu216Pro
Tyr205Pro + Tyr213Ala + Gly218Asn + Thr219Pro

Ala199Gln + Val204His + Asn211Asp + Thr215Gly
Pro209Gln + Thr215Gln + Asn217Asp + Thr219Asn
Gly201Asn + Asn211Glu + Tyr213Ile + Asn217Gln
Gly201Ser + Thr207Asn + Tyr213Glu + Ala214Gly
Ala199Ser + Thr210Asn + Thr215Gln + Gly218Pro
Val204Asn + Tyr205Thr + Tyr208Met + Thr215Pro
Val204Gly + Tyr205Val + Thr210Asp + Thr215Gln
Ala202Ser + Val204Ala + Leu216Ser + Asn217Asp
Asn211Asp + Thr212Ser + Ala214Asn + Thr215Gly
Ala199His + Tyr208Leu + Asn217Gln + Thr219Asn
Ala202Pro + Tyr208Cys + Leu216Ala + Thr219Asn
Ala199Gly + Pro200Gly + Gly201Asn + Ala202Asp
Pro200Ser + Ala202Gln + Thr210Gln + Leu216Asp
Gly201Gln + Gly203Glu + Val204Gly + Leu216Asn
Val204Pro + Tyr208Thr + Pro209Ser + Asn211Glu
Tyr208Thr + Thr215Ser + Leu216Glu + Gly218Gln
Gly201Asn + Tyr205Ser + Tyr213Asp + Gly218Pro
Ala202Gln + Gly203Gln + Tyr205Ile + Asn217Glu
Thr212Ser + Tyr213Glu + Thr215Ser + Leu216Cys
Gly203Glu + Thr212Pro + Tyr213Leu + Ala214Ser
Pro200Ser + Gly201Gln + Ala202Asp + Thr210Asn
Val204Gln + Thr210Asp + Tyr213Ser + Ala214Thr
Ala199Pro + Gly201Ser + Val204Gly + Asn217Gln
Pro200Asn + Ala202Ser + Thr207Gln + Tyr208Met
Pro200Gln + Gly203Pro + Ala214Glu + Gly218Pro
Pro200Ser + Thr207Gly + Gly218Asn + Thr219Gly
Gly203Ser + Thr207Gln + Thr210Gln + Asn217Ser
Gly201Ser + Thr210Glu + Asn211Glu + Thr219Asn
Thr207Gly + Thr210Asp + Asn211Asp + Gly218Pro
Pro200Asn + Thr210Glu + Asn211Glu + Thr219Pro
Val204Ser + Thr210Asp + Asn211Glu + Thr219Asn
Ala199Ser + Tyr205Thr + Ala214Asp + Thr215Asp
Pro200Asn + Thr215Asp + Leu216Asp + Thr219Ser
Tyr208Asn + Tyr213His + Thr215Asp + Leu216Asp
Gly201Ser + Asn211Glu + Thr212Asp + Ala214His
Val204Thr + Asn211Glu + Thr212Asp + Ala214Pro
Pro200Gly + Thr212Gly + Asn217Glu + Gly218Asp
Thr207Gln + Ala214Gly + Asn217Glu + Gly218Glu
Thr207Asn + Pro209Gly + Asn217Asp + Gly218Glu
Tyr213Thr + Leu216Val + Asn217Glu + Gly218Glu
Ala199Thr + Ala202Asp + Gly203Glu + Gly218Pro
Val204His + Tyr205Asp + Thr212Gly + Thr215Glu
Pro200Ser + Tyr205Glu + Thr215Glu + Leu216Cys
Ala202Glu + Gly203Asp + Asn217Glu + Thr219Pro
Pro209Glu + Asn211Asp + Leu216His + Thr219Pro
Thr207Pro + Tyr208Ser + Pro209Glu + Asn211Asp
Val204Thr + Pro209Asp + Asn211Asp + Thr212Pro

Tabulka 26

smyčka 6- varianty s pěti mutacemi
Pro200Asn + Ala202Asn + Val204Gly + Asn211Asp + Thr219Gly
Pro200Gly + Gly201Pro + Pro209Glu + Asn211Ser + Thr212Gly
Pro200Ser + Asn211Gln + Ala214Gly + Asn217Glu + Thr219Asn
Gly201Asn + Gly203Ser + Thr207Ser + Tyr213Pro + Thr215Gly
Pro200Ser + Tyr205Pro + Tyr208Leu + Asn211Ser + Gly218Asp
Pro200Gly + Pro209Gly + Thr212Asp + Thr215Asn + Leu216Thr
Gly201Gln + Ala202Pro + Thr212Asn + Ala214Gln + Thr215Glu
Tyr205Pro + Tyr208Ser + Thr215Asp + Asn217Ser + Thr219Gln
Pro200Gly + Thr207Gly + Thr212Gln + Ala214Asn + Thr215Asn
Tyr205Ile + Thr207Pro + Tyr208Ala + Ala214Gln + Leu216Asn
Gly203Pro + Val204His + Thr207Gln + Tyr213Glu + Thr219Ser
Tyr205Met + Thr207Gly + Pro209Glu + Thr215Ser + Thr219Asn
Pro200Gly + Thr207Gln + Asn211Asp + Thr215Pro + Gly218Ser
Ala202His + Gly203Pro + Asn211Glu + Tyr213Gly + Thr219Gln
Ala199Gly + Tyr208Val + Thr210Glu + Tyr213Leu + Thr219Gln
Ala199His + Pro200Gln + Val204Cys + Thr215Asn + Asn217Asp
Ala199Gly + Pro200Gln + Tyr205Ile + Thr210Gly + Thr215Asp
Tyr208Met + Pro209Asn + Thr210Ser + Asn211Ser + Ala214Glu
Pro200Asn + Gly201Gln + Pro209Asn + Leu216Ala + Gly218Glu
Gly203Gln + Pro209Gly + Thr210Asn + Asn211Ser + Tyr213Val
Gly201Pro + Thr207Asn + Thr210Gln + Tyr213His + Ala214Thr
Pro200Gln + Gly201Ser + Val204Cys + Thr210Asn + Asn217Glu
Ala199Pro + Gly203Gln + Tyr205Val + Asn211Asp + Thr215Asn
Ala202Asn + Val204Ser + Asn211Ser + Tyr213Asn + Leu216Asp
Thr210Glu + Thr212Ser + Ala214Gly + Thr215Gln + Leu216Ile
Ala199Asn + Ala202Asn + Val204Gly + Tyr205Met + Thr215Asn
Thr210Gln + Thr212Pro + Tyr213Thr + Leu216Gln + Asn217Gln
Ala199Gln + Pro200Gly + Ala202Pro + Thr212Gln + Thr215Ser
Ala202Gln + Thr207Asn + Thr210Gln + Asn211Glu + Ala214Gly
Gly203Gln + Thr207Asn + Pro209Gly + Tyr213Asn + Gly218Asp
Val204Cys + Tyr205Thr + Thr207Asn + Leu216Thr + Thr219Gln
Gly201Gln + Val204His + Tyr208Ser + Thr212Ser + Thr215Gly
Pro200Gln + Ala202Asp + Tyr208Gly + Thr212Ser + Leu216Thr
Ala199Ser + Gly201Ser + Asn211Asp + Ala214Thr + Thr219Gly
Ala202Gln + Val204Ser + Tyr208Leu + Pro209Asp + Tyr213Gln
Ala199Ser + Tyr205Ala + Thr210Glu + Thr212Gly + Leu216Ala
Ala199His + Ala202Glu + Thr210Gly + Asn211Gln + Tyr213Pro
Ala199Ser + Gly203Glu + Tyr213Met + Leu216Ala + Gly218Ser
Gly201Gln + Gly203Ser + Thr207Asn + Gly218Pro + Thr219Pro
Ala199Gly + Pro209Asp + Thr212Ser + Leu216Met + Gly218Ser
Pro200Ser + Tyr205Ala + Asn211Ser + Thr212Glu + Thr215Pro
Pro209Glu + Thr212Gly + Ala214Thr + Leu216Asn + Thr219Pro
Gly203Asn + Tyr205Gln + Pro209Asn + Gly218Asn + Thr219Ser

Gly201Asn + Ala202Gln + Gly203Pro + Thr210Gly + Asn217Ser
 Pro200Ser + Gly201Pro + Tyr208Val + Thr210Gly + Thr212Asn
 Ala199His + Gly201Gln + Tyr205Glu + Leu216Met + Gly218Asn
 Tyr205Ser + Asn211Gln + Thr212Asp + Thr215Ser + Thr219Gly
 Ala199Thr + Gly201Gln + Ala202Thr + Gly203Glu + Tyr213Pro
 Ala199Gln + Val204Asn + Thr207Asn + Tyr208Gly + Gly218Ser
 Ala199His + Gly203Pro + Thr207Gln + Asn211Asp + Ala214Asn
 Ala202Ser + Gly203Pro + Tyr205Ser + Thr210Glu + Leu216Asn
 Thr207Gly + Tyr208Gly + Thr212Asp + Leu216Pro + Thr219Asn
 Ala202Asp + Val204Thr + Tyr208Ile + Thr212Asn + Gly218Ser
 Gly203Gln + Val204Ala + Tyr205Pro + Asn211Gln + Thr215Gln
 Pro200Ser + Gly203Pro + Thr212Pro + Leu216Met + Gly218Glu
 Ala199Gly + Gly201Gln + Thr207Ser + Leu216Cys + Asn217Glu
 Ala199Thr + Tyr205Met + Tyr208Val + Ala214Thr + Leu216Ile
 Ala202Asp + Tyr205Pro + Thr207Ser + Tyr208Thr + Thr210Pro
 Ala199Gln + Pro200Gln + Thr207Asn + Leu216Val + Gly218Ser
 Gly201Ser + Tyr208Met + Asn211Asp + Thr212Ser + Thr219Gly
 Gly203Ser + Thr207Pro + Asn211Ser + Asn217Asp + Gly218Gln
 Gly201Pro + Gly203Asp + Tyr208Asn + Thr212Ser + Thr215Asn
 Ala199Pro + Pro200Ser + Tyr205Asp + Thr212Pro + Leu216Val
 Tyr208Ala + Tyr213Ile + Ala214Gly + Thr215Pro + Asn217Gln
 Ala199Ser + Pro200Gly + Gly203Asp + Leu216His + Asn217Ser
 Gly201Pro + Gly203Ser + Val204Asn + Leu216Ala + Asn217Asp
 Val204Gln + Tyr208His + Asn211Asp + Tyr213His + Leu216Thr
 Pro200Gly + Gly201Asn + Val204Gln + Tyr208Cys + Thr210Pro
 Ala202Asn + Tyr205Gln + Pro209Glu + Thr210Gly + Gly218Asn
 Pro200Gly + Thr207Pro + Tyr208Met + Leu216Val + Asn217Glu
 Gly201Asn + Tyr205Gln + Thr212Asp + Thr215Pro + Asn217Gln
 Gly203Glu + Tyr208Ile + Asn211Gln + Thr215Ser + Thr219Gly
 Gly201Asn + Ala202Ser + Gly203Gln + Asn211Gln + Ala214Asn
 Pro200Gly + Val204Asn + Pro209Gln + Thr210Pro + Thr219Ser
 Tyr208Leu + Pro209Asn + Thr210Gln + Thr215Asn + Gly218Asn
 Ala202Ser + Val204Cys + Thr210Asn + Ala214Glu + Thr215Gly
 Pro200Asn + Gly203Gln + Tyr208Ser + Pro209Gln + Gly218Pro
 Ala202Thr + Gly203Asp + Tyr205Leu + Thr212Gly + Tyr213Gln
 Gly203Gln + Val204Pro + Thr210Asp + Gly218Gln + Thr219Gly
 Tyr208His + Thr210Ser + Asn211Asp + Leu216Asn + Asn217Gln
 Gly201Gln + Tyr205His + Thr210Glu + Tyr213Ile + Leu216Ala
 Pro200Asn + Gly201Ser + Ala202Glu + Gly203Gln + Thr219Ser
 Ala199Gln + Gly201Asn + Ala202Asp + Thr212Asn + Tyr213Thr
 Ala199Pro + Val204Ser + Tyr213His + Asn217Asp + Gly218Gln
 Pro200Asn + Gly201Ser + Ala202Pro + Thr207Ser + Ala214Thr
 Ala199Asn + Gly201Pro + Gly203Asp + Tyr213Cys + Gly218Gln
 Gly201Gln + Gly203Asn + Val204Thr + Thr210Ser + Thr212Gln
 Gly201Asn + Ala202Pro + Thr210Gln + Asn211Gln + Thr215Gln
 Pro200Asn + Gly203Glu + Tyr205Val + Thr207Pro + Tyr208Ser
 Ala199Gln + Gly201Ser + Ala202Pro + Thr207Pro + Asn217Glu

Pro200Gln + Tyr205Met + Thr212Pro + Leu216Glu + Thr219Ser
 Ala199Pro + Pro200Gln + Ala202Gly + Thr207Gln + Asn217Glu
 Tyr208Thr + Asn211Ser + Tyr213Gln + Leu216Gly + Thr219Pro
 Gly203Ser + Val204Thr + Tyr208Ala + Tyr213Pro + Thr219Asn
 Gly201Asn + Gly203Pro + Val204Ala + Asn211Ser + Thr219Gly
 Gly203Glu + Thr207Ser + Tyr208Ser + Thr215Asn + Leu216Cys
 Gly201Asn + Tyr208Leu + Asn211Glu + Leu216Gly + Asn217Ser
 Gly201Pro + Tyr208Val + Thr210Pro + Leu216Gln + Gly218Asn
 Pro200Asn + Ala202Thr + Thr207Ser + Thr212Ser + Ala214Asp
 Gly203Glu + Val204Asn + Thr210Pro + Ala214His + Gly218Asn
 Gly201Ser + Val204Met + Ala214Gly + Leu216Ser + Thr219Ser
 Pro200Gly + Tyr208Val + Tyr213His + Leu216Ala + Asn217Glu
 Thr212Glu + Tyr213Asn + Ala214Thr + Leu216Gln + Gly218Pro
 Gly203Pro + Val204Asn + Tyr208Cys + Asn217Glu + Thr219Ser
 Pro200Asn + Gly201Pro + Val204Thr + Leu216Asp + Asn217Gln
 Tyr205Met + Tyr208Asn + Pro209Asn + Tyr213Ile + Ala214His
 Gly201Gln + Gly203Pro + Tyr205Cys + Thr210Gln + Asn217Asp
 Ala202Asn + Gly203Asp + Thr207Gly + Asn211Ser + Thr219Pro
 Pro200Gly + Gly201Ser + Val204Cys + Thr207Gly + Gly218Asp
 Pro200Ser + Gly203Pro + Tyr208Pro + Thr210Asn + Asn211Glu
 Pro200Gly + Gly201Gln + Tyr205Leu + Pro209Asn + Ala214His
 Tyr205Ser + Thr207Gln + Tyr208Ser + Thr212Ser + Thr219Asn
 Ala202Gly + Asn211Asp + Thr212Gln + Ala214Thr + Leu216His
 Ala202Pro + Val204Ala + Pro209Gln + Asn211Ser + Thr212Glu
 Ala202Gly + Thr207Pro + Pro209Gly + Asn217Ser + Gly218Asp
 Gly201Gln + Pro209Asn + Thr215Ser + Leu216Thr + Thr219Gly
 Val204Thr + Tyr208Val + Thr215Asn + Asn217Glu + Gly218Asn
 Tyr205Gln + Tyr213Pro + Thr215Ser + Leu216Gly + Gly218Gln
 Gly203Asn + Thr207Ser + Thr210Asn + Asn211Asp + Leu216Met
 Tyr208His + Pro209Ser + Leu216Gly + Asn217Glu + Gly218Gln
 Thr207Ser + Pro209Gly + Asn211Glu + Thr215Ser + Leu216Ile
 Ala199Gly + Ala202Glu + Thr207Pro + Tyr213Val + Ala214Gly
 Ala199His + Pro200Gly + Gly201Ser + Gly218Asp + Thr219Pro
 Ala202Glu + Tyr208Ala + Thr212Ser + Tyr213His + Thr219Asn
 Ala199Thr + Val204Thr + Thr207Asn + Thr210Asn + Tyr213Glu
 Tyr208Gln + Pro209Gly + Ala214Asn + Thr215Glu + Gly218Asn
 Tyr208Thr + Tyr213Val + Thr215Asp + Leu216Val + Gly218Gln
 Thr207Pro + Pro209Ser + Thr210Glu + Asn217Ser + Thr219Pro
 Pro200Ser + Gly201Gln + Tyr205Ile + Pro209Gly + Thr219Gln
 Val204Met + Thr207Pro + Tyr208Gln + Pro209Asn + Thr215Asp
 Val204Ala + Pro209Asn + Thr210Gly + Tyr213Asp + Ala214Pro
 Pro200Ser + Tyr208His + Tyr213Glu + Leu216Cys + Thr219Ser
 Gly201Gln + Ala202Asp + Tyr205Ala + Leu216Thr + Asn217Gln
 Ala199Gly + Gly201Asn + Val204Gly + Ala214Asn + Thr219Pro
 Pro200Asn + Ala202Asn + Gly203Gln + Tyr208Asn + Asn217Asp
 Val204Gly + Tyr205Asp + Asn211Gln + Tyr213Met + Ala214Gly
 Gly201Asn + Thr207Gln + Pro209Gln + Ala214Asp + Gly218Pro

Pro200Gly + Tyr208Ser + Asn211Asp + Tyr213Ser + Thr219Gly
Ala202Thr + Val204Pro + Thr210Ser + Asn211Asp + Leu216Thr
Gly203Glu + Val204Met + Tyr205His + Asn211Gln + Thr219Gln
Gly201Gln + Ala202Gly + Val204Ser + Thr207Gln + Asn211Glu
Gly203Asn + Tyr208Ala + Pro209Asp + Thr212Asn + Thr215Gln
Ala199Gln + Pro200Asn + Tyr205Met + Asn211Asp + Thr219Gln
Val204Gln + Tyr208Val + Thr210Pro + Asn211Gln + Leu216Asp
Pro200Asn + Val204Pro + Tyr205Gly + Thr210Pro + Ala214Gly
Gly201Asn + Tyr205Met + Tyr213Cys + Leu216Ile + Thr219Asn
Ala199Gly + Gly201Asn + Gly203Gln + Val204Thr + Pro209Glu
Ala199His + Ala202Gly + Pro209Asp + Thr210Asp + Gly218Ser
Gly201Gln + Tyr208Ser + Pro209Asp + Thr210Glu + Gly218Ser
Ala199Asn + Pro200Ser + Thr212Asn + Ala214Asp + Thr215Glu
Ala199His + Pro200Ser + Thr215Gly + Asn217Asp + Gly218Glu
Tyr205Thr + Thr207Ser + Asn217Glu + Gly218Asp + Thr219Gly
Ala202Thr + Tyr205Glu + Tyr208Thr + Thr215Glu + Leu216Gln
Tyr205Asp + Thr212Gly + Thr215Glu + Asn217Ser + Gly218Ser
Pro200Gly + Ala202Glu + Val204Ala + Tyr208Leu + Asn217Asp
Pro200Gln + Ala202Asp + Tyr205Gly + Tyr213Ile + Asn217Asp
Pro209Asp + Asn211Asp + Tyr213Thr + Leu216Cys + Thr219Asn
Ala202Asn + Val204His + Pro209Glu + Asn211Glu + Thr219Asn
Pro200Ser + Ala202Asp + Val204Gln + Leu216Glu + Asn217Glu
Ala199Gly + Pro200Gln + Ala202Gln + Thr210Glu + Thr212Asp
Gly203Asp + Pro209Gly + Tyr213His + Asn217Asp + Gly218Ser
Gly203Asp + Val204Thr + Tyr208Ala + Tyr213Gln + Thr215Asp
Tyr205Pro + Thr207Gly + Pro209Glu + Thr212Asp + Gly218Ser
Ala199His + Ala202Glu + Gly203Gln + Asn211Gln + Gly218Asp
Ala199Asn + Ala202Glu + Thr207Gln + Thr212Gln + Gly218Asp
Ala202Asp + Gly203Asn + Tyr213Val + Leu216Ile + Gly218Glu
Pro200Gly + Ala202Thr + Tyr208Met + Ala214Glu + Leu216Asp
Gly203Glu + Thr207Gln + Thr212Ser + Ala214Glu + Thr215Glu
Val204His + Tyr205Asp + Tyr208Met + Tyr213Glu + Asn217Gln
Tyr205Gly + Tyr213Ile + Leu216Glu + Gly218Glu + Thr219Gly
Val204Ser + Asn211Gln + Tyr213Thr + Thr215Glu + Asn217Glu
Tyr208Leu + Thr210Gly + Thr212Gln + Tyr213Glu + Thr215Glu
Ala202Glu + Tyr205Glu + Thr210Gly + Asn211Gln + Leu216Asp
Pro200Asn + Thr210Ser + Thr212Asp + Tyr213Glu + Thr215Asp
Ala199Thr + Thr207Ser + Thr210Asp + Thr212Asn + Tyr213Asp
Ala202Glu + Val204Pro + Tyr205Thr + Tyr208His + Thr215Glu
Gly203Glu + Tyr208Ile + Thr210Gln + Tyr213Gly + Gly218Asp
Tyr208Gln + Pro209Glu + Tyr213Thr + Ala214Glu + Thr219Gln
Tyr205Asp + Thr210Ser + Thr215Gln + Asn217Asp + Gly218Glu
Gly201Asn + Tyr205Glu + Tyr208Leu + Asn217Asp + Gly218Glu

Tabulka 27

smyčka 6- variandy se šesti mutacemi

Pro200Gly + Gly203Asp + Thr210Gln + Thr212Asn + Ala214His +
 Leu216Asn
 Pro200Gly + Thr207Asn + Thr210Gln + Thr212Pro + Thr215Asp +
 Gly218Pro
 Pro200Gln + Gly203Ser + Thr207Asn + Tyr208Ile + Pro209Ser +
 Thr210Glu
 Gly203Pro + Tyr205Gly + Tyr208Gly + Asn211Glu + Tyr213Pro +
 Gly218Gln
 Ala199His + Gly201Gln + Gly203Gln + Thr212Pro + Leu216Ile +
 Gly218Asp
 Val204Met + Tyr205Thr + Thr207Ser + Tyr213His + Ala214Glu +
 Thr219Asn
 Ala199Thr + Gly201Ser + Gly203Asp + Thr207Pro + Thr210Gly +
 Thr212Pro
 Pro200Gly + Tyr208Ile + Asn211Glu + Tyr213Ser + Ala214Ser +
 Thr215Gln
 Ala199Thr + Gly201Gln + Pro209Gln + Thr212Asn + Tyr213His +
 Thr219Gly
 Ala199Gly + Pro200Gly + Gly201Pro + Val204Cys + Thr207Gly +
 Thr215Gln
 Ala199Gly + Pro200Ser + Thr207Pro + Leu216Ala + Asn217Glu +
 Gly218Asn
 Pro200Gln + Val204Met + Asn211Gln + Ala214Gln + Thr215Gln +
 Leu216Asp
 Ala199Ser + Gly203Asn + Thr207Gln + Pro209Asp + Thr215Gly +
 Leu216His
 Gly201Pro + Tyr208Ile + Thr210Glu + Ala214Gly + Leu216Val +
 Thr219Ser
 Ala199Gln + Ala202Asn + Pro209Asn + Tyr213Asn + Thr215Gln +
 Gly218Ser
 Pro200Gln + Gly203Pro + Val204Gly + Thr212Pro + Ala214Pro +
 Thr215Glu
 Val204Met + Tyr208Asn + Tyr213Asp + Ala214His + Thr215Gln +
 Leu216Thr
 Ala199Gly + Pro200Asn + Ala202Thr + Val204Ser + Gly218Glu +
 Thr219Pro
 Ala199Ser + Gly201Pro + Gly203Asn + Thr207Ser + Thr212Gly +
 Thr219Gln
 Ala199His + Tyr205Asn + Tyr208Ala + Asn211Gln + Tyr213Asn +
 Asn217Asp
 Tyr205Asp + Thr207Gly + Pro209Asn + Thr210Pro + Tyr213Ser +
 Leu216Ser
 Gly201Gln + Ala202His + Thr207Gly + Pro209Glu + Thr210Ser +
 Ala214Gly
 Pro200Asn + Val204Gln + Tyr205Cys + Thr207Gln + Thr212Gln +
 Thr219Ser
 Pro200Ser + Tyr205Asp + Thr210Ser + Thr215Gln + Leu216Asn +

Asn217Gln
 Ala202His + Tyr205Thr + Tyr208His + Thr212Asp + Tyr213Ile +
 Gly218Gln
 Gly201Asn + Pro209Glu + Asn211Gln + Thr212Ser + Tyr213Gln +
 Thr219Gln
 Ala199Pro + Pro200Asn + Tyr205Val + Thr210Glu + Leu216Gly +
 Gly218Asn
 Ala199Gln + Pro200Gln + Val204Thr + Tyr208Thr + Leu216Met +
 Asn217Asp
 Val204Met + Thr210Ser + Thr212Asn + Tyr213Cys + Thr215Asn +
 Thr219Pro
 Ala199Gln + Gly201Pro + Ala202His + Thr207Asn + Leu216Val +
 Gly218Ser
 Ala199Thr + Gly203Ser + Tyr205Val + Tyr208Val + Thr210Pro +
 Ala214Glu
 Ala199Asn + Pro200Gln + Tyr205Met + Tyr208Cys + Thr212Glu +
 Ala214Gln
 Ala202Ser + Thr207Gln + Thr210Glu + Asn211Gln + Tyr213Ile +
 Leu216Ala
 Ala199Gly + Pro200Gly + Thr207Pro + Tyr213Ser + Leu216Asn +
 Asn217Ser
 Gly201Ser + Ala202Gly + Tyr205Asn + Pro209Gly + Thr210Asn +
 Asn211Gln
 Gly201Ser + Ala202Gly + Gly203Asp + Thr207Asn + Asn211Gln +
 Thr215Gly
 Val204Gln + Tyr205His + Thr207Gln + Tyr208His + Asn211Asp +
 Leu216Thr
 Ala202Glu + Val204Ser + Tyr205His + Tyr208Ile + Ala214Gln +
 Leu216Gln
 Ala199Gly + Gly203Glu + Tyr205Val + Tyr213His + Ala214Asn +
 Asn217Ser
 Pro200Ser + Gly201Ser + Tyr205Asn + Thr210Ser + Thr212Glu +
 Gly218Asn
 Ala199Thr + Gly201Gln + Pro209Ser + Thr210Asp + Thr215Gly +
 Leu216Ser
 Gly201Pro + Tyr205Thr + Thr207Ser + Tyr213His + Gly218Asp +
 Thr219Gly
 Gly203Glu + Tyr208Ile + Asn211Gln + Ala214Gln + Thr215Ser +
 Thr219Gly
 Ala199Gly + Gly203Gln + Thr207Gln + Asn211Asp + Thr215Pro +
 Thr219Gln
 Ala199Pro + Thr207Gly + Pro209Glu + Thr210Ser + Thr212Gly +
 Leu216Val
 Val204Asn + Thr207Pro + Asn211Gln + Ala214His + Asn217Glu +
 Gly218Gln
 Ala202Glu + Gly203Ser + Val204Cys + Thr210Gly + Asn211Gln +
 Ala214Pro

Ala199Asn + Ala202Gln + Gly203Asn + Thr207Pro + Thr212Pro +
 Thr215Pro
 Ala199Thr + Gly203Gln + Thr207Asn + Tyr208Asn + Tyr213Glu +
 Thr215Gly
 Pro200Ser + Ala202Asn + Val204Ser + Tyr205Ile + Thr207Gln +
 Asn211Asp
 Pro200Gln + Val204Pro + Tyr208Pro + Pro209Asn + Leu216Glu +
 Thr219Ser
 Pro200Gly + Ala202Gln + Tyr205Thr + Thr210Gln + Asn211Gln +
 Ala214Asp
 Gly203Asn + Pro209Ser + Thr210Glu + Ala214Pro + Gly218Asn +
 Thr219Asn
 Pro200Ser + Gly201Pro + Ala202Thr + Ala214Gly + Leu216Asp +
 Thr219Ser
 Ala202Ser + Tyr205His + Thr212Gln + Thr215Glu + Asn217Gln +
 Thr219Ser
 Ala202Gly + Thr207Asn + Pro209Gly + Thr210Pro + Tyr213Met +
 Thr215Gly
 Pro200Gln + Val204Ser + Thr207Ser + Tyr208Cys + Thr212Asn +
 Gly218Gln
 Ala199Pro + Pro200Gly + Ala202Thr + Thr207Gly + Thr212Glu +
 Thr219Ser
 Ala199His + Gly203Gln + Tyr205Gly + Thr207Ser + Thr210Asn +
 Thr212Ser
 Gly203Glu + Val204Asn + Tyr205Pro + Thr210Pro + Ala214His +
 Gly218Asn
 Pro200Gln + Val204Ala + Tyr208Cys + Ala214Gln + Leu216Val +
 Asn217Glu
 Gly201Gln + Ala202Asp + Tyr205Gly + Thr210Gly + Leu216Val +
 Gly218Ser
 Pro200Asn + Gly201Ser + Thr207Gln + Thr212Asp + Tyr213Gly +
 Thr215Pro
 Ala202Asn + Gly203Asp + Val204Cys + Thr207Gly + Asn211Ser +
 Thr219Pro
 Ala199Ser + Gly201Ser + Tyr205Ser + Thr207Asn + Tyr213Val +
 Leu216Ala
 Pro200Gln + Tyr205Ser + Thr207Gln + Tyr208Ser + Thr212Ser +
 Thr219Asn
 Pro200Asn + Ala202Gly + Asn211Asp + Thr212Gln + Ala214Thr +
 Leu216His
 Gly201Pro + Gly203Glu + Val204Met + Pro209Gly + Asn217Ser +
 Thr219Ser
 Pro200Gly + Gly201Pro + Tyr208Asn + Thr212Ser + Tyr213Leu +
 Ala214Asn
 Ala199Ser + Gly201Pro + Gly203Asn + Asn211Asp + Leu216Cys +
 Thr219Asn
 Gly203Pro + Val204Gly + Thr207Gln + Leu216Gly + Asn217Ser +

Gly218Asn
Val204Gln + Thr207Gln + Thr210Gly + Asn211Glu + Ala214Gly +
Thr219Pro
Ala202His + Tyr208Asn + Thr210Asn + Leu216Asn + Gly218Pro +
Thr219Gly
Gly201Pro + Gly203Asp + Tyr205Met + Thr207Ser + Tyr213Gln +
Asn217Gln
Gly201Ser + Ala202Ser + Thr207Asn + Tyr208Gly + Asn211Ser +
Leu216Pro
Ala202Gln + Gly203Asn + Val204Met + Tyr208Ser + Thr212Gln +
Leu216Asp
Ala199Asn + Ala202Thr + Pro209Glu + Thr210Pro + Asn217Ser +
Thr219Gly
Gly203Asn + Tyr208Ser + Asn211Glu + Ala214His + Leu216Met +
Gly218Pro
Ala199Ser + Pro200Gln + Val204Asn + Tyr208Asn + Thr215Asp +
Thr219Gln
Gly201Asn + Thr207Asn + Tyr208Gln + Pro209Asn + Asn211Asp +
Leu216Cys
Pro200Ser + Gly203Asn + Thr207Gln + Thr212Gln + Asn217Asp +
Gly218Asn
Val204His + Tyr205Ala + Thr210Asn + Thr215Pro + Leu216Val +
Asn217Glu
Ala199Pro + Gly201Asn + Ala202Asp + Val204Thr + Thr210Gly +
Thr219Ser
Pro200Asn + Ala202Gly + Gly203Glu + Thr207Gln + Tyr208His +
Asn211Gln
Pro200Gly + Ala202Asn + Gly203Asn + Thr212Asp + Ala214Ser +
Leu216Pro
Ala199Gly + Gly201Pro + Thr207Gly + Pro209Asp + Thr215Asn +
Gly218Ser
Gly203Asn + Tyr205Thr + Asn211Asp + Ala214Gly + Gly218Asn +
Thr219Gly
Gly201Pro + Val204His + Tyr208Cys + Thr215Glu + Leu216Asn +
Gly218Pro
Val204Ala + Pro209Asn + Thr210Asp + Tyr213Leu + Leu216Ser +
Thr219Gly
Ala202Asp + Tyr205Val + Thr207Asn + Thr210Asn + Tyr213Pro +
Ala214Asn
Gly201Ser + Thr207Gly + Thr212Pro + Thr215Ser + Leu216Asn +
Thr219Gly
Ala199His + Gly203Gln + Tyr205Gln + Tyr208His + Ala214Gln +
Thr215Asn
Val204Asn + Tyr205Ile + Pro209Glu + Thr210Ser + Tyr213Val +
Leu216Ser
Ala199Ser + Pro200Ser + Gly201Asn + Val204Thr + Thr207Pro +
Gly218Glu

Ala199Gly + Pro200Gly + Pro209Gln + Thr215Asp + Leu216Cys +
 Thr219Gly
 Gly201Ser + Gly203Ser + Tyr205Cys + Thr207Gln + Thr212Gly +
 Ala214Thr
 Pro200Asn + Ala202Gln + Pro209Gly + Thr210Asp + Thr215Pro +
 Gly218Asn
 Tyr205Pro + Thr207Gln + Thr210Glu + Tyr213Cys + Leu216Pro +
 Thr219Ser
 Gly201Gln + Tyr205Val + Tyr208Val + Thr210Gln + Thr215Glu +
 Gly218Asn
 Ala199Ser + Tyr208Asn + Asn211Gln + Leu216Ile + Asn217Glu +
 Gly218Pro
 Pro200Asn + Gly201Pro + Val204Thr + Tyr205His + Thr215Glu +
 Leu216Thr
 Gly203Pro + Val204His + Pro209Gly + Thr210Glu + Thr215Pro +
 Gly218Asn
 Tyr205Leu + Asn211Gln + Ala214Gln + Leu216Gly + Asn217Asp +
 Gly218Asn
 Ala199Ser + Gly201Gln + Gly203Pro + Tyr208Thr + Thr215Gly +
 Thr219Asn
 Pro209Glu + Thr210Ser + Thr212Ser + Tyr213Pro + Ala214Thr +
 Thr215Pro
 Pro200Ser + Ala202Pro + Gly203Asn + Thr207Pro + Thr210Asp +
 Tyr213Val
 Gly201Asn + Thr207Gly + Pro209Ser + Tyr213Met + Leu216Ile +
 Gly218Asp
 Gly201Pro + Val204His + Thr212Gly + Leu216Asn + Asn217Ser +
 Thr219Gly
 Thr212Gln + Ala214Glu + Thr215Ser + Asn217Ser + Gly218Ser +
 Thr219Asn
 Gly203Ser + Tyr205Met + Tyr208Thr + Thr210Asn + Ala214Glu +
 Leu216Ile
 Gly201Gln + Tyr208Gln + Thr210Gly + Thr212Gln + Asn217Ser +
 Thr219Asn
 Gly201Gln + Tyr205Cys + Thr212Pro + Tyr213Met + Leu216Asn +
 Gly218Gln
 Ala202Gln + Tyr205Val + Pro209Gln + Thr210Asp + Asn211Ser +
 Thr215Gln
 Gly201Pro + Val204Pro + Thr207Asn + Asn211Gln + Asn217Glu +
 Thr219Asn
 Ala199Ser + Tyr213Ser + Ala214Thr + Leu216Ser + Asn217Ser +
 Gly218Glu
 Pro200Gln + Gly201Ser + Val204Ala + Thr207Gln + Thr210Asn +
 Ala214Glu
 Tyr205Gln + Tyr208Cys + Thr212Gln + Leu216Ser + Gly218Gln +
 Thr219Ser
 Pro200Gly + Gly201Pro + Gly203Pro + Thr207Gln + Thr210Gly +

Thr219Pro
 Ala199Gln + Pro200Gly + Val204Ser + Thr215Glu + Asn217Ser +
 Thr219Pro
 Ala199Ser + Pro200Gln + Gly201Pro + Val204Pro + Thr210Pro +
 Thr219Gln
 Ala202Gln + Thr207Gln + Thr210Glu + Ala214Ser + Thr215Pro +
 Gly218Gln
 Pro200Gln + Ala202Glu + Thr207Pro + Pro209Asn + Thr212Gln +
 Leu216Val
 Gly201Asn + Asn211Glu + Tyr213Cys + Ala214Thr + Thr215Ser +
 Leu216His
 Ala199His + Ala202Gly + Tyr205Ala + Thr207Gly + Asn211Asp +
 Ala214Gln
 Gly203Ser + Thr207Asn + Pro209Glu + Thr210Asp + Asn217Gln +
 Thr219Gly
 Gly201Gln + Val204Met + Thr210Asp + Asn211Asp + Leu216Gln +
 Gly218Ser
 Gly203Pro + Tyr205Ile + Tyr208Gln + Asn211Asp + Thr212Glu +
 Gly218Gln
 Gly203Ser + Tyr205Val + Thr207Asn + Leu216Glu + Asn217Asp +
 Thr219Ser
 Val204Ala + Tyr205Pro + Pro209Ser + Leu216Ala + Asn217Asp +
 Gly218Glu
 Pro200Asn + Gly201Ser + Tyr208Thr + Thr215Gln + Asn217Asp +
 Gly218Asp
 Ala202Asn + Tyr208Met + Thr210Gln + Asn211Gln + Asn217Asp +
 Gly218Asp
 Ala199Gln + Ala202Asp + Gly203Glu + Thr207Gln + Tyr208Asn +
 Asn211Gln
 Ala202Asp + Gly203Asp + Thr207Ser + Tyr208Cys + Thr210Asn +
 Thr215Pro
 Ala202Glu + Gly203Asp + Thr207Gly + Tyr208Leu + Leu216Val +
 Thr219Gln
 Pro200Ser + Gly201Asn + Pro209Asp + Thr210Asp + Asn211Asp +
 Leu216Ser
 Ala199Gln + Val204Gln + Tyr205Asp + Tyr208Leu + Thr210Gln +
 Thr215Glu
 Pro200Gln + Gly203Gln + Tyr205Glu + Thr212Gly + Thr215Glu +
 Thr219Pro
 Pro200Asn + Thr207Ser + Thr210Asp + Asn211Asp + Thr212Glu +
 Leu216Met
 Ala202Asp + Gly203Asp + Val204Ser + Thr210Ser + Asn217Asp +
 Gly218Pro
 Val204Ser + Thr207Pro + Tyr213His + Thr215Glu + Leu216Asp +
 Asn217Glu
 Val204Gly + Asn211Ser + Ala214Gln + Thr215Glu + Leu216Glu +
 Asn217Glu

Tyr208Ile + Tyr213Ser + Ala214His + Leu216Glu + Asn217Asp +
Gly218Asp
Gly203Asp + Thr207Ser + Ala214His + Thr215Asp + Leu216Asp +
Thr219Ser
Ala199Ser + Gly201Asn + Thr207Ser + Pro209Glu + Asn211Asp +
Thr219Ser
Gly203Glu + Tyr205Glu + Thr210Gly + Tyr213Asn + Ala214Gln +
Thr215Asp
Ala199His + Gly203Asp + Val204His + Thr212Ser + Asn217Asp +
Gly218Pro
Tyr205Glu + Thr210Gly + Asn211Ser + Ala214Asp + Thr215Ser +
Asn217Gln
Gly201Asn + Tyr205Asp + Asn211Gln + Thr212Ser + Ala214Glu +
Gly218Ser
Ala199Asn + Gly201Asn + Gly203Asp + Tyr208Thr + Thr215Asp +
Leu216Thr
Pro200Gly + Tyr208Pro + Pro209Glu + Thr212Asp + Gly218Ser +
Thr219Ser
Pro200Asn + Val204Gly + Thr207Asn + Pro209Asp + Thr212Glu +
Tyr213Ala
Ala199Pro + Gly203Asp + Tyr205Glu + Pro209Ser + Ala214His +
Thr215Asn
Pro200Gly + Gly203Glu + Thr207Ser + Thr215Gln + Asn217Asp +
Gly218Asp
Ala202Glu + Gly203Glu + Tyr208Gln + Tyr213Thr + Ala214Ser +
Gly218Asp
Pro200Gln + Gly203Asp + Tyr213Asn + Ala214Asp + Thr215Asp +
Leu216Ile
Ala202Ser + Gly203Ser + Tyr205Glu + Pro209Gly + Thr215Asp +
Asn217Glu
Ala202Gln + Thr207Pro + Thr212Asp + Tyr213Pro + Ala214Glu +
Thr219Gly
Pro200Ser + Val204Pro + Thr212Asp + Tyr213Ala + Ala214Asp +
Thr219Asn
Ala199Ser + Ala202Asp + Val204Pro + Pro209Ser + Thr215Asn +
Leu216Asp
Ala199Gly + Ala202Asn + Val204Asn + Tyr213Asp + Ala214Glu +
Leu216Glu
Ala199Thr + Gly203Gln + Thr210Gln + Thr212Gln + Tyr213Glu +
Thr215Glu
Pro200Gln + Gly201Pro + Pro209Asp + Tyr213Glu + Thr215Pro +
Gly218Asn
Val204Asn + Tyr205Val + Pro209Asp + Thr212Pro + Tyr213Asp +
Ala214Gly
Tyr205Leu + Asn211Glu + Thr212Glu + Tyr213Leu + Ala214Glu +
Thr215Gly
Ala199Ser + Ala202Glu + Tyr213Pro + Ala214Gly + Thr215Asp +

Gly218Pro
 Pro200Gly + Gly203Asp + Val204His + Thr210Asn + Asn211Gln +
 Gly218Asp
 Gly201Ser + Ala202Gly + Gly203Asp + Ala214Asn + Gly218Glu +
 Thr219Gly
 Ala199Gln + Pro200Ser + Ala202Ser + Thr210Asp + Asn211Glu +
 Ala214Glu
 Ala202Glu + Thr207Ser + Asn211Gln + Ala214Asp + Leu216Glu +
 Gly218Ser
 Ala199Gln + Pro200Ser + Tyr205Asp + Pro209Ser + Thr215Gly +
 Asn217Glu
 Ala199Ser + Tyr205Asp + Tyr213Met + Ala214Thr + Asn217Asp +
 Thr219Asn
 Pro200Gln + Ala202Asn + Gly203Gln + Tyr213Glu + Leu216Glu +
 Thr219Asn
 Ala199Pro + Ala202Gln + Gly203Asn + Thr212Glu + Thr215Asp +
 Leu216Asp
 Ala199Gln + Gly201Gln + Val204Thr + Asn211Asp + Ala214Asp +
 Thr215Asp
 Gly203Gln + Val204Met + Asn211Glu + Thr212Ser + Ala214Asp +
 Thr219Gly
 Thr207Gly + Tyr208Val + Thr210Gly + Thr215Glu + Leu216Asn +
 Gly218Asp
 Pro200Gly + Val204Asn + Thr207Gly + Thr210Glu + Tyr213Val +
 Ala214Asp
 Gly203Glu + Thr207Asn + Thr210Gly + Thr212Asp + Thr215Asp +
 Leu216Gln
 Gly203Gln + Val204Cys + Pro209Asn + Thr210Ser + Thr212Asp +
 Thr215Asp
 Gly203Asn + Val204Gly + Tyr205Asp + Ala214Glu + Thr215Pro +
 Gly218Asp

Tabulka 28

smyčka 6 - varianty se sedmi mutacemi

Pro200Asn + Ala202Gln + Tyr208Cys + Thr210Pro + Tyr213Asn +
 Ala214Asn + Thr219Ser
 Gly203Pro + Val204Gln + Tyr205Gly + Tyr208Gly + Asn211Glu +
 Tyr213Pro + Gly218Gln
 Gly201Asn + Gly203Gln + Val204Cys + Thr207Ser + Thr212Asp +
 Thr215Pro + Thr219Gly
 Gly203Gln + Val204Gln + Tyr205Pro + Thr212Gly + Tyr213Val +
 Asn217Asp + Thr219Gly
 Gly201Gln + Ala202Gln + Val204Pro + Asn211Asp + Tyr213Ile +
 Leu216Gly + Gly218Pro
 Pro200Gly + Ala202Gln + Val204Pro + Pro209Asn + Tyr213Ala +
 Asn217Asp + Thr219Pro
 Ala199Thr + Gly201Ser + Val204Ser + Thr210Gly + Asn211Asp +

Gly218Ser + Thr219Ser
 Gly201Gln + Tyr208Val + Pro209Gln + Asn211Ser + Thr215Pro +
 Asn217Gln + Thr219Gln
 Ala199His + Pro200Gly + Pro209Asn + Thr212Gln + Tyr213Ile +
 Leu216Gln + Thr219Gly
 Pro200Gln + Thr210Pro + Asn211Ser + Thr212Gln + Leu216Gln +
 Asn217Asp + Thr219Pro
 Pro200Ser + Val204His + Tyr205Ala + Tyr208Ser + Asn211Gln +
 Ala214His + Thr215Asn
 Ala199Ser + Pro200Ser + Gly201Pro + Tyr205Met + Thr207Pro +
 Thr210Asp + Thr212Ser
 Gly201Gln + Val204Ser + Tyr205Asn + Tyr213Ala + Ala214Glu +
 Thr215Gln + Leu216Thr
 Ala199Gln + Val204Thr + Thr207Ser + Tyr208Asn + Pro209Asn +
 Thr212Gln + Gly218Pro
 Pro200Asn + Gly203Pro + Thr207Pro + Thr210Gln + Tyr213His +
 Leu216Ile + Gly218Asp
 Ala202Gly + Gly203Gln + Val204Gly + Tyr205Ser + Thr212Gln +
 Asn217Ser + Thr219Gly
 Pro209Gly + Thr210Gln + Asn211Asp + Tyr213Gln + Ala214Ser +
 Leu216Asn + Asn217Ser
 Ala199His + Val204Pro + Tyr205Glu + Pro209Asn + Tyr213Ala +
 Leu216Thr + Gly218Asn
 Ala199Gln + Pro200Asn + Ala202Thr + Gly203Pro + Val204Gln +
 Thr212Ser + Tyr213Gln
 Gly201Asn + Ala202Asn + Gly203Asp + Tyr208Thr + Thr212Gln +
 Tyr213Thr + Gly218Asn
 Ala199Thr + Gly203Asp + Val204Thr + Thr207Asn + Thr210Asn +
 Asn211Ser + Tyr213Val
 Pro200Gly + Thr207Pro + Tyr208Met + Pro209Glu + Tyr213His +
 Thr215Pro + Leu216Gln
 Pro200Ser + Gly201Asn + Ala202Asp + Tyr205Cys + Tyr208Ala +
 Tyr213His + Thr219Asn
 Ala199Pro + Val204Met + Thr207Gln + Tyr208Val + Asn211Glu +
 Ala214Ser + Thr219Ser
 Gly201Asn + Tyr205Leu + Tyr208Pro + Thr210Pro + Thr212Asn +
 Tyr213Leu + Ala214Asn
 Pro200Ser + Gly201Pro + Gly203Pro + Val204Asn + Thr207Asn +
 Ala214Asp + Leu216His
 Pro200Gly + Gly201Gln + Val204Gln + Thr207Gln + Tyr213His +
 Ala214Ser + Gly218Pro
 Pro200Gln + Val204His + Pro209Ser + Asn211Ser + Thr212Glu +
 Tyr213Gly + Ala214Pro
 Ala199His + Gly201Gln + Ala202Asn + Thr210Asn + Asn211Ser +
 Ala214Asn + Thr219Gln
 Pro200Gly + Gly201Asn + Val204Gln + Thr212Gly + Thr215Pro +
 Asn217Ser + Thr219Pro

Ala199Thr + Val204Thr + Tyr205Gly + Tyr208Met + Thr210Asn +
 Tyr213His + Leu216Cys
 Pro200Asn + Ala202Asp + Val204Pro + Tyr205Gly + Thr207Asn +
 Tyr208Cys + Thr210Gln
 Thr207Ser + Thr210Ser + Thr212Gly + Ala214Thr + Thr215Asn +
 Asn217Asp + Thr219Gln
 Ala199Ser + Pro200Ser + Gly203Gln + Thr207Ser + Tyr208Ile +
 Asn211Glu + Leu216Met
 Ala199Gly + Pro200Asn + Gly201Asn + Gly203Ser + Ala214His +
 Thr215Asp + Leu216Pro
 Pro200Gln + Gly201Ser + Ala202Asp + Thr207Asn + Tyr208Pro +
 Thr215Gln + Leu216Cys
 Val204Thr + Tyr205Pro + Tyr208Thr + Asn211Gln + Thr212Asp +
 Tyr213Cys + Thr219Asn
 Pro200Gln + Ala202Gly + Gly203Asn + Tyr205Met + Tyr208Val +
 Tyr213Val + Thr219Asn
 Ala199Gly + Pro200Asn + Ala202Pro + Tyr205Asp + Thr207Gln +
 Thr212Gln + Leu216Cys
 Gly201Pro + Ala202Gly + Val204Thr + Tyr205Pro + Asn211Glu +
 Ala214Pro + Thr215Gly
 Ala199Gln + Ala202Pro + Val204Met + Tyr205Ile + Tyr208Ile +
 Asn217Asp + Thr219Pro
 Ala199Thr + Gly203Asn + Tyr208Leu + Pro209Gly + Tyr213Ile +
 Ala214Glu + Leu216Gly
 Gly201Gln + Val204Ala + Tyr208Gly + Thr210Gln + Thr215Gln +
 Asn217Gln + Gly218Asn
 Pro200Gln + Gly201Asn + Val204Ser + Tyr205Glu + Tyr213Ser +
 Ala214Gln + Asn217Gln
 Pro200Ser + Gly203Asn + Thr207Gly + Thr210Pro + Tyr213His +
 Ala214Thr + Thr215Pro
 Ala199Asn + Tyr208Ile + Pro209Asp + Thr212Gln + Tyr213Ser +
 Ala214His + Asn217Gln
 Ala199Asn + Pro200Gln + Ala202Pro + Val204Cys + Tyr208His +
 Thr215Gln + Thr219Asn
 Ala199Ser + Ala202His + Val204Pro + Thr210Asn + Thr212Pro +
 Gly218Asp + Thr219Asn
 Gly201Pro + Tyr205Glu + Thr210Gly + Asn211Ser + Tyr213Gln +
 Ala214Thr + Gly218Gln
 Ala199Pro + Gly203Gln + Thr207Asn + Asn211Asp + Ala214Gln +
 Thr215Gly + Thr219Gly
 Ala199Gln + Pro200Asn + Thr212Ser + Tyr213Ser + Leu216Ile +
 Asn217Asp + Thr219Pro
 Pro209Asn + Thr212Gln + Ala214Ser + Leu216Gly + Asn217Asp +
 Gly218Asn + Thr219Asn
 Gly201Ser + Gly203Pro + Thr207Ser + Thr212Ser + Ala214His +
 Asn217Asp + Gly218Gln
 Ala199Ser + Pro200Gln + Gly201Asn + Tyr205Asn + Ala214Ser +

Asn217Asp + Gly218Pro
 Ala199His + Ala202Gly + Gly203Glu + Tyr208Gln + Pro209Gln +
 Leu216Asn + Thr219Ser
 Ala199Pro + Thr207Ser + Tyr208Cys + Asn211Gln + Tyr213Gly +
 Leu216Thr + Thr219Gly
 Pro200Gly + Ala202Thr + Tyr205Cys + Thr212Glu + Leu216Thr +
 Asn217Ser + Gly218Pro
 Ala199Thr + Gly203Asn + Tyr208Ser + Pro209Gly + Asn211Ser +
 Tyr213Pro + Gly218Pro
 Ala199Gly + Tyr205Gln + Pro209Asn + Asn211Glu + Ala214His +
 Thr215Gln + Thr219Asn
 Ala199Asn + Pro200Asn + Gly203Pro + Tyr208Ile + Pro209Gly +
 Tyr213Asp + Ala214His
 Gly203Asn + Val204Thr + Asn211Gln + Thr212Pro + Thr215Asp +
 Leu216His + Thr219Gln
 Ala199Gln + Gly201Ser + Val204Pro + Tyr205Asn + Pro209Asp +
 Thr210Gln + Thr219Asn
 Pro200Asn + Gly201Ser + Val204Ser + Tyr205Asp + Thr210Asn +
 Thr212Pro + Asn217Ser
 Pro200Asn + Gly201Asn + Tyr205Asp + Tyr208Pro + Thr215Pro +
 Asn217Gln + Thr219Gly
 Ala199Gln + Gly201Pro + Tyr205Ile + Tyr208Asn + Thr215Gly +
 Gly218Asp + Thr219Pro
 Ala199Pro + Gly201Gln + Tyr205Asn + Thr207Ser + Thr210Gly +
 Tyr213Met + Ala214Ser
 Pro200Asn + Ala202Glu + Val204Thr + Thr207Asn + Tyr208His +
 Tyr213Gln + Asn217Gln
 Gly201Ser + Ala202Asp + Val204Pro + Thr207Gly + Pro209Gln +
 Tyr213Pro + Gly218Ser
 Gly201Asn + Ala202Asn + Tyr205Cys + Thr210Gly + Tyr213Gln +
 Ala214Pro + Thr219Gly
 Pro200Asn + Gly203Ser + Thr207Gly + Thr210Pro + Thr215Asp +
 Leu216Ser + Gly218Ser
 Gly201Gln + Ala202Glu + Tyr208Gly + Thr212Pro + Ala214His +
 Leu216Thr + Thr219Gln
 Ala199Asn + Pro200Gln + Ala202Asn + Tyr205Pro + Thr207Pro +
 Tyr208Pro + Pro209Asp
 Gly201Pro + Ala202Glu + Pro209Ser + Thr212Ser + Thr215Pro +
 Leu216Cys + Gly218Asn
 Ala202Thr + Gly203Asp + Thr207Gln + Tyr208Cys + Ala214Pro +
 Leu216Gln + Asn217Ser
 Gly201Ser + Ala202Asn + Gly203Pro + Tyr205Met + Asn211Ser +
 Leu216Glu + Gly218Gln
 Ala199Gly + Tyr205Gly + Asn211Ser + Thr212Ser + Ala214Gln +
 Asn217Glu + Thr219Asn
 Gly203Gln + Tyr205Gln + Tyr208Met + Pro209Glu + Thr210Glu +
 Thr215Pro + Thr219Gln

Pro200Gly + Tyr205Ile + Thr207Gln + Tyr208Pro + Pro209Asp +
 Thr210Glu + Leu216Pro
 Ala199Pro + Pro200Gly + Gly203Gln + Tyr208Asn + Thr210Asp +
 Asn211Glu + Leu216Pro
 Thr207Asn + Tyr208Gln + Pro209Gly + Ala214Asn + Thr215Glu +
 Leu216Asp + Gly218Asn
 Ala199Thr + Pro200Gln + Thr210Ser + Ala214Gly + Thr215Asp +
 Leu216Glu + Gly218Gln
 Ala202Gln + Gly203Ser + Val204Cys + Tyr213Ile + Ala214Pro +
 Leu216Asp + Asn217Asp
 Pro200Gly + Gly203Pro + Tyr205Asp + Tyr208Asn + Thr212Gly +
 Thr215Asp + Gly218Pro
 Ala202Glu + Gly203Glu + Val204Cys + Tyr205Pro + Asn217Glu +
 Gly218Gln + Thr219Pro
 Pro200Gly + Ala202Glu + Val204Cys + Thr207Asn + Leu216Ile +
 Asn217Glu + Gly218Glu
 Ala199Pro + Gly201Pro + Thr207Gln + Tyr208Leu + Thr212Glu +
 Tyr213Asp + Ala214Asp
 Ala199Gly + Gly201Pro + Ala202Pro + Tyr208Ala + Pro209Glu +
 Asn211Asp + Thr212Gly
 Thr207Pro + Pro209Glu + Asn211Glu + Tyr213Met + Ala214Ser +
 Thr215Gln + Leu216Cys
 Gly201Gln + Gly203Glu + Thr207Gln + Tyr208Met + Thr215Asn +
 Asn217Asp + Thr219Pro
 Gly201Asn + Ala202His + Gly203Pro + Tyr205Asp + Thr212Gln +
 Ala214Glu + Thr219Ser
 Val204Ser + Thr207Pro + Pro209Glu + Thr212Asp + Tyr213Ser +
 Leu216Gln + Thr219Pro
 Ala199Thr + Thr207Pro + Pro209Glu + Thr212Glu + Tyr213Thr +
 Leu216Ser + Asn217Ser
 Pro200Asn + Tyr205His + Pro209Asp + Thr212Asp + Tyr213Ala +
 Ala214Pro + Thr219Gly
 Ala199Pro + Pro200Gly + Gly201Ser + Val204His + Pro209Glu +
 Thr212Asp + Thr219Gln
 Ala199Pro + Ala202Gln + Gly203Asp + Thr207Gly + Tyr208Gln +
 Leu216Glu + Gly218Pro
 Gly203Glu + Val204Ser + Tyr208Val + Tyr213Pro + Ala214Asp +
 Thr215Glu + Leu216Asp
 Gly201Gln + Gly203Glu + Val204Gln + Thr207Ser + Thr215Asp +
 Leu216Ala + Asn217Glu
 Ala202Asn + Val204Gly + Asn211Ser + Ala214Asp + Thr215Glu +
 Leu216Glu + Asn217Glu
 Ala199His + Pro200Ser + Gly201Gln + Ala202Glu + Leu216Ile +
 Gly218Asp + Thr219Gly
 Ala202Gly + Gly203Glu + Val204Gln + Thr207Gly + Thr215Gln +
 Asn217Glu + Gly218Asp
 Ala199Asn + Gly203Glu + Thr210Gly + Ala214Asn + Thr215Pro +

Asn217Glu + Gly218Asp
 Ala202Pro + Gly203Asn + Tyr205Glu + Asn211Gln + Thr215Gln +
 Leu216Glu + Thr219Asn
 Pro200Gly + Val204Thr + Thr207Ser + Tyr208Cys + Thr210Asp +
 Asn211Glu + Tyr213Glu
 Ala202Glu + Gly203Pro + Val204Thr + Thr212Ser + Tyr213Val +
 Thr215Glu + Asn217Asp
 Pro200Gln + Val204Met + Pro209Gly + Thr210Asp + Thr212Asp +
 Tyr213Asp + Ala214Asp
 Ala199His + Pro200Gln + Ala202Gly + Val204Cys + Thr215Glu +
 Leu216Cys + Asn217Asp
 Val204Gly + Tyr208Leu + Pro209Glu + Thr210Asn + Tyr213Glu +
 Ala214Asp + Thr215Ser
 Pro200Gly + Gly201Gln + Ala202Ser + Pro209Gly + Thr212Glu +
 Ala214Asp + Leu216Ala
 Gly201Asn + Tyr205His + Tyr208Ser + Tyr213Asp + Ala214Asp +
 Thr215Ser + Leu216Asp
 Gly203Asn + Tyr208Gln + Asn211Gln + Tyr213Asp + Thr215Asp +
 Asn217Gln + Thr219Gln
 Ala202Ser + Thr207Pro + Tyr208Cys + Tyr213Asp + Ala214Ser +
 Thr215Asp + Leu216Cys
 Ala199Thr + Gly201Pro + Tyr205Ser + Thr207Asn + Tyr208Ile +
 Asn211Glu + Tyr213Glu
 Ala199Pro + Ala202Ser + Gly203Pro + Tyr208Gly + Asn211Asp +
 Tyr213Glu + Thr215Gln
 Ala199Gln + Pro200Asn + Gly203Asp + Tyr205Glu + Tyr208Asn +
 Tyr213Met + Ala214Asp
 Gly201Asn + Thr207Pro + Thr210Asp + Asn211Glu + Thr212Glu +
 Ala214Glu + Leu216Pro
 Pro200Gln + Gly201Asn + Gly203Asn + Thr207Asn + Asn211Asp +
 Thr212Glu + Ala214Glu
 Thr210Gly + Asn211Asp + Tyr213Asp + Ala214Asp + Asn217Ser +
 Gly218Pro + Thr219Asn
 Ala199Asn + Gly201Ser + Tyr208Ala + Thr210Glu + Tyr213Glu +
 Ala214Pro + Leu216His
 Ala202Asn + Gly203Asp + Tyr205Gln + Thr212Ser + Thr215Glu +
 Gly218Asp + Thr219Pro
 Pro200Gly + Gly203Glu + Thr207Gln + Ala214Gln + Thr215Asp +
 Leu216Asn + Gly218Glu
 Ala199Ser + Gly201Ser + Ala202Glu + Gly203Gln + Thr207Ser +
 Thr215Asp + Thr219Ser
 Ala202Asp + Tyr205Thr + Thr207Asn + Tyr208Ala + Thr215Glu +
 Leu216Gln + Gly218Asn
 Pro200Asn + Gly203Asp + Val204Pro + Tyr208Cys + Leu216Cys +
 Asn217Ser + Gly218Glu
 Ala199Asn + Pro200Ser + Gly201Asn + Gly203Glu + Val204Gly +
 Asn211Gln + Gly218Glu

Ala199Thr + Gly201Gln + Ala202Pro + Thr210Asp + Asn211Glu +
 Ala214Asp + Thr219Asn
 Ala199Gly + Pro200Ser + Tyr205Glu + Thr210Pro + Asn211Asp +
 Tyr213Asp + Thr215Glu
 Pro200Ser + Ala202Glu + Thr207Gln + Asn211Ser + Ala214Glu +
 Asn217Glu + Gly218Asn
 Ala202Ser + Val204His + Thr207Ser + Thr212Asp + Tyr213Asp +
 Thr215Asn + Leu216Asp
 Gly203Pro + Tyr205Pro + Pro209Asp + Asn211Asp + Ala214Glu +
 Thr215Asp + Thr219Gly
 Thr207Ser + Pro209Ser + Thr212Glu + Tyr213Glu + Thr215Glu +
 Leu216Gln + Asn217Asp
 Ala199Ser + Pro200Gly + Gly201Ser + Thr212Gly + Ala214Glu +
 Asn217Glu + Gly218Pro
 Gly201Gln + Tyr208Thr + Ala214Asp + Thr215Pro + Leu216Asn +
 Asn217Glu + Gly218Pro
 Ala199Ser + Tyr205Glu + Thr207Ser + Thr210Asn + Tyr213Glu +
 Ala214Gln + Asn217Asp
 Gly203Glu + Pro209Asp + Thr210Asp + Asn211Glu + Ala214Thr +
 Thr215Gln + Thr219Asn
 Ala202Pro + Gly203Asp + Tyr205Cys + Thr212Asp + Thr215Pro +
 Leu216Glu + Asn217Asp
 Ala199Asn + Gly201Pro + Ala202Glu + Gly203Glu + Tyr205Glu +
 Thr207Gly + Thr212Asp
 Ala202Asn + Thr207Pro + Asn211Glu + Thr212Asp + Ala214Ser +
 Thr215Asp + Leu216Val
 Gly201Gln + Ala202Glu + Val204Ser + Tyr205Asp + Tyr213Glu +
 Thr215Asn + Leu216Thr
 Pro200Gly + Gly203Asn + Tyr205Glu + Thr212Glu + Tyr213Val +
 Ala214Asn + Leu216Glu
 Ala202His + Thr207Gln + Pro209Gln + Thr210Gln + Thr215Glu +
 Asn217Gln + Gly218Glu
 Ala199Gly + Gly201Gln + Pro209Gly + Thr212Gly + Thr215Glu +
 Asn217Ser + Gly218Glu
 Gly203Asp + Val204Met + Thr212Asp + Tyr213Val + Ala214Asp +
 Asn217Glu + Thr219Pro
 Ala202Asp + Gly203Asn + Tyr208Met + Thr212Asp + Asn217Glu +
 Gly218Glu + Thr219Gly
 Pro200Gln + Val204Asn + Thr207Gly + Thr210Glu + Asn211Gln +
 Tyr213Val + Ala214Asp
 Gly203Gln + Tyr205Ile + Tyr208His + Thr210Asp + Ala214Asp +
 Thr215Pro + Leu216Val
 Gly203Gln + Tyr208Ala + Pro209Gln + Thr210Glu + Asn211Gln +
 Ala214Asp + Leu216Cys
 Gly201Gln + Gly203Glu + Val204Ser + Pro209Asn + Asn211Glu +
 Tyr213Asp + Thr215Glu
 Tyr205Asp + Thr207Pro + Pro209Ser + Thr210Glu + Ala214Glu +

Asn217Ser + Thr219Pro
 Ala199Asn + Gly201Ser + Ala202Thr + Gly203Asp + Thr210Pro +
 Ala214Asp + Gly218Glu
 Gly203Glu + Thr207Ser + Tyr208Thr + Pro209Gln + Thr212Glu +
 Ala214Ser + Thr215Glu
 Ala199Pro + Gly201Ser + Val204Gln + Tyr205Asp + Thr212Asp +
 Leu216Ala + Thr219Pro
 Pro200Gln + Tyr208Ile + Pro209Glu + Ala214Glu + Leu216Asp +
 Asn217Ser + Gly218Glu
 Ala199Thr + Ala202Glu + Gly203Glu + Thr210Asp + Ala214Ser +
 Gly218Glu + Thr219Gln
 Ala199Thr + Pro200Ser + Ala202Asp + Gly203Asp + Thr210Gly +
 Thr212Glu + Gly218Glu
 Ala199Pro + Ala202Glu + Tyr208Leu + Thr210Asp + Ala214Ser +
 Leu216Glu + Gly218Asp
 Gly201Asn + Tyr205Ala + Thr207Pro + Thr210Asp + Asn211Asp +
 Ala214Asp + Asn217Glu
 Ala199Ser + Gly203Gln + Tyr205Gln + Pro209Glu + Thr212Glu +
 Tyr213Asn + Leu216Asp
 Ala199Gln + Pro200Asn + Tyr205Glu + Tyr208Leu + Pro209Glu +
 Thr210Asp + Tyr213Gly
 Pro200Gly + Gly203Glu + Pro209Glu + Thr212Ser + Tyr213Pro +
 Thr215Asp + Asn217Gln
 Gly201Pro + Tyr205Val + Thr207Ser + Pro209Asp + Ala214Glu +
 Asn217Glu + Thr219Gln
 Pro200Asn + Ala202Thr + Pro209Gly + Asn211Glu + Thr212Glu +
 Ala214Asn + Leu216Asp
 Gly201Ser + Thr207Ser + Thr212Asp + Ala214Pro + Leu216Asp +
 Asn217Asp + Gly218Pro
 Tyr205Asp + Thr207Asn + Pro209Asp + Asn211Glu + Thr212Pro +
 Gly218Ser + Thr219Pro
 Pro200Gly + Ala202Asn + Gly203Asn + Thr210Ser + Thr212Glu +
 Tyr213Asp + Asn217Glu
 Gly203Pro + Pro209Ser + Thr212Asn + Tyr213Glu + Asn217Glu +
 Gly218Asp + Thr219Gln
 Ala202Ser + Tyr205Ala + Pro209Glu + Thr210Asp + Leu216Ser +
 Asn217Asp + Gly218Gln
 Val204Met + Pro209Asp + Thr210Glu + Ala214Gln + Leu216Gln +
 Gly218Asp + Thr219Pro
 Ala202Glu + Val204Met + Thr207Ser + Pro209Glu + Thr210Glu +
 Thr212Ser + Gly218Pro
 Pro200Ser + Ala202His + Thr210Asp + Asn211Glu + Leu216Gly +
 Gly218Asp + Thr219Gly
 Pro200Gly + Gly201Asn + Ala202Ser + Thr210Asp + Asn211Glu +
 Ala214His + Thr215Asp
 Pro200Gln + Pro209Gly + Thr210Glu + Asn211Asp + Thr212Gln +
 Tyr213Met + Leu216Asp

Pro200Gly + Gly203Glu + Tyr208Thr + Thr210Asp + Asn211Asp +
 Ala214Thr + Leu216Asn
 Gly203Ser + Val204Cys + Thr207Asn + Pro209Ser + Thr210Glu +
 Thr215Glu + Leu216Glu
 Ala199Asn + Pro200Asn + Gly201Pro + Gly203Asn + Asn211Asp +
 Thr215Asp + Leu216Asp
 Ala202Thr + Tyr208Met + Pro209Asn + Asn211Glu + Thr212Glu +
 Ala214Gly + Gly218Glu
 Gly203Gln + Val204Cys + Tyr205Gly + Tyr208Pro + Asn211Glu +
 Thr212Asp + Gly218Glu
 Pro200Gln + Ala202Asp + Tyr205Met + Thr212Asp + Tyr213Glu +
 Gly218Gln + Thr219Gln
 Ala199Gln + Gly203Pro + Pro209Asn + Thr210Gln + Thr212Asp +
 Asn217Asp + Gly218Asp
 Gly201Asn + Tyr208Asn + Pro209Ser + Thr212Glu + Tyr213Pro +
 Asn217Asp + Gly218Asp
 Ala199Gln + Gly201Pro + Tyr205Ser + Asn211Glu + Ala214Asn +
 Asn217Glu + Gly218Glu

Tabulka 29

více smyček - varianty se dvěma mutacemi

Leu 95Gly + Gly203Pro
 Thr 58Gln + Asn211Glu
 Asp 59Glu + Leu216Gln
 Tyr103Cys + Thr212Gly
 Gly156Glu + Ala202Gln
 Gly126Gln + Thr215Pro
 Ser187Glu + Ala214Gly
 Asn 96Gln + Ile106Ala
 Gly101Asp + Tyr205Pro
 Asn 61Ser + Gly165Gln
 Gly 64Gln + Thr132Gly
 Asp 59Glu + Tyr205Asn
 Ser100Glu + Tyr205His
 Ala128Ser + Thr161Gln
 Ser158Asp + Gly203Ser
 Asn 61Asp + Asn162Ser
 Thr161Glu + Pro209Gln
 Gly 62Asp + Pro209Asn
 Ile106Leu + Asn211Asp
 Tyr103Glu + Gly203Pro
 Tyr166Pro + Thr215Glu
 Ile106Leu + Pro209Glu
 Thr163Pro + Ala202Pro
 Thr132Gly + Leu216Ser
 Ser104Glu + Phe188Val

Tyr166Asp + Ala186Thr
Ser160Glu + Thr215Ser
Gly 62Gln + Gly165Asp
Leu 95Gln + Ala128Glu
Ser 97Glu + Asn211Ser
Leu 95Asn + Phe188Leu
Asn157Gln + Thr212Ser
Leu125Gln + Gly159Asp
Asn211Asp + Tyr213Ala
Ser158Asp + Tyr205Cys
Ser160Glu + Asn162Gln
Ser187Asp + Tyr213Pro
Ser158Asp + Leu216Gln
Met198Ser + Ala202Asp
Gly 99Asn + Ala214Glu
Thr 58Asp + Gly130Gln
Gly156Glu + Tyr208Pro
Gly105Pro + Leu216Ile
Ser187Asp + Tyr205Gln
Thr215Ser + Gly218Asp
Gly 60Asn + Ala128Glu
Thr 65Gln + Leu125Asn
Gly101Gln + Gly218Asp
Asn211Ser + Thr212Asp
Thr212Gln + Thr215Gly
Gly203Glu + Tyr205Gly
Thr132Pro + Thr215Ser
Tyr103Asp + Gly165Gln
Thr 65Pro + Gly203Glu
Thr 58Glu + Gly 60Pro
Gly153Pro + Leu216Val
Asn 96Gln + Pro209Glu
Gly 99Asn + Gly153Asn
Ala128Asn + Ala202His
Gly105Glu + Gly130Ser
Thr212Gly + Gly218Glu
Phe188Val + Tyr205Ser
Asn217Glu + Thr219Gly
Leu 95Gln + Thr215Asp
Val 94Gln + Thr212Glu
Asn 61Ser + Gly203Asp
Ser129Glu + Asn154Gln
Gly 62Glu + Thr219Asn
Ser129Glu + Asn157Gln
Tyr103Ile + Thr215Pro
Ile164Thr + Thr215Ser
Gly101Gln + Tyr208Gln

Asn 61Gln + Thr212Asp
Thr212Asp + Leu216Ile
Asn211Glu + Leu216His
Gly153Glu + Thr163Gln
Gly203Asp + Thr215Asn
Asn 61Ser + Thr132Asn
Ser158Glu + Gly203Pro
Leu 95Asn + Thr215Asn
Thr 58Ser + Ser100Asp
Ile164Met + Tyr205Ala
Ser158Glu + Tyr205Met
Phe188Leu + Thr212Glu
Gly130Pro + Ser190Glu
Gly101Asp + Gly126Ser
Asn 61Ser + Ala186Ser
Asn162Gln + Phe188Ser
Thr 58Gly + Thr 65Asp
Ser129Asp + Thr210Pro
Ser129Glu + Gly153Asn
Asp 59Glu + Tyr213Thr
Asn154Glu + Leu216Gln
Ser 97Asp + Ala199Pro
Gly203Asn + Gly218Asp
Thr 65Ser + Gly126Gln
Thr215Gln + Leu216Ala
Asn 96Glu + Tyr205His
Thr 65Ser + Gly156Asp
Ala128Ser + Thr163Gln
Thr215Asp + Leu216Val
Ser129Glu + Leu216Ala
Asn211Asp + Tyr213Leu
Val 94Ser + Phe188Val
Ser158Glu + Thr212Gln
Gly 99Pro + Asn154Gln
Gly203Asn + Thr215Gln
Ala202Ser + Tyr205Glu
Tyr205Val + Asn217Glu
Val 94Gly + Thr215Asp
Ser104Glu + Thr215Gln
Gly201Pro + Tyr205Glu
Asn 96Ser + Gly127Glu
Tyr205Thr + Ala214Thr
Gly 62Ser + Thr215Gly
Thr 65Ser + Asn211Glu
Gly153Pro + Gly203Ser
Ala128Thr + Leu216Glu
Asn 96Glu + Leu216Gln

Thr215Asn + Leu216Ala
Asp 59Glu + Ala202Pro
Val 94Thr + Leu216Met
Ser 97Glu + Thr212Gln
Gly101Asp + Ala202Asn
Ser129Asp + Ala202Gly
Tyr103Ala + Thr132Ser
Leu 95Met + Leu216Asp
Ser100Asp + Gly101Pro
Ser100Asp + Thr219Pro
Val 94Asn + Thr215Pro
Tyr103Asn + Ala128Asp
Gly201Asn + Tyr205Asp
Thr 58Glu + Ile106Cys
Thr 65Glu + Tyr103Pro
Val 94Met + Ser 98Glu
Gly203Glu + Thr210Pro
Pro209Glu + Gly218Ser
Thr161Pro + Gly203Ser
Ser 97Glu + Leu125Pro
Ala128Asp + Ala199His
Ile106Gly + Ala214Pro
Asp 59Glu + Tyr205Ile
Asn154Asp + Tyr208His
Thr210Asp + Leu216Val
Thr215Asp + Thr219Gln
Gly 60Glu + Leu125Ser
Ser 97Asp + Gly153Asn
Tyr166Pro + Tyr205Gly
Ser129Glu + Gly203Gln
Gly153Gln + Pro209Gln
Gly203Gln + Thr215Gln
Asn 61Glu + Thr212Ser
Thr163Asp + Tyr205His
Asn154Glu + Tyr166Thr
Asn 96Ser + Gly105Asp
Phe188Gly + Asn211Ser
Gly153Glu + Gly218Asn
Ser100Asp + Thr212Pro
Gly126Pro + Gly156Asp
Leu125Ser + Thr215Glu
Asp 59Glu + Thr 65Gly
Gly156Pro + Gly159Asp
Thr 58Asp + Ala202Ser
Leu 95Met + Gly 99Ser
Asn 61Gln + Tyr205Glu
Gly126Asn + Gly159Pro

Leu 95Thr + Gly218Asn
Thr 65Gln + Leu216Ala
Gly130Pro + Gly203Glu
Gly 64Gln + Ser 98Glu
Gly126Asn + Gly127Gln
Thr132Asn + Gly153Asn
Thr 58Pro + Gly105Glu
Gly130Asp + Ala214His
Gly126Glu + Tyr205Pro
Tyr103His + Ser129Asp
Ser 98Asp + Pro209Ser
Asp 59Glu + Tyr205Ser
Gly 60Gln + Thr215Asn
Pro209Asn + Asn211Asp
Thr132Asp + Ala202Asn
Gly218Ser + Thr219Gly
Thr 58Asp + Gly203Gln
Ile106Asp + Ala202Thr
Thr161Asn + Ser190Asp
Ser129Glu + Thr215Gln
Thr212Asn + Leu216Asp
Asn 96Gln + Ser158Glu
Gly203Pro + Thr215Asp
Val 94Asp + Tyr205Asn
Ala128Pro + Thr215Asp
Gly201Gln + Leu216Pro
Thr161Pro + Leu216Cys
Gly126Asp + Tyr205Met
Ser 97Asp + Thr212Pro
Thr210Asn + Leu216His
Ala186Asn + Tyr205Pro
Ser131Asp + Phe188Thr
Thr132Ser + Leu216Asn
Asn 61Asp + Gly130Pro
Leu 95Asn + Thr132Gly
Ser100Asp + Thr215Asn
Tyr166Thr + Asn211Gln
Thr207Pro + Leu216Thr
Ile106Ala + Gly165Asp
Tyr205Asn + Thr215Asn
Asn 96Gln + Gly218Asn
Ser160Asp + Phe188Gly
Thr210Gly + Thr212Ser
Gly 64Ser + Asn 96Gln
Gly101Asp + Asn154Gln
Gly 64Asn + Asn157Glu
Asn157Glu + Gly203Gln

Tyr213Asn + Thr215Ser
Gly101Asn + Ala186Asn
Ser160Glu + Leu216Ile
Tyr103His + Ser187Glu
Asn 96Ser + Ala214Asn
Gly 62Asn + Ser 98Asp
Ile106Ser + Asn157Glu
Thr 65Glu + Thr212Gly
Gly 62Asn + Thr215Pro
Gly127Ser + Thr210Asp
Gly156Ser + Asn217Glu
Ser 98Asp + Tyr103Thr
Gly127Asn + Gly165Pro
Gly153Glu + Leu216Met
Ser129Asp + Gly165Pro
Asn 61Asp + Thr163Gln
Gly126Asn + Tyr205Met
Asn157Gln + Thr212Gln
Ser190Glu + Thr215Gly
Ser129Glu + Gly165Gln
Thr 65Glu + Gly101Pro
Val 94Gln + Gly165Glu
Tyr103Ile + Ser190Glu
Asn217Gln + Gly218Ser
Ser 98Glu + Gly 99Asn
Ser102Asp + Thr212Ser
Thr212Ser + Thr215Asp
Gly130Glu + Pro209Asn
Ala128Pro + Gly165Pro
Asn217Gln + Gly218Asn
Leu125His + Thr163Ser
Thr212Asp + Tyr213Ala
Thr 65Pro + Thr210Ser
Gly105Pro + Ala202Gln
Val 94Thr + Ser158Glu
Thr132Gly + Tyr205Cys
Gly105Gln + Ala214His
Gly127Gln + Tyr205Cys
Gly127Glu + Gly130Ser
Phe188Tyr + Asn211Ser
Gly 64Asn + Phe188Asp
Thr212Ser + Leu216Asp
Met198His + Gly203Pro
Tyr208Val + Thr210Asp
Gly165Glu + Tyr205Met
Asn 96Gln + Thr132Glu
Ser 98Glu + Gly101Pro

Leu125Cys + Thr215Asp
Leu125Cys + Gly126Ser
Ser190Asp + Thr215Asn
Gly 99Gln + Gly153Asp
Gly 60Asp + Thr210Ser
Ser160Asp + Phe188Leu
Val204Gln + Thr215Glu
Asn157Glu + Gly203Ser
Tyr213Glu + Leu216Cys
Asn 61Gln + Leu216Asp
Leu125Gly + Ser155Asp
Ala186Pro + Val204Gln
Ile106Met + Ser160Asp
Leu125Ile + Leu216Ser
Gly 60Gln + Gly203Asn
Gly203Asn + Pro209Glu
Gly 60Ser + Gly 62Asp
Asn154Glu + Tyr213Gln
Asn154Gln + Gly203Asp
Asn154Glu + Thr219Gln
Thr212Ser + Leu216His
Tyr205His + Thr215Asp
Gly 60Asp + Gly126Pro
Gly203Glu + Leu216Ala
Gly156Ser + Gly203Ser
Ser155Asp + Gly165Gln
Ala202Gly + Thr212Asp
Asn157Gln + Tyr213Ser
Gly 99Ser + Gly130Ser
Gly203Ser + Thr219Asp
Gly130Ser + Ala214Asn
Thr210Gln + Thr212Asp
Asn211Gln + Thr212Glu
Gly153Asn + Thr212Asp
Gly153Asp + Tyr205Ser
Ser100Glu + Tyr205Thr
Gly126Asn + Asn154Glu
Ser190Asp + Tyr205Val
Ser102Glu + Tyr166Thr
Asn157Ser + Pro209Gly
Asp 59Glu + Tyr205Leu
Ser131Glu + Thr132Asn
Gly127Asp + Leu216Thr
Thr210Asn + Asn217Gln
Gly203Ser + Gly218Asp
Ile106Gln + Gly203Asp
Thr161Asp + Tyr205Pro

Gly105Pro + Thr212Asp
Tyr205Thr + Leu216Cys
Asn 96Ser + Ser158Glu
Asn 61Glu + Tyr205Ala
Tyr205Ser + Thr212Glu
Thr163Gln + Phe188Glu
Tyr103Ala + Thr212Asp
Gly101Asp + Ala202His
Ser155Glu + Gly218Asn
Val 94Thr + Thr163Ser
Ser102Glu + Asn217Gln
Gly159Ser + Ala202Glu
Asn154Ser + Tyr166Ala
Asp 59Glu + Phe188Gly
Thr163Gln + Gly218Ser
Gly153Asn + Tyr205Val
Ser129Glu + Leu216Pro
Gly126Ser + Thr212Glu
Gly203Asp + Leu216Asn
Gly126Glu + Thr212Pro
Val 94Pro + Ala186Glu
Gly165Gln + Thr215Glu
Ser129Asp + Gly153Asn
Ser 98Glu + Thr215Ser
Gly203Ser + Leu216Pro
Gly105Asp + Leu216His
Ile106Met + Thr210Asp
Leu216Asn + Asn217Glu
Gly127Gln + Leu216Glu
Val 94Glu + Ala202Gly
Thr132Asn + Leu216His
Asp 59Glu + Ala202Asn
Leu 95Ile + Tyr205Pro
Thr 65Gln + Thr215Pro
Ser104Glu + Thr215Asn
Ser160Glu + Gly203Pro
Gly203Asp + Leu216Pro
Ala128Glu + Tyr213Met
Ser 98Asp + Leu216Cys
Ser158Asp + Thr215Gln
Val 94Asp + Thr215Asn
Gly127Asp + Asn154Ser
Gly126Ser + Gly156Gln
Leu125Gly + Thr212Asp
Thr210Glu + Leu216Asn
Asn154Ser + Ala202Asn
Asn 96Gln + Gly126Asn

Gly 64Ser + Gly127Ser
 Asn211Ser + Thr212Gly
 Ser160Asp + Gly218Gln
 Tyr205Ala + Thr210Glu
 Thr212Asp + Leu216Ser
 Ser158Asp + Thr215Ser

Tabulka 33

více smyček - variány se třemi mutacemi

Leu 95Gly + Gly203Pro + Asn211Glu
 Thr 58Gln + Asp 59Glu + Leu216Gln
 Tyr103Cys + Ala202Gln + Thr212Gly
 Gly126Gln + Gly156Glu + Thr215Pro
 Asn 96Gln + Ile106Ala + Tyr205Pro
 Asn 61Ser + Gly101Asp + Gly165Gln
 Gly 64Gln + Thr132Gly + Gly153Glu
 Ala128Ser + Ser158Asp + Gly203Ser
 Tyr103Glu + Ile106Leu + Gly203Pro
 Thr163Pro + Ala202Pro + Leu216Ser
 Ser104Glu + Thr132Gly + Phe188Val
 Leu 95Asn + Phe188Leu + Asn211Ser
 Asn162Gln + Ser187Asp + Tyr213Pro
 Thr 58Asp + Gly130Gln + Tyr208Pro
 Gly105Pro + Gly156Glu + Leu216Ile
 Gly 60Asn + Thr215Ser + Gly218Asp
 Thr 65Gln + Leu125Asn + Ala128Glu
 Asn211Ser + Thr212Asp + Gly218Gln
 Gly203Glu + Thr212Gln + Thr215Gly
 Thr132Pro + Tyr205Gly + Thr215Ser
 Gly 60Pro + Thr 65Pro + Gly203Glu
 Asn 96Gln + Gly203Asp + Thr215Gly
 Gly 99Asn + Gly153Asn + Pro209Glu
 Gly105Glu + Ala128Asn + Ala202His
 Tyr205Ser + Thr212Gly + Gly218Glu
 Gly 99Gln + Asn217Glu + Thr219Gly
 Leu 95Gln + Ala202Thr + Thr215Asp
 Ser129Glu + Asn157Gln + Thr219Asn
 Asp 59Glu + Tyr103Ile + Thr215Pro
 Gly 99Asp + Ile164Thr + Thr215Ser
 Asn 61Gln + Tyr208Gln + Thr212Asp
 Gly153Glu + Thr163Gln + Thr215Asn
 Asn 61Ser + Thr132Asn + Gly203Pro
 Leu 95Asn + Ser158Glu + Thr215Asn
 Thr 58Ser + Ser100Asp + Tyr205Ala
 Ser158Glu + Phe188Leu + Tyr205Met
 Asn 61Ser + Ala186Ser + Phe188Ser

Asn154Glu + Tyr213Thr + Leu216Gln
Ser 97Asp + Ala199Pro + Gly203Asn
Thr 65Ser + Gly126Gln + Gly218Asp
Tyr205His + Thr215Gln + Leu216Ala
Ala128Ser + Thr163Gln + Thr215Asp
Val 94Ser + Ser100Asp + Phe188Val
Gly 99Pro + Asn154Gln + Gly203Asn
Asn 96Ser + Thr163Asp + Ala214Thr
Tyr166Asp + Tyr205Thr + Ala214Thr
Gly 62Ser + Thr 65Ser + Thr215Gly
Gly153Pro + Gly203Ser + Thr219Glu
Asp 59Glu + Ala202Pro + Leu216Ala
Val 94Thr + Thr212Gln + Leu216Met
Ser129Asp + Thr132Ser + Ala202Gly
Leu 95Met + Tyr103Ala + Leu216Asp
Ser104Asp + Gly203Asn + Thr215Asn
Thr 65Glu + Tyr103Pro + Ile106Cys
Val 94Met + Ser 98Glu + Thr210Pro
Ser 97Glu + Thr161Pro + Gly203Ser
Leu125Pro + Ala128Asp + Ala199His
Asp 59Glu + Tyr205Ile + Ala214Pro
Ser129Glu + Tyr166Pro + Gly203Gln
Gly203Gln + Pro209Gln + Thr215Gln
Asn 96Ser + Asn154Glu + Tyr166Thr
Gly105Asp + Phe188Gly + Asn211Ser
Thr 58Asp + Gly156Pro + Ala202Ser
Leu 95Met + Gly 99Ser + Ser131Glu
Gly126Asn + Gly159Pro + Tyr205Glu
Leu 95Thr + Leu216Ala + Gly218Asn
Gly105Glu + Gly130Pro + Leu216Thr
Thr 58Pro + Thr132Asn + Gly153Asn
Gly 60Gln + Pro209Asn + Thr215Asn
Thr132Asp + Ala202Asn + Thr219Gly
Thr 58Asp + Gly203Gln + Gly218Ser
Ser129Glu + Thr212Asn + Thr215Gln
Gly203Pro + Tyr205Asn + Thr215Asp
Ala128Pro + Thr215Asp + Leu216Pro
Thr161Pro + Gly201Gln + Leu216Cys
Gly126Asp + Tyr205Met + Thr212Pro
Ser 97Asp + Thr210Asn + Leu216His
Ala186Asn + Phe188Thr + Tyr205Pro
Asn 61Asp + Thr132Ser + Leu216Asn
Leu 95Asn + Thr132Gly + Thr215Asp
Ile106Asp + Tyr166Thr + Asn211Gln
Ile106Ala + Thr207Pro + Leu216Thr
Tyr205Asn + Thr215Asn + Gly218Asn
Asn 96Gln + Ser160Asp + Phe188Gly

Gly 64Ser + Gly101Asp + Asn154Gln
Thr 58Asn + Gly 64Asn + Asn157Glu
Gly101Asn + Ala186Asn + Thr215Ser
Gly 62Asn + Asn 96Ser + Ala214Asn
Gly130Asp + Phe188Asn + Gly218Pro
Gly 99Ser + Ala128Glu + Leu216Gly
Val 94Ala + Pro209Ser + Thr215Asp
Leu 95Thr + Gly126Gln + Leu216Gly
Asp 59Glu + Gly159Ser + Tyr205Pro
Ala199Gly + Ala202Gln + Gly203Gln
Ser158Glu + Thr161Gly + Tyr205Asn
Thr 58Ser + Ser190Glu + Tyr205Pro
Leu 95Asn + Tyr205Ala + Pro209Glu
Thr 58Asn + Gly153Pro + Thr210Pro
Ala128Gly + Gly203Asn + Tyr205Pro
Val 94Cys + Asn157Gln + Tyr205Gln
Ser129Glu + Tyr205Asn + Thr215Asn
Thr 65Gly + Gly127Asn + Thr212Gln
Gly 60Asn + Tyr205Thr + Asn217Gln
Gly126Pro + Ala214Pro + Thr215Gly
Thr163Gly + Ala202Pro + Thr212Pro
Thr 58Pro + Gly130Ser + Ser160Asp
Gly153Ser + Asn154Glu + Thr212Gly
Leu125Gly + Tyr205Thr + Thr210Glu
Tyr103Val + Thr132Gly + Pro200Gln
Ser100Glu + Gly127Asn + Leu216Ala
Ser160Glu + Ala186Ser + Tyr205Ser
Gly159Ser + Thr163Glu + Ile164His
Gly101Asp + Tyr166Cys + Gly203Pro
Thr 58Asn + Asn 61Glu + Ala214Ser
Gly127Glu + Phe188Met + Ala202Gly
Asn162Glu + Gly203Ser + Gly218Asn
Tyr166Asn + Thr210Glu + Ala214His
Ile106Asp + Thr212Ser + Thr215Gln
Asn162Glu + Ala202Ser + Thr215Asn
Tyr103Pro + Ser187Glu + Tyr205Pro
Val204Thr + Thr212Ser + Thr215Gln
Ser100Asp + Gly101Asn + Leu216His
Leu 95Cys + Gly203Ser + Leu216Thr
Asn 96Ser + Gly153Glu + Tyr205Pro
Ile106Pro + Ala202Ser + Thr212Pro
Ser102Asp + Gly203Ser + Thr215Ser
Leu 95Cys + Ser104Glu + Phe188Cys
Asp 59Glu + Ala214Gly + Thr215Gly
Leu125Cys + Thr212Gly + Thr215Ser
Leu125Val + Ala202His + Thr215Pro
Gly101Asp + Gly127Asn + Gly203Gln

Thr 58Pro + Gly105Asn + Gly203Glu
Tyr166Cys + Gly203Ser + Tyr205Asp
Gly126Gln + Ile164Val + Leu216His
Gly153Ser + Thr215Pro + Leu216Glu
Ser160Asp + Gly218Gln + Thr219Asn
Asn 61Glu + Asn157Ser + Ala214Ser
Gly 62Ser + Ala128Ser + Asn154Asp
Ile106Gly + Tyr205Val + Thr215Ser
Ser160Glu + Asn211Gln + Thr215Pro
Thr 65Gly + Ser100Glu + Thr215Pro
Thr 65Ser + Ser104Glu + Gly203Pro
Asn 61Ser + Ile106Ser + Thr219Pro
Ser102Asp + Gly153Pro + Leu216His
Thr 65Glu + Gly126Gln + Gly203Ser
Ser187Glu + Phe188Ile + Leu216Thr
Thr132Gln + Gly165Asp + Thr212Ser
Ser129Asp + Asn211Ser + Leu216Thr
Leu125Ile + Asn154Ser + Leu216Met
Thr 65Pro + Gly101Pro + Thr212Asp
Thr 65Gln + Leu125Asn + Leu216Met
Pro209Gly + Ala214Glu + Thr215Pro
Leu125Val + Tyr205Ser + Leu216His
Leu 95Asn + Gly156Asp + Thr212Gln
Leu125Pro + Thr210Asp + Thr215Ser
Gly105Asn + Thr161Asn + Tyr205Val
Gly126Ser + Ser160Glu + Gly218Asn
Val 94Thr + Thr207Gly + Thr212Glu
Tyr208Gln + Thr212Gln + Gly218Asp
Ile106Asn + Gly159Asn + Phe188Asp
Tyr205Met + Thr212Gln + Tyr213Thr
Ser131Asp + Thr132Pro + Tyr213Asn
Gly105Ser + Ala128Thr + Thr215Pro
Leu 95His + Asn 96Asp + Thr215Gly
Gly 60Ser + Gly156Asp + Pro209Asn
Asn162Asp + Thr163Asn + Ala199Gly
Tyr103Glu + Leu125His + Thr215Ser
Gly127Glu + Asn157Gln + Tyr205Leu
Asp 59Glu + Gly105Pro + Ala186Asn
Ala128Asp + Tyr213His + Leu216His
Thr 65Pro + Ile106His + Ser131Glu
Gly126Gln + Thr161Asp + Ala202Ser
Gly 99Gln + Gly126Asp + Thr212Gly
Thr 58Asp + Gly159Ser + Thr212Ser
Asp 59Glu + Ala186Gly + Gly203Gln
Gly 62Glu + Tyr205Ala + Leu216Gln
Asn154Gln + Tyr205Ser + Tyr213Met
Leu 95Ser + Ser158Glu + Thr212Gly

Tyr166Asn + Tyr205Glu + Leu216Asn
Asp 59Glu + Ala128Asn + Gly153Pro
Gly 99Asp + Gly159Asn + Asn211Ser
Gly165Pro + Thr215Gln + Leu216Thr
Gly165Asn + Thr215Asn + Leu216Asp
Gly 60Asp + Gly159Asn + Thr212Gln
Thr 58Glu + Thr163Gly + Thr210Gln
Gly159Ser + Ala186Gly + Ala199Thr
Gly203Glu + Asn211Gln + Tyr213Gln
Gly 99Ser + Asn162Asp + Thr215Gln
Thr 65Gly + Ser190Glu + Thr219Ser
Val 94Met + Asn162Ser + Ser190Glu
Asn 61Gln + Leu 95Ser + Tyr205Asp
Gly126Glu + Gly201Pro + Gly203Ser
Thr 58Gly + Thr212Pro + Gly218Glu
Ser104Asp + Gly105Ser + Gly159Pro
Thr 58Gln + Thr163Gly + Tyr205Pro
Gly 60Ser + Thr 65Pro + Thr163Gly
Leu125Met + Ser131Glu + Thr210Gly
Phe188Gln + Gly201Ser + Ala202Gly
Gly203Pro + Leu216Glu + Asn217Gln
Gly 62Asn + Gly126Pro + Thr210Asn
Gly 60Asn + Ser104Asp + Gly127Gln
Ser155Glu + Thr163Pro + Gly203Pro
Leu 95Met + Thr132Asp + Asn211Ser
Tyr103Ile + Gly159Asp + Ala202Gly
Gly101Gln + Tyr166Pro + Asn211Gln
Asn157Ser + Ala202Ser + Thr215Gly
Thr132Pro + Ser155Glu + Ala214His
Thr132Ser + Thr212Asp + Leu216Gly
Gly126Asn + Thr212Asp + Gly218Gln
Tyr205Cys + Thr212Pro + Leu216Met
Asn 96Gln + Thr163Gln + Leu216Glu
Ala202Ser + Tyr205Asn + Gly218Asp
Leu 95Asp + Gly126Asn + Ala202Ser
Ser100Glu + Ile106Gln + Ala202Gln
Thr 58Ser + Ser100Glu + Ile164Leu
Gly101Ser + Phe188Asp + Tyr213Gly
Ser104Glu + Gly156Gln + Thr212Gly
Leu125Val + Gly203Asn + Tyr205Thr
Thr163Gln + Thr215Asn + Asn217Glu
Gly 99Pro + Gly165Glu + Ala214Gln
Met198Ser + Gly203Glu + Tyr213Val
Asn 96Ser + Ser 97Asp + Thr212Ser
Ala202Glu + Gly203Ser + Tyr205Gln
Gly 64Asn + Asn154Gln + Asn157Glu
Thr 65Ser + Gly130Pro + Tyr205Asp

Gly126Gln + Thr161Gln + Pro209Ser
Asp 59Glu + Phe188Leu + Leu216Ala
Ser131Asp + Thr212Pro + Thr215Gln
Val204Pro + Gly218Asn + Thr219Glu
Thr 58Ser + Gly203Glu + Thr212Pro
Gly 62Gln + Tyr205Gly + Thr212Glu
Thr 65Gly + Ser129Asp + Met198Gly
Leu 95Cys + Asn162Ser + Ala202Thr
Leu125Asp + Tyr205Thr + Leu216Thr
Asn157Asp + Tyr205Ser + Leu216Pro
Gly156Asn + Gly165Asn + Thr215Glu
Ala128Ser + Thr163Glu + Ala199Ser
Val 94Ser + Ser187Glu + Thr215Gln
Val 94Pro + Thr215Gly + Asn217Glu
Val 94Asn + Gly130Glu + Gly203Ser
Gly127Gln + Ile164Cys + Thr210Gln
Ser187Glu + Thr212Gln + Thr215Asn
Asn 96Gln + Gly126Gln + Gly203Asp
Gly165Asp + Thr210Ser + Tyr213Ile
Thr 58Gln + Gly153Ser + Asn217Gln
Gly203Asp + Tyr205Met + Thr210Ser
Ala128Prc + Thr132Glu + Thr215Pro
Ser104Glu + Phe188Ser + Thr212Gly
Ser104Glu + Asn157Ser + Ala214Ser
Ile106Cys + Tyr205Glu + Thr215Asn
Gly156Gln + Tyr205Pro + Thr219Asp
Asn157Glu + Tyr213Thr + Leu216Ile
Thr 58Ser + Asn162Ser + Ser190Asp
Gly 62Ser + Thr 65Asp + Tyr205Ile
Leu125Pro + Gly203Asp + Thr212Ser
Thr 58Gln + Ser 98Asp + Thr212Pro
Ser 97Asp + Leu125Val + Tyr213Ile
Ile106Leu + Phe188Glu + Thr212Asn
Thr 58Pro + Gly153Pro + Asn162Gln
Ser190Asp + Thr210Gln + Leu216Ala
Ser100Glu + Thr215Gly + Leu216Met
Gly127Glu + Ala128Gln + Thr212Pro
Val 94Pro + Gly127Ser + Thr215Glu
Thr161Asp + Ala199Asn + Tyr213Gln
Thr132Pro + Tyr166Leu + Thr212Pro
Gly203Gln + Thr215Asn + Leu216Met
Gly127Pro + Gly203Asp + Tyr205Ile
Thr163Ser + Tyr205Ala + Pro209Gln
Val 94Cys + Thr215Asn + Gly218Pro
Gly126Glu + Gly165Pro + Ala202Thr
Thr 58Glu + Tyr103Asn + Pro200Gln
Phe188Thr + Ala202Asn + Asn217Ser

Gly 60Asp + Leu 95Thr + Tyr205Ile
Ser102Glu + Ala202Ser + Leu216Gln
Gly 99Asn + Ser102Asp + Gly218Gln
Ile106Ala + Thr132Pro + Asn157Asp
Gly203Ser + Tyr205Gln + Thr212Glu
Ser 97Asp + Ile106His + Asn211Gln
Ser100Glu + Gly201Asn + Tyr205His
Thr212Gln + Ala214Glu + Thr215Glu
Asn 61Glu + Gly 62Glu + Gly203Pro
Asn211Glu + Thr212Asp + Leu216Ile
Gly 99Glu + Ser100Asp + Gly156Pro
Ala202Asp + Gly203Glu + Tyr205Pro
Ser 97Asp + Ser 98Glu + Thr163Gln
Ala128Thr + Tyr205Asp + Thr215Asp
Ser102Asp + Gly105Asp + Leu216Gly
Gly127Glu + Gly165Glu + Tyr205Thr
Gly203Asp + Tyr205Ala + Asn217Glu
Asp 59Glu + Asn 61Glu + Gly130Ser
Gly 60Glu + Ser 97Glu + Gly 99Asn
Tyr166Ala + Gly203Glu + Leu216Asp
Ser158Asp + Ser160Glu + Tyr205Cys
Ser129Asp + Tyr166Glu + Thr215Gln
Ser160Asp + Asn162Glu + Thr210Gly
Ser129Asp + Ser131Asp + Gly218Asn
Asn 61Gln + Leu 95Asp + Ser 97Asp
Gly 62Ser + Leu216Asp + Gly218Glu
Asp 59Glu + Gly165Asn + Pro209Glu
Leu 95Glu + Gly105Glu + Gly203Ser
Asn157Glu + Asn162Asp + Thr215Gln
Tyr103His + Asn162Glu + Ser190Asp
Ser158Asp + Asn162Glu + Thr163Pro
Gly 62Glu + Ser 97Glu + Gly153Gln
Gly 99Gln + Asn154Asp + Ser187Glu
Ser155Asp + Gly156Asp + Thr219Asp
Gly153Ser + Asn154Asp + Gly165Asp
Asp 59Glu + Asn 96Glu + Tyr205Ser
Asp 59Glu + Asn 96Asp + Leu216Ile
Ser104Asp + Ser131Asp + Thr210Gly
Ser 97Glu + Gly101Asp + Ala202Asn
Asn 96Asp + Ser102Glu + Ile106Gly
Asn 61Asp + Leu 95Glu + Val204Gln
Gly156Asp + Thr161Asp + Gly203Ser
Ser100Asp + Tyr103Asp + Gly126Asn
Thr 65Asp + Tyr205Asp + Thr215Asp
Thr 58Asp + Ser 97Asp + Thr132Gly
Thr215Pro + Leu216Asp + Thr219Glu
Ser100Glu + Gly105Glu + Asn162Gln

Ala186Glu + Ala202Glu + Thr215Asp
 Asn 61Asp + Ser100Glu + Asn162Ser
 Ser104Asp + Thr132Glu + Tyr205Met
 Gly 99Asn + Thr210Asp + Ala214Glu
 Asn157Asp + Ala186Glu + Thr212Ser
 Gly 62Asp + Pro209Asn + Asn211Asp
 Gly105Pro + Gly153Glu + Asn162Asp
 Ala186Ser + Thr212Asp + Thr215Asp
 Gly 99Glu + Ser102Asp + Leu125Gly
 Gly 62Ser + Gly 99Glu + Ser102Asp
 Gly126Glu + Ser155Glu + Tyr205Pro
 Ser158Glu + Phe188Asp + Ala202Ser
 Gly 60Glu + Leu 95Glu + Ile106Leu
 Ala128Asp + Asn154Asp + Thr215Gln
 Ala128Asp + Asn162Glu + Asn217Ser
 Asn157Gln + Ser187Glu + Asn217Asp
 Gly 62Asp + Ser 98Asp + Thr212Glu
 Gly159Glu + Ser160Asp + Phe188Asp
 Gly126Asp + Thr210Glu + Asn211Glu
 Ser104Asp + Gly105Asp + Ala128Glu
 Asp 59Glu + Tyr205Glu + Thr215Glu
 Gly 60Asp + Tyr205Glu + Thr215Asp
 Asn 61Glu + Pro209Asp + Thr215Glu
 Asn 61Asp + Ser 97Glu + Tyr205Asp
 Ser102Asp + Gly105Glu + Pro209Asp
 Ser158Asp + Gly203Asp + Thr215Glu
 Asn157Asp + Gly203Asp + Thr215Asp
 Gly127Glu + Ser129Glu + Thr215Glu
 Asn 96Glu + Ser100Asp + Thr212Glu
 Ser190Glu + Gly203Glu + Tyr205Glu
 Ser129Asp + Phe188Glu + Ser190Asp
 Ser100Asp + Ser104Glu + Thr212Pro
 Ser129Glu + Gly153Glu + Asn157Gln
 Ser 97Glu + Thr212Glu + Ala214Glu
 Ser100Asp + Ser102Glu + Ser160Asp
 Asp 59Glu + Ser 97Glu + Asn157Asp
 Ser 97Glu + Asn157Glu + Ser160Glu
 Gly101Asn + Leu125Glu + Ser129Glu
 Gly101Glu + Gly130Glu + Thr161Ser
 Asn154Glu + Ser158Glu + Gly203Gln
 Val 94Asp + Ser187Asp + Ser190Glu

Tabulka 34

více smyček - varianty se čtyřmi mutacemi

Thr 58Gln + Leu 95Gly + Gly203Pro + Asn211Glu

Asp 59Glu + Tyr103Cys + Thr212Gly + Leu216Gln

Gly126Gln + Gly156Glu + Ala202Gln + Thr215Pro
 Asn 61Ser + Gly101Asp + Gly165Gln + Tyr205Pro
 Ser104Glu + Thr132Gly + Phe188Val + Leu216Ser
 Gly127Glu + Thr212Asn + Thr215Ser + Leu216Gln
 Leu125Thr + Thr210Gln + Thr212Asp + Thr215Ser
 Thr132Pro + Gly203Glu + Tyr205Gly + Thr215Gly
 Asn 96Gln + Gly153Pro + Pro209Glu + Leu216Val
 Gly 99Asn + Ala128Asn + Gly153Asn + Ala202His
 Phe188Val + Tyr205Ser + Thr212Gly + Gly218Glu
 Tyr103Ile + Ser129Glu + Asn157Gln + Thr215Pro
 Leu 95Asn + Ser158Glu + Gly203Pro + Thr215Asn
 Thr 58Ser + Ser100Asp + Ile164Met + Tyr205Ala
 Thr 65Ser + Gly126Gln + Gly203Asn + Gly218Asp
 Asn 96Glu + Tyr205His + Thr215Gln + Leu216Ala
 Thr 65Ser + Ala128Ser + Gly156Asp + Thr163Gln
 Asn154Gln + Asn157Glu + Gly203Asn + Thr215Gln
 Gly 62Ser + Tyr205Thr + Ala214Thr + Thr215Gly
 Asp 59Glu + Asn 61Gln + Ala202Pro + Leu216Ala
 Leu 95Met + Tyr103Ala + Thr132Ser + Tyr205Asp
 Ser 97Glu + Leu125Pro + Thr161Pro + Gly203Ser
 Asp 59Glu + Ile106Gly + Tyr205Ile + Ala214Pro
 Ser129Glu + Tyr166Pro + Gly203Gln + Tyr205Gly
 Asn 61Glu + Gly203Gln + Thr212Ser + Thr215Gln
 Gly153Glu + Phe188Gly + Asn211Ser + Gly218Asn
 Tyr103Val + Gly126Asn + Pro209Asn + Leu216Asp
 Ala128Ser + Ser190Glu + Tyr213Ala + Leu216Val
 Gly127Ser + Asn154Ser + Tyr205Leu + Thr212Gln
 Ala128Glu + Asn154Gln + Asn157Gln + Leu216His
 Ser155Asp + Gly156Ser + Gly203Ser + Leu216Ala
 Gly 99Ser + Gly130Ser + Asn157Gln + Tyr213Ser
 Gly130Ser + Gly203Ser + Ala214Asn + Thr219Asp
 Asp 59Glu + Asn157Ser + Tyr166Thr + Pro209Gly
 Gly203Ser + Thr210Asn + Leu216Thr + Asn217Gln
 Tyr103Ala + Thr163Gln + Ala202His + Thr212Asp
 Gly 62Glu + Asn154Ser + Tyr166Ala + Phe188Gly
 Asp 59Glu + Thr163Gln + Tyr205Val + Gly218Ser
 Val 94Pro + Gly153Asn + Gly165Gln + Thr215Glu
 Ser 98Glu + Asn154Gln + Gly203Ser + Leu216Pro
 Ile106Glu + Thr132Asn + Ala202Gly + Leu216His
 Asp 59Glu + Leu 95Ile + Ala202Asn + Tyr205Pro
 Thr 65Gln + Asn 96Gln + Ser104Glu + Thr215Pro
 Leu125Gly + Gly126Ser + Asn154Ser + Gly156Gln
 Asn 96Gln + Gly126Asn + Gly127Ser + Ala202Asn
 Gly 64Ser + Ser160Asp + Asn211Ser + Thr212Gly
 Gly101Pro + Ser158Asp + Thr215Ser + Leu216Ser
 Val 94Glu + Ala202Ser + Tyr205Ser + Thr212Gly
 Gly153Ser + Asn154Glu + Thr161Asn + Thr212Gly

Tyr103Val + Leu125Gly + Thr132Gly + Pro200Gln
 Gly127Pro + Phe188Met + Ala202Gly + Thr215Glu
 Asn162Glu + Gly203Ser + Ala214His + Gly218Asn
 Asn 96Glu + Gly 99Pro + Thr132Asn + Thr212Pro
 Gly101Asn + Tyr205Gly + Tyr213Met + Thr215Asp
 Leu125Pro + Gly126Asn + Ala202Gly + Gly203Asp
 Gly 99Pro + Gly127Glu + Tyr205His + Thr212Gln
 Tyr103Pro + Tyr166Ile + Gly203Ser + Thr207Gly
 Thr 58Gly + Gly 62Ser + Gly105Glu + Ala128Ser
 Ile106Gly + Tyr205Val + Thr215Ser + Leu216Asp
 Asn 61Ser + Ile106Ser + Ser190Asp + Thr219Pro
 Thr 65Glu + Gly126Gln + Gly203Ser + Leu216His
 Ser187Glu + Phe188Ile + Thr212Ser + Leu216Thr
 Leu125Ile + Asn154Ser + Asn211Ser + Leu216Met
 Thr 65Gln + Leu125Asn + Pro209Gly + Ala214Glu
 Leu125Val + Tyr205Ser + Thr215Pro + Leu216His
 Leu 95Asn + Leu125Pro + Gly156Asp + Thr212Gln
 Gly126Ser + Ser160Glu + Thr161Asn + Gly218Asn
 Leu 95Gln + Phe188Ile + Ala202His + Thr212Asn
 Ser104Glu + Thr212Gln + Tyr213Thr + Thr215Pro
 Ala128Thr + Ser131Asp + Thr132Pro + Tyr213Asn
 Leu 95His + Ser129Glu + Thr215Gly + Leu216Asn
 Gly105Pro + Ala128Asp + Tyr213His + Leu216His
 Gly159Ser + Tyr205Ala + Thr212Gly + Leu216Ala
 Gly 62Glu + Asn154Gln + Tyr205Ser + Leu216Gln
 Leu 95Ser + Ser158Glu + Val204Gln + Thr212Gly
 Ser 98Asp + Leu216Ile + Asn217Ser + Gly218Asn
 Leu125Gly + Ala128Gln + Gly203Glu + Pro209Gln
 Gly105Asn + Tyr166Val + Ala202Asp + Thr215Pro
 Ser 97Asp + Ala202Gln + Pro209Gln + Thr215Gly
 Leu 95Thr + Tyr205Ile + Leu216Val + Thr219Ser
 Gly 99Asn + Ser102Asp + Tyr205Ser + Gly218Gln
 Thr 65Pro + Gly165Asn + Ala186Pro + Gly201Ser
 Asn154Asp + Gly203Gln + Tyr205Asn + Thr212Asn
 Ile106His + Ala186Gly + Thr212Asn + Leu216Asp
 Gly126Glu + Gly127Gln + Ala128Asn + Ala202Asn
 Leu 95Ser + Ala128Gly + Thr161Gln + Asn217Glu
 Asp 59Glu + Gly101Pro + Ala199Gly + Gly203Ser
 Asn 61Asp + Val204Thr + Tyr205Cys + Thr215Ser
 Gly101Asn + Asn162Asp + Phe188Ala + Tyr205His
 Ala186Thr + Gly203Asp + Thr215Pro + Asn217Ser
 Tyr103Gln + Phe188Met + Thr210Glu + Thr219Pro
 Gly 62Asp + Gly126Ser + Leu216Pro + Thr219Asn
 Gly 60Gln + Tyr205Pro + Thr212Ser + Thr215Asp
 Ile106Val + Ser187Glu + Thr212Pro + Thr215Ser
 Gly159Asp + Asn211Ser + Ala214Gln + Thr219Pro
 Asn 96Ser + Ser160Asp + Ala214Gln + Leu216Gly

Ser104Asp + Gly203Ser + Tyr205Ser + Thr215Pro
 Gly153Gln + Phe188Tyr + Thr215Glu + Leu216Ile
 Ser129Asp + Thr132Pro + Thr212Gln + Leu216Thr
 Ala128Gln + Ala186Asn + Thr215Asp + Gly218Asn
 Asn 96Asp + Ala202Pro + Tyr205Gln + Pro209Ser
 Thr132Asp + Gly165Pro + Thr210Pro + Leu216Cys
 Gly105Pro + Gly130Ser + Thr161Glu + Thr215Pro
 Ile106Cys + Asn157Gln + Tyr205His + Thr212Gln
 Leu 95Gly + Ser100Glu + Gly101Pro + Gly126Ser
 Gly 60Ser + Gly105Asp + Thr132Pro + Tyr205Thr
 Thr132Ser + Ile164Val + Gly203Glu + Gly218Asn
 Gly203Gln + Thr212Pro + Thr215Asn + Leu216Pro
 Asn 61Ser + Val 94Gln + Thr132Asp + Val204Gly
 Gly201Ser + Thr212Gly + Thr215Pro + Leu216Pro
 Gly153Pro + Ser160Glu + Gly165Gln + Gly218Ser
 Tyr166Ile + Tyr213Ser + Ala214Glu + Gly218Asn
 Thr132Ser + Thr163Asp + Tyr166Val + Ala199His
 Thr132Gln + Asn157Ser + Tyr208Gly + Thr215Asp
 Gly203Glu + Tyr205Ile + Tyr208Pro + Thr215Ser
 Gly127Ser + Gly165Ser + Tyr213Ile + Leu216His
 Gly156Glu + Pro209Asn + Asn211Ser + Thr212Ser
 Gly165Gln + Phe188Leu + Ala202His + Thr212Glu
 Ser102Asp + Gly130Asn + Asn162Ser + Leu216Thr
 Val 94Cys + Gly156Ser + Tyr205Ala + Leu216Ala
 Gly 99Pro + Tyr103Glu + Phe188His + Leu216Cys
 Tyr103Gln + Gly126Gln + Gly156Pro + Tyr166Asn
 Leu125Pro + Gly153Glu + Asn162Ser + Thr215Ser
 Gly 64Ser + Gly 99Asn + Gly203Asp + Thr210Gln
 Gly 99Asn + Ala202Pro + Thr212Asn + Gly218Ser
 Ala128Ser + Gly203Gln + Pro209Glu + Gly218Ser
 Thr 58Ser + Tyr103Gly + Leu125Gly + Tyr205Gly
 Asn154Glu + Thr161Ser + Asn162Gln + Gly203Gln
 Gly101Pro + Asn154Ser + Leu216His + Asn217Glu
 Thr163Asp + Ala186Ser + Tyr205His + Leu216Pro
 Gly159Glu + Gly203Ser + Thr210Gly + Leu216His
 Leu125Ser + Thr163Glu + Ala202Pro + Thr210Gln
 Gly153Pro + Ser155Glu + Thr210Asn + Leu216Cys
 Gly101Asp + Gly126Gln + Tyr166Ile + Gly203Pro
 Ser158Asp + Gly201Asn + Val204Asn + Pro209Ser
 Tyr166Pro + Tyr205Pro + Thr215Asp + Leu216Ala
 Gly 64Asn + Ser160Asp + Tyr205Leu + Thr215Gly
 Gly101Ser + Thr132Gln + Gly159Pro + Thr161Ser
 Tyr103Val + Asn154Gln + Gly159Ser + Asn211Asp
 Gly127Glu + Asn157Ser + Thr161Asn + Thr212Gly
 Asn 61Asp + Ile164Asn + Pro209Asn + Leu216Val
 Ser158Asp + Asn162Ser + Tyr205Asn + Thr212Gly
 Leu125Val + Ala202Thr + Pro209Asn + Thr219Pro

Gly 60Asp + Asn154Gln + Gly203Pro + Tyr205Leu
Leu125Gln + Asn162Ser + Gly203Asp + Thr215Gly
Ser102Asp + Tyr103Ile + Tyr205Met + Thr212Gln
Gly 99Gln + Ala214Gln + Leu216Ala + Gly218Glu
Gly105Asn + Gly156Gln + Gly203Pro + Gly218Asp
Ile106Ser + Thr212Asn + Leu216Glu + Gly218Gln
Asn 96Asp + Tyr166Thr + Gly203Ser + Gly218Pro
Ser155Asp + Gly203Gln + Tyr213Thr + Thr215Gly
Gly101Ser + Thr212Gly + Thr215Asn + Leu216His
Thr 65Ser + Leu 95Asn + Thr132Ser + Asn162Asp
Leu 95Met + Thr132Asn + Gly203Asp + Thr215Gly
Asn154Ser + Gly203Glu + Thr212Gly + Leu216Ala
Gly 60Ser + Ser131Glu + Thr210Ser + Asn217Gln
Gly 62Asn + Asn162Gln + Gly203Gln + Thr215Ser
Gly 99Ser + Tyr103Ala + Thr210Gln + Thr219Ser
Asn162Gln + Gly203Glu + Thr215Gln + Thr219Gly
Asn162Gln + Gly165Asn + Leu216Ile + Gly218Ser
Thr 65Asn + Gly 99Gln + Thr212Ser + Leu216Asp
Phe188Val + Ala214Asp + Thr215Asp + Leu216Gln
Gly 99Glu + Ser100Asp + Gly156Pro + Tyr205Gln
Val 94Asn + Tyr103Asp + Ser104Asp + Thr215Pro
Gly 64Gln + Asn154Asp + Ser155Glu + Leu216Ser
Asn154Glu + Ser155Glu + Gly156Gln + Thr215Pro
Gly153Pro + Asn157Ser + Tyr205Asp + Thr215Asp
Tyr103Leu + Phe188Met + Tyr205Glu + Thr215Glu
Tyr205Ala + Thr210Glu + Thr212Asp + Gly218Gln
Ala202His + Tyr205Val + Thr210Glu + Thr212Asp
Gly203Asp + Tyr205His + Thr212Ser + Thr215Asp
Gly127Glu + Ser129Asp + Gly153Asn + Thr210Pro
Ala128Asn + Tyr166Ala + Gly203Asp + Leu216Asp
Ser 98Glu + Ser100Glu + Gly203Ser + Asn217Gln
Asn 61Asp + Gly 62Pro + Asn 96Asp + Ser 97Glu
Gly159Ser + Thr161Glu + Thr163Glu + Ile164His
Ser160Glu + Asn162Glu + Asn211Gln + Thr215Pro
Asn 61Asp + Gly 99Asp + Thr161Gly + Thr212Pro
Ile106Val + Ala186Asp + Ala202Glu + Thr215Gln
Asp 59Glu + Gly 64Asn + Thr 65Glu + Tyr213Ser
Val 94Pro + Thr215Asp + Leu216His + Asn217Asp
Asp 59Glu + Gly127Asn + Ala186Pro + Pro209Asp
Tyr103Glu + Ser131Glu + Tyr213His + Thr215Ser
Ser129Asp + Thr132Gln + Gly165Asp + Leu216Thr
Tyr205Ile + Thr212Glu + Ala214Glu + Thr219Gln
Thr 58Gly + Thr212Gln + Tyr213Asp + Thr215Asp
Asp 59Glu + Gly 62Gln + Ser 97Glu + Tyr205Gly
Phe188Asp + Tyr208Gln + Thr212Gln + Gly218Asp
Ala186Asp + Ala202Asp + Gly203Glu + Tyr205Pro
Asn154Asp + Ser155Asp + Gly165Ser + Ser187Asp

Ser 97Asp + Ser100Glu + Gly201Asn + Tyr205His
Ser 97Asp + Ser100Asp + Gly165Ser + Tyr205Thr
Gly105Ser + Asn157Glu + Ser160Glu + Thr215Pro
Gly156Asp + Thr161Asp + Ser190Asp + Gly203Ser
Thr 65Gly + Ser100Glu + Leu125Glu + Thr215Pro
Gly 62Glu + Ser 97Glu + Gly153Gln + Pro209Gln
Gly 62Glu + Asn157Gln + Gly203Gln + Thr210Glu
Asn154Asp + Gly165Glu + Thr212Gly + Gly218Pro
Asn162Asp + Gly165Asp + Thr212Gln + Leu216Cys
Ser100Glu + Gly126Glu + Ala186Gln + Tyr205Ala
Asn154Ser + Ser158Asp + Ser190Glu + Thr215Gln
Ser129Asp + Thr132Asp + Gly203Gln + Thr215Gln
Asn 96Ser + Thr163Asp + Tyr166Asp + Ala214Thr
Gly 60Glu + Ser 97Glu + Tyr166Asn + Thr210Glu
Ile106Gln + Asn154Glu + Gly203Asp + Gly218Asp
Ser100Glu + Gly105Glu + Asn162Gln + Phe188Ser
Ala186Glu + Ala202Glu + Thr215Asp + Asn217Gln
Asp 59Glu + Gly 99Asp + Ile164Thr + Thr215Ser
Ser129Glu + Asn154Glu + Asn162Ser + Gly165Asp
Ser104Glu + Thr132Glu + Tyr205Met + Thr215Pro
Gly 62Asp + Ile106Leu + Pro209Asn + Asn211Asp
Asp 59Glu + Ser 98Asp + Gly156Asn + Gly218Asn
Asn 96Asp + Ser100Asp + Ser104Glu + Thr132Asn
Ala128Asp + Asn154Asp + Tyr213Met + Thr215Gln
Ser131Glu + Gly153Asp + Gly165Asp + Tyr205Gly
Gly101Asp + Gly105Asp + Gly126Asn + Ser131Glu
Ser129Asp + Asn157Glu + Thr163Glu + Thr212Pro
Gly 99Asn + Ala128Asp + Asn162Glu + Asn217Ser
Ser 98Asp + Ser100Asp + Ser104Glu + Thr212Pro
Asn 96Gln + Ile106Ala + Gly156Glu + Ser160Asp
Gly203Asp + Pro209Glu + Thr215Asp + Leu216Pro
Asn 96Asp + Ser 97Glu + Ser104Asp + Ala214Ser
Gly159Asn + Gly165Glu + Leu216Cys + Thr219Asp
Gly153Asp + Ser187Asp + Gly203Asn + Leu216Ser
Thr 65Glu + Tyr103Pro + Thr215Asp + Asn217Asp
Gly 62Asp + Ala202Glu + Thr215Asp + Leu216Ser
Thr 65Asp + Gly101Gln + Gly130Ser + Tyr205Asp
Asn 61Ser + Thr 65Asp + Thr132Asn + Tyr205Asp
Gly 99Pro + Ser187Glu + Gly203Glu + Thr215Asp
Thr 65Ser + Gly126Asp + Thr210Glu + Asn211Glu
Asn 96Asp + Thr161Asp + Asn162Glu + Ala202Asn
Gly101Glu + Ile106Met + Ala214Asp + Thr215Glu
Asn 61Asp + Ala186Asp + Ser187Glu + Leu216Pro
Ser104Asp + Tyr205Val + Thr215Asp + Leu216Asp
Leu 95Asp + Ala202His + Thr215Glu + Leu216Glu
Ser129Asp + Gly130Asp + Thr210Gln + Thr212Asp
Ile106Glu + Asn162Ser + Asn211Asp + Thr212Glu

Thr 58Asp + Asp 59Glu + Ile106Glu + Phe188Ser
Ser104Asp + Gly105Asp + Ala128Glu + Thr215Gly
Gly 99Asp + Ser100Glu + Thr161Glu + Pro209Gln
Gly 99Asp + Ser100Glu + Ser190Asp + Tyr205His
Asp 59Glu + Ala202Asp + Gly203Glu + Leu216Cys
Asp 59Glu + Gly 60Glu + Ala128His + Thr215Asp
Gly126Asn + Asn154Glu + Ser155Asp + Gly203Asp
Ser 97Glu + Ser 98Asp + Ser131Glu + Asn162Ser
Ser 97Glu + Ser 98Glu + Ser104Asp + Asn217Gln
Gly156Ser + Ser158Glu + Tyr205Asp + Thr215Asp
Asn 61Glu + Ser 97Glu + Ala128His + Tyr205Asp
Gly 64Asn + Thr 65Glu + Phe188Tyr + Thr215Glu
Tyr103Glu + Ile106Glu + Gly203Pro + Gly218Glu
Gly 99Glu + Ser102Asp + Leu125Gly + Ser131Glu
Ser102Glu + Asn154Glu + Ser190Asp + Tyr205Val
Gly127Glu + Gly165Glu + Tyr205Thr + Thr215Glu
Val 94Glu + Gly105Asp + Gly165Pro + Thr212Glu
Asn 96Glu + Ser 98Asp + Tyr103Leu + Ser155Asp
Asp 59Glu + Asn 61Glu + Gly105Glu + Gly130Ser
Asp 59Glu + Asn 61Asp + Thr 65Gly + Tyr205Glu
Leu 95Gln + Tyr103Asp + Gly203Asp + Thr215Asp
Asn157Asp + Gly203Asp + Thr215Asp + Thr219Gln
Ser 98Glu + Gly203Glu + Thr215Glu + Gly218Ser
Ser131Asp + Asn154Gln + Gly203Asp + Thr215Glu
Gly101Asn + Ile106Glu + Gly159Asp + Thr161Asp
Gly127Glu + Ser129Glu + Gly130Ser + Thr215Glu
Gly153Gln + Ser155Asp + Pro209Glu + Thr212Asp
Gly203Glu + Thr210Asp + Leu216Asp + Gly218Pro
Val 94Ser + Ser 98Glu + Ser100Asp + Phe188Asp
Asn 96Asp + Ser100Asp + Gly153Ser + Asn162Glu
Gly 62Glu + Leu 95Glu + Ile106Leu + Thr212Glu
Ser160Asp + Asn162Asp + Ala202Glu + Thr215Gln
Asn 61Glu + Ser 98Asp + Gly126Glu + Leu216Asn
Ser100Asp + Ser104Asp + Gly105Asn + Tyr205Cys
Asn 61Asp + Gly 99Glu + Tyr103Thr + Ser131Asp
Val 94Glu + Asn157Asp + Thr163Glu + Tyr205Ala
Gly127Asp + Ser131Glu + Thr132Asn + Ser190Asp
Gly 60Glu + Gly156Ser + Asn211Asp + Thr212Gln
Gly126Asp + Gly156Glu + Ser158Glu + Tyr205Met
Asn157Asp + Tyr205Val + Thr215Asp + Asn217Glu
Asp 59Glu + Gly203Glu + Tyr205Asn + Pro209Asp
Gly105Glu + Ser131Asp + Gly156Asn + Leu216Pro
Asp 59Glu + Ser 97Glu + Asn157Asp + Phe188His
Ser 97Asp + Ser100Asp + Ala202Pro + Thr212Glu
Val 94Gly + Ser104Glu + Asn157Asp + Ser160Asp
Asn 61Glu + Asn162Glu + Ser190Asp + Thr215Gly
Asn 61Asp + Asn 96Glu + Gly127Ser + Gly130Asp

Thr 65Glu + Gly165Glu + Phe188Val + Ser190Glu
Tyr103Pro + Asn154Glu + Ser158Glu + Tyr205Pro
Ser131Glu + Gly156Glu + Tyr166Asp + Ala186Thr
Asn 61Glu + Thr 65Asp + Tyr103Pro + Ser131Asp
Gly130Glu + Asn154Asp + Ser187Asp + Tyr208His
Ser131Glu + Thr163Pro + Gly203Glu + Gly218Glu
Asp 59Glu + Asn162Asp + Thr163Gln + Thr210Glu
Leu125Asp + Gly165Asp + Gly203Asp + Tyr213Gln
Gly101Asp + Asn162Asp + Gly165Glu + Leu216Asn
Ser155Glu + Ser158Asp + Tyr205Glu + Leu216Pro
Gly 60Asp + Tyr205Pro + Thr212Asp + Thr215Glu
Ser160Glu + Thr163Asp + Tyr205His + Thr215Asp
Thr 58Pro + Asn 61Glu + Asn154Glu + Asn157Asp
Asp 59Glu + Gly 99Ser + Gly153Asn + Thr212Asp
Ser 97Glu + Gly101Asp + Thr132Glu + Ala202Asn
Thr 58Glu + Asn 61Asp + Ala186Gly + Ser187Asp
Thr 58Glu + Asn 61Glu + Ile106Cys + Thr132Asp
Ser158Glu + Gly203Glu + Asn211Gln + Ala214Asp
Ser129Asp + Gly203Glu + Ala214Glu + Thr215Ser
Ser104Asp + Ser155Glu + Asn157Gln + Asn162Glu
Thr 65Glu + Ser160Glu + Tyr205Cys + Thr210Asp
Asn 61Asp + Leu 95Glu + Tyr205Glu + Leu216Asn
Ser100Glu + Gly127Glu + Thr215Asp + Leu216Pro
Ser102Glu + Gly127Glu + Ala128Pro + Asn162Glu
Asn 96Asp + Gly105Glu + Asn162Asp + Thr212Gln
Ser 98Glu + Gly127Asp + Ser131Glu + Ala202Ser
Asp 59Glu + Leu 95Asp + Gly159Asp + Tyr205Val
Thr 65Glu + Ser187Glu + Thr215Gln + Gly218Glu
Gly156Glu + Gly159Glu + Tyr205Met + Thr215Glu
Gly 64Gln + Gly130Glu + Thr132Gly + Gly153Glu
Asp 59Glu + Gly 99Glu + Ser129Glu + Tyr205Asn
Gly126Glu + Ala186Glu + Gly203Asp + Thr212Pro
Thr 58Asp + Tyr103Val + Ser104Glu + Thr132Asp
Ser104Glu + Thr132Glu + Ala202Glu + Asn217Gln
Ser 98Glu + Thr132Gly + Ser187Glu + Thr219Glu
Gly 62Asp + Ser100Asp + Gly105Asn + Tyr205Val
Ser 97Asp + Ala186Asn + Thr212Glu + Thr215Asp
Ser187Asp + Ala202Gly + Thr212Glu + Thr215Glu
Asp 59Glu + Ser 98Glu + Gly153Ser + Asn154Glu
Gly126Glu + Thr132Asp + Ser155Asp + Ala202Gly
Asp 59Glu + Gly 62Pro + Ser158Glu + Phe188Glu
Ser104Asp + Gly130Asp + Tyr205Pro + Thr212Glu
Thr 65Pro + Ser102Asp + Gly126Asp + Ala202Asp
Gly 62Asp + Ser129Glu + Thr215Asp + Leu216Val
Ala128Asp + Asn162Asp + Ala202Ser + Tyr205Glu
Ser 97Glu + Thr132Gly + Gly153Asp + Ser187Asp
Ser102Asp + Leu125Asp + Gly156Asp + Gly218Asn

Asn 61Gln + Ser160Glu + Ser190Asp + Gly203Glu
 Asn 96Asp + Tyr166Asp + Ser190Glu + Leu216Cys
 Thr 65Asp + Asn162Glu + Tyr205Asp + Thr215Pro
 Thr 65Asp + Ser 97Glu + Gly105Glu + Leu216Met
 Val 94Asp + Ser 98Asp + Ser158Asp + Thr215Gln
 Thr 65Glu + Gly101Asp + Thr215Glu + Gly218Asn
 Thr 58Asp + Gly156Ser + Asn211Asp + Thr215Glu
 Gly 99Gln + Gly126Gln + Asn154Asp + Thr161Asp
 Gly156Asn + Ala186Asp + Thr212Glu + Leu216Asp
 Ser 97Asp + Ile106Gln + Leu125Asp + Thr215Ser
 Ser100Glu + Ser104Glu + Tyr166Ala + Ser187Asp
 Ser 98Asp + Ser102Glu + Thr215Glu + Leu216Gln
 Ser129Asp + Thr132Gln + Ser155Glu + Ser160Asp
 Ser 97Glu + Thr163Asp + Ser187Glu + Thr219Ser
 Leu125Cys + Ser129Glu + Ser155Glu + Thr215Gly
 Asn 61Asp + Gly126Glu + Ala214Asp + Thr219Gln
 Thr 58Asn + Gly 64Pro + Thr 65Glu + Val 94Asp
 Tyr205Leu + Tyr213Asp + Thr215Gly + Asn217Asp
 Asp 59Glu + Ala202Gln + Thr212Asp + Asn217Asp
 Asp 59Glu + Ser187Asp + Pro209Asn + Thr212Asp
 Thr 58Asn + Leu 95Glu + Phe188Asp + Gly203Asp
 Ser187Glu + Tyr205Ile + Thr212Glu + Leu216Glu
 Ser129Glu + Gly156Gln + Thr212Asp + Leu216Asp
 Gly101Glu + Ser129Glu + Asn157Glu + Tyr205Thr
 Gly 60Glu + Leu125Ser + Gly153Glu + Ala202Asp
 Asn 61Glu + Phe188Glu + Tyr205Ala + Thr212Glu
 Asn 61Glu + Gly153Asn + Gly159Asp + Thr212Asp
 Thr 65Gly + Tyr205Glu + Asn211Glu + Leu216Cys
 Thr 65Glu + Asn 96Glu + Gly156Asp + Leu216Cys

Tabulka 35

více smyček - varianty s pěti mutacemi

Tyr103Cys + Gly156Glu + Ala202Gln + Thr212Gly + Leu216Gln
 Asn 61Ser + Gly101Asp + Thr132Gly + Gly165Gln + Tyr205Pro
 Gly 60Asn + Asn162Gln + Thr212Pro + Tyr213Gln + Asn217Asp
 Gly 60Ser + Leu 95His + Ser100Glu + Gly156Pro + Thr215Gly
 Leu 95Ile + Thr163Gln + Tyr205Glu + Tyr213Ala + Thr219Asn
 Gly159Glu + Phe188Tyr + Gly203Pro + Tyr205Gly + Ala214Thr
 Gly126Pro + Gly127Gln + Tyr208Asn + Thr212Gln + Leu216Ala
 Leu 95Gly + Asn162Ser + Gly165Glu + Pro209Gly + Thr210Gly
 Thr 58Ser + Leu 95Asn + Ser100Asp + Tyr205Ala + Thr215Asn
 Asn 61Ser + Ser100Glu + Asn162Gln + Phe188Ser + Gly203Ser
 Tyr103Ser + Thr161Pro + Phe188Gln + Gly201Gln + Leu216Pro
 Ser 97Asp + Gly 99Pro + Tyr205Pro + Thr210Asn + Leu216His
 Leu 95Met + Ser187Asp + Tyr205Val + Thr212Gly + Leu216Asn
 Ile106Asp + Tyr166Thr + Thr207Pro + Asn211Gln + Leu216Thr

Asn 96Gln + Ser160Asp + Phe188Gly + Thr215Asn + Gly218Asn
 Thr 58Pro + Ser 98Asp + Gly130Pro + Tyr205Val + Tyr208Pro
 Val 94Ala + Gly 99Ser + Ala128Glu + Phe188Asn + Leu216Gly
 Leu 95Thr + Gly126Gln + Pro209Ser + Thr215Asp + Leu216Gly
 Ser 98Glu + Asn154Gln + Gly203Ser + Thr215Ser + Leu216Pro
 Thr 58Asp + Leu125Pro + Ala202Thr + Gly203Pro + Tyr205Val
 Ala128Asp + Gly153Gln + Ala186His + Ala199Gln + Gly203Asn
 Asp 59Glu + Gly159Gln + Ala186His + Leu216Ser + Gly218Ser
 Ala186His + Phe188Gln + Ser190Glu + Pro200Ser + Tyr205Val
 Val 94Gly + Ser 98Asp + Tyr166Pro + Ala202Gly + Tyr205His
 Asn 61Gln + Tyr103Met + Asn157Asp + Thr161Ser + Gly203Asn
 Thr 65Gln + Gly203Gln + Pro209Ser + Thr215Gln + Asn217Asp
 Gly126Ser + Ser160Asp + Thr163Gln + Gly203Ser + Tyr205Gly
 Tyr103Gln + Gly156Pro + Tyr166Asn + Phe188Tyr + Thr215Glu
 Val 94Met + Gly 99Asn + Thr212Asn + Tyr213Gly + Thr215Glu
 Ala128Ser + Ala202Pro + Gly203Gln + Pro209Glu + Gly218Ser
 Thr 58Ser + Tyr103Gly + Leu125Gly + Tyr205Gly + Gly218Ser
 Leu125Pro + Asn154Glu + Thr161Ser + Asn162Gln + Gly203Gln
 Gly 60Asp + Gly 62Pro + Asn 96Ser + Ala186Gly + Thr210Gln
 Asn 61Gln + Thr 65Ser + Leu 95Met + Tyr103Gly + Ser104Asp
 Asn 61Ser + Gly153Gln + Gly156Gln + Ala202Gly + Asn211Gln
 Ser102Asp + Gly126Gln + Ala202Asn + Tyr205Leu + Thr212Gly
 Gly 60Asn + Ser104Asp + Gly105Asn + Thr163Ser + Tyr205Ala
 Val 94Asn + Gly101Asn + Leu125Asn + Gly130Asp + Leu216Cys
 Gly159Pro + Gly165Pro + Ala186Thr + Gly201Pro + Leu216Ser
 Leu 95Cys + Gly130Gln + Thr212Ser + Ala214Asn + Leu216Val
 Gly 60Glu + Thr161Gly + Gly203Gln + Tyr205Ile + Thr212Gly
 Gly153Ser + Gly159Asn + Ala186Pro + Gly203Ser + Thr219Asn
 Asp 59Glu + Gly 62Gln + Leu125Ala + Thr215Asn + Asn217Gln
 Val 94Gly + Leu125Ser + Gly203Glu + Thr215Gln + Leu216Asn
 Ala186Gln + Ser187Glu + Gly201Gln + Ala202Pro + Gly203Ser
 Asn157Asp + Gly203Gln + Thr212Pro + Ala214Gln + Leu216Ala
 Thr 65Ser + Ser 98Asp + Thr161Ser + Gly203Ser + Tyr205Cys
 Gly 99Asp + Gly165Ser + Met198Cys + Pro209Gly + Thr215Gly
 Gly153Pro + Tyr208Ile + Thr212Ser + Ala214His + Gly218Glu
 Ser 98Asp + Ile106Ala + Tyr166Leu + Ala202Gln + Ala214Thr
 Gly 99Gln + Ser129Glu + Thr161Asn + Phe188Cys + Tyr205Thr
 Gly 60Asn + Gly159Gln + Ser160Glu + Thr163Pro + Ala186Gly
 Asn 96Asp + Gly 99Pro + Val204Ala + Tyr205Val + Asn217Gln
 Gly 60Ser + Phe188Ile + Thr212Asn + Thr215Ser + Leu216Asp
 Ala128Gly + Thr132Gln + Gly165Gln + Met198Thr + Gly203Glu
 Asn 96Asp + Asn157Ser + Gly201Asn + Thr212Gly + Thr215Gly
 Gly 99Asp + Phe188Val + Gly203Asn + Thr207Asn + Leu216Pro
 Ala128Pro + Thr132Pro + Thr163Pro + Phe188Thr + Thr212Glu
 Val 94His + Gly105Glu + Ala186Pro + Thr210Gln + Thr212Gly
 Gly101Pro + Thr132Asp + Asn162Ser + Thr212Gln + Leu216Pro
 Gly 60Asn + Tyr103Asn + Gly105Gln + Ile106Ala + Leu216Gln

Gly126Pro + Gly203Pro + Tyr205Val + Thr215Asn + Leu216Ser
 Thr 58Glu + Thr161Gly + Tyr205Asn + Tyr208Leu + Leu216Thr
 Gly101Asn + Gly159Pro + Asn162Ser + Ala202Gly + Tyr205Gln
 Tyr103Ile + Gly105Pro + Ala202Gln + Thr210Gln + Leu216Pro
 Gly 60Asp + Gly153Ser + Thr163Gly + Thr212Pro + Leu216Met
 Gly101Pro + Ser104Glu + Gly105Pro + Gly153Ser + Tyr205Thr
 Asn162Asp + Phe188His + Ala199Gly + Thr212Pro + Leu216Pro
 Ala186Gly + Ala202Pro + Tyr205Met + Thr210Gln + Leu216Val
 Gly 62Ser + Tyr103Met + Asn154Glu + Thr212Gly + Leu216Met
 Thr 65Ser + Gly101Pro + Tyr103Leu + Thr161Asp + Thr219Ser
 Gly105Ser + Ile106His + Ala186Thr + Met198Pro + Thr212Pro
 Thr163Gly + Gly203Asp + Thr212Asn + Leu216His + Asn217Gln
 Gly126Ser + Thr161Gln + Gly203Pro + Thr210Pro + Leu216Val
 Thr 65Gln + Ser131Asp + Ala186Gly + Thr215Ser + Leu216His
 Thr132Gln + Asn162Ser + Gly165Asp + Tyr205Gly + Tyr208Cys
 Gly127Gln + Gly153Glu + Gly203Pro + Thr215Gly + Thr219Gly
 Ile106Met + Leu125Cys + Gly126Ser + Ser131Glu + Gly156Asn
 Ser 97Glu + Thr132Gly + Pro200Gly + Tyr205Ala + Asn211Ser
 Thr 65Asp + Tyr166Gln + Gly203Asn + Thr210Ser + Thr212Gln
 Gly 99Ser + Tyr166Ser + Ser187Glu + Tyr205Gln + Leu216Ser
 Gly126Ser + Gly130Asn + Thr161Asp + Phe188Val + Thr207Gln
 Leu 95Pro + Pro200Ser + Tyr205Leu + Thr210Glu + Leu216Cys
 Tyr103Glu + Gly127Gln + Tyr166Thr + Ala202His + Thr210Ser
 Thr 58Gly + Ala202Pro + Pro209Gln + Thr212Ser + Ala214Glu
 Gly 62Gln + Tyr103Thr + Thr163Gly + Ser187Asp + Gly203Gln
 Gly101Gln + Leu125Glu + Thr132Ser + Gly203Ser + Thr212Gln
 Asn 96Ser + Ala128His + Ala186Gln + Tyr205His + Thr215Ser
 Gly101Ser + Gly165Asp + Thr210Ser + Thr212Gly + Thr215Gly
 Gly156Gln + Ala202Gly + Ala214His + Thr215Pro + Leu216Thr
 Val 94Cys + Gly 99Gln + Gly126Asn + Gly159Pro + Thr219Pro
 Leu 95Pro + Gly105Pro + Thr161Asp + Gly203Pro + Leu216Asn
 Gly 60Glu + Asn 61Gln + Thr 65Gln + Thr210Gly + Leu216Gln
 Leu125Gly + Ser187Asp + Phe188Gln + Ala202Asn + Thr212Asn
 Phe188Ile + Gly203Glu + Thr210Gly + Thr212Gln + Leu216Pro
 Asp 59Glu + Leu 95Ile + Ile106Leu + Gly203Gln + Tyr213Ile
 Gly 99Gln + Ala186Pro + Tyr205Gly + Thr215Glu + Gly218Gln
 Ser 98Glu + Thr161Pro + Ala202Gln + Tyr205Leu + Thr207Gln
 Ser100Glu + Gly153Asn + Thr163Gln + Thr212Pro + Leu216Gln
 Leu 95Ser + Ile106Asp + Tyr205Val + Leu216Pro + Thr219Asn
 Tyr166Val + Ser190Asp + Thr207Gly + Thr212Ser + Leu216Asn
 Asp 59Glu + Gly105Gln + Thr132Gln + Ala186Ser + Tyr205Ile
 Gly 60Pro + Tyr205Ile + Asn211Gln + Leu216Ile + Asn217Gln
 Gly 99Asn + Leu125Thr + Asn157Gln + Asn162Glu + Thr212Gln
 Ile106Ala + Asn162Glu + Tyr166His + Asn211Ser + Thr215Gln
 Asn154Asp + Phe188Gly + Gly203Pro + Tyr205Ala + Pro209Ser
 Leu 95Asn + Gly105Glu + Tyr166Ala + Tyr205Leu + Thr212Ser
 Val 94Ala + Ser131Glu + Thr132Glu + Phe188His + Thr212Gly

Gly 64Gln + Gly159Asp + Ser160Glu + Thr215Pro + Leu216Ala
 Thr 58Glu + Asp 59Glu + Pro209Gln + Thr212Asn + Thr215Gln
 Asn 96Asp + Ser 97Glu + Tyr205Thr + Ala214Thr + Leu216Ser
 Asp 59Glu + Gly 60Glu + Gly159Asn + Thr210Pro + Gly218Asn
 Asp 59Glu + Gly 60Asp + Leu 95Ser + Gly203Pro + Tyr205Ser
 Tyr103Ile + Asn154Ser + Tyr205Glu + Ala214His + Thr215Asp
 Gly105Asn + Gly127Gln + Ala202Glu + Gly203Ser + Asn217Glu
 Asn 61Asp + Thr 65Gln + Ser 97Asp + Tyr205Ala + Leu216Ser
 Asn 61Glu + Ser 97Glu + Gly105Gln + Asn162Ser + Thr212Ser
 Asn 61Asp + Leu 95Ser + Ser 97Glu + Val204Gln + Thr212Gly
 Tyr103His + Asn154Glu + Phe188Ile + Ser190Glu + Thr212Gln
 Val 94Pro + Asn 96Asp + Ser 98Glu + Tyr103Pro + Thr212Ser
 Val 94Met + Ser158Asp + Thr161Glu + Gly203Ser + Gly218Ser
 Gly203Asp + Tyr213Pro + Thr215Asn + Asn217Asp + Gly218Asp
 Ser160Glu + Asn162Glu + Tyr205Val + Asn211Gln + Thr215Pro
 Asn 61Asp + Ser 98Glu + Tyr103Cys + Gly203Ser + Tyr213Ala
 Gly101Asn + Tyr103Pro + Ile106Asn + Asn157Glu + Thr161Asp
 Gly130Asn + Ala186Glu + Ala202Glu + Thr215Pro + Thr219Asn
 Gly126Asp + Ala128Glu + Thr132Ser + Met198Cys + Gly218Ser
 Val 94Pro + Leu125Gly + Thr215Asp + Leu216His + Asn217Asp
 Gly 62Ser + Ile106Ala + Ala128Thr + Thr215Asp + Asn217Glu
 Gly105Pro + Ser129Glu + Thr132Asn + Gly165Glu + Asn211Gln
 Asp 59Glu + Asn 96Asp + Ser 97Glu + Phe188His + Thr210Pro
 Asn 61Gln + Gly153Glu + Thr163Asp + Gly203Gln + Leu216Ser
 Asp 59Glu + Thr 65Gly + Leu 95Gly + Ser 97Asp + Tyr166Gly
 Asn157Asp + Ser160Asp + Asn162Glu + Thr210Gly + Thr212Ser
 Ser 97Glu + Ser100Asp + Gly101Ser + Thr207Gln + Thr212Asn
 Gly 64Ser + Gly203Ser + Thr212Asp + Ala214Asp + Thr215Asp
 Gly 60Asn + Thr132Asn + Ser155Glu + Gly156Glu + Asn162Asp
 Gly 99Ser + Tyr103Ile + Gly130Gln + Phe188Glu + Thr219Glu
 Gly156Asp + Thr161Asp + Ser190Asp + Gly203Ser + Ala214Gln
 Gly101Asp + Ser104Asp + Gly127Ser + Thr210Gln + Thr212Gln
 Gly130Gln + Ser155Asp + Tyr213Met + Gly218Asp + Thr219Glu
 Gly 99Ser + Asn154Ser + Gly203Asp + Leu216Asn + Gly218Asp
 Ser102Glu + Gly130Asp + Ser131Asp + Ala202His + Thr210Asn
 Gly153Pro + Gly159Asp + Asn162Asp + Ala186Gln + Ala202Gln
 Asn 96Asp + Ser100Glu + Gly105Asp + Val204Thr + Thr215Pro
 Asn162Asp + Gly165Asp + Thr212Gln + Thr215Ser + Leu216Cys
 Ser155Asp + Gly165Ser + Ser187Glu + Tyr205His + Thr212Gly
 Ser100Glu + Gly126Glu + Ala186Pro + Tyr205Asn + Tyr213Gln
 Gly 62Pro + Ser104Glu + Ser131Asp + Thr212Gln + Tyr213Thr
 Gly203Asp + Tyr205Asn + Asn211Gln + Thr212Gly + Ala214Asp
 Ile106Cys + Asn154Glu + Ala186Glu + Gly203Ser + Leu216Ala
 Thr 58Pro + Asn 61Asp + Val 94Glu + Asn 96Asp + Gly165Pro
 Leu 95Glu + Ser 97Glu + Ser102Glu + Thr161Ser + Tyr205Leu
 Thr 58Gly + Ala128Pro + Gly156Asp + Thr161Asp + Gly203Asn
 Gly 60Ser + Gly126Pro + Thr161Glu + Ser190Glu + Thr212Gly

Gly 60Ser + Ser102Glu + Gly105Asp + Ser131Glu + Gly203Asn
 Asn154Gln + Ala186Ser + Tyr213Glu + Leu216Glu + Thr219Pro
 Gly101Asp + Ile106Cys + Gly126Asp + Met198Gln + Thr219Pro
 Leu 95Gln + Asn154Asp + Ser190Asp + Thr212Gly + Asn217Glu
 Thr 58Gln + Asn 61Glu + Ser100Asp + Tyr205Ala + Thr215Gly
 Asn 61Glu + Gly 99Gln + Ser100Glu + Tyr103Met + Leu125Ser
 Ala128Ser + Gly130Ser + Gly159Asp + Thr163Glu + Tyr205Cys
 Asp 59Glu + Gly 99Asp + Tyr103Ile + Ile164Thr + Thr215Ser
 Leu 95Ile + Ser102Asp + Ser131Asp + Ile164Val + Leu216Ile
 Asn 96Gln + Thr212Pro + Ala214Asp + Leu216Glu + Thr219Glu
 Ile106Glu + Ser131Asp + Ala202Gly + Tyr205Asn + Thr215Ser
 Ile106Glu + Gly130Ser + Ser131Asp + Phe188Ala + Tyr205Pro
 Thr 65Gln + Asn154Asp + Thr215Glu + Leu216His + Asn217Glu
 Asn 61Gln + Gly 99Gln + Asn154Glu + Ser158Asp + Ser187Glu
 Gly101Ser + Gly126Asn + Thr212Glu + Thr215Asp + Leu216Gln
 Asp 59Glu + Thr 65Pro + Ser 98Asp + Tyr103Pro + Leu125Ile
 Gly153Ser + Ser155Asp + Gly165Asp + Ser187Asp + Asn217Ser
 Ser100Asp + Ser102Glu + Gly130Glu + Gly156Pro + Tyr205Ile
 Gly105Ser + Gly153Glu + Thr215Asn + Leu216Asp + Asn217Glu
 Thr 58Asp + Asn 96Glu + Ala186Gly + Gly203Pro + Thr219Gly
 Asn154Asp + Ser160Asp + Gly165Ser + Ser190Asp + Ala202Ser
 Asp 59Glu + Ser 98Glu + Tyr103Asn + Thr132Ser + Pro209Glu
 Ala128Asp + Asn154Asp + Tyr166Ala + Pro200Gly + Tyr205Met
 Gly101Gln + Asn157Gln + Gly203Asp + Thr215Gly + Thr219Asp
 Asn 61Gln + Gly126Asp + Asn162Glu + Ser190Asp + Thr215Gly
 Thr 58Gln + Asp 59Glu + Leu 95Gly + Gly203Pro + Asn211Glu
 Ile106Asn + Leu125Val + Ser129Glu + Thr163Asp + Ala214Gly
 Gly126Gln + Gly127Asp + Ala128Ser + Ser155Asp + Ser158Glu
 Ser190Glu + Ala202Glu + Thr212Asn + Thr215Gly + Asn217Asp
 Ser155Glu + Gly156Glu + Ala202Asp + Thr215Gly + Thr219Gln
 Ser160Glu + Ser190Asp + Gly203Gln + Tyr205Asn + Thr212Asn
 Gly156Asn + Tyr166Ala + Gly203Glu + Thr212Glu + Leu216Asp
 Gly 99Gln + Ser102Glu + Gly126Asp + Asn154Glu + Tyr205Asn
 Thr 65Pro + Gly127Glu + Ser131Glu + Ser155Asp + Tyr205Cys
 Asn 96Gln + Thr161Gly + Ser190Glu + Thr210Glu + Asn211Asp
 Gly130Asn + Ser187Glu + Pro209Gln + Ala214Glu + Thr215Glu
 Gly101Glu + Ile106Met + Thr210Ser + Ala214Asp + Thr215Glu
 Ser104Asp + Thr210Gly + Thr212Gln + Ala214Glu + Thr215Glu
 Asn 96Gln + Ser158Asp + Gly159Asp + Thr163Asn + Leu216Glu
 Asn 96Gln + Ser158Glu + Gly203Pro + Thr215Asp + Leu216Asp
 Gly127Asn + Gly130Gln + Ser160Glu + Thr215Asp + Leu216Asp
 Gly 60Asn + Asn 61Glu + Gly 62Glu + Asn157Asp + Tyr205Ser
 Gly105Asn + Ala128Glu + Ser129Glu + Gly153Pro + Ala202Asp
 Thr 58Asp + Tyr103Met + Gly153Ser + Asn157Glu + Ser158Glu
 Gly 64Ser + Gly 99Asn + Ser129Asp + Gly130Asp + Asn157Asp
 Asn154Gln + Ala202Asp + Asn211Glu + Thr212Asp + Leu216Ile
 Gly101Asp + Ser102Glu + Gly159Glu + Ile164Cys + Asn217Gln

Gly 62Pro + Gly101Asp + Ser102Glu + Ser190Glu + Thr215Asn
 Thr 58Glu + Asp 59Glu + Gly130Glu + Ala214Gln + Leu216Val
 Asn 61Ser + Ser102Glu + Ser160Glu + Thr161Asp + Leu216Val
 Ser102Asp + Ser160Glu + Thr161Asp + Tyr205Ser + Asn211Gln
 Gly 62Pro + Ser104Glu + Gly105Asp + Leu125Met + Ala214Asp
 Val 94Cys + Gly105Asp + Asn162Glu + Thr163Glu + Leu216Ile
 Ser 97Asp + Ser 98Asp + Ala202Asp + Tyr205His + Leu216Thr
 Gly 62Glu + Asn 96Glu + Gly105Asp + Tyr166Ser + Pro209Gly
 Val 94Asp + Ala128Asp + Thr132Asn + Gly165Asp + Thr212Ser
 Ser102Glu + Gly105Glu + Asn154Asp + Gly156Asn + Leu216Gly
 Tyr103Glu + Gly130Gln + Ile164Leu + Thr210Glu + Thr212Asp
 Asp 59Glu + Asn157Ser + Tyr166Met + Gly203Asp + Asn217Asp
 Gly 60Gln + Gly130Asn + Ser155Glu + Thr215Glu + Asn217Asp
 Val 94Thr + Gly 99Asp + Gly153Pro + Tyr205Glu + Ala214Glu
 Gly101Asn + Ser131Asp + Asn154Gln + Gly203Asp + Thr215Glu
 Gly101Pro + Gly127Pro + Asn157Glu + Gly203Asp + Thr215Asp
 Thr 65Gln + Gly153Glu + Gly165Glu + Gly203Asp + Leu216Cys
 Ser 98Asp + Ser100Glu + Ala128Gly + Gly159Asp + Gly165Pro
 Ser 98Asp + Ser100Asp + Ser187Asp + Gly203Asn + Thr212Ser
 Ser 98Glu + Ser100Glu + Ser155Asp + Asn162Ser + Thr210Asn
 Asn 96Asp + Ser100Asp + Gly127Asn + Tyr205Cys + Thr219Asp
 Asn 96Asp + Ser100Glu + Gly159Asp + Tyr205Gln + Ala214Pro
 Leu 95Gln + Gly101Pro + Ser102Asp + Gly153Asp + Tyr166Glu
 Asn 96Ser + Gly159Asp + Ser190Asp + Tyr205Ile + Ala214Gly
 Thr 65Glu + Ser 97Glu + Gly101Glu + Ala186Pro + Pro200Gly
 Gly 99Asn + Gly126Asp + Ser158Glu + Ser160Glu + Tyr205Gln
 Gly 62Glu + Leu 95Glu + Ile106Leu + Thr212Glu + Ala214Ser
 Asn 61Ser + Gly 99Pro + Ser104Asp + Gly203Asp + Tyr205Asp
 Gly101Ser + Tyr103Ala + Gly203Gln + Tyr205Asp + Gly218Asp
 Ser160Asp + Asn162Asp + Phe188Pro + Thr212Glu + Leu216Ser
 Ile106Ser + Ser160Glu + Asn162Glu + Gly203Asp + Leu216Val
 Val 94Asp + Gly126Asp + Gly130Pro + Thr212Ser + Leu216Asn
 Thr 65Pro + Ser155Asp + Asn157Asp + Ala186Thr + Leu216Asp
 Ser100Glu + Gly105Pro + Ala128Gly + Asn157Asp + Thr163Glu
 Gly126Glu + Ala186Asp + Ala202Asp + Gly203Gln + Leu216Asn
 Thr132Gly + Ser160Asp + Ala186Glu + Ala202Asp + Tyr205Gln
 Tyr103Pro + Ser129Glu + Ala186Glu + Ala202Glu + Thr215Asn
 Leu125Pro + Ser129Asp + Gly153Glu + Asn162Ser + Leu216Ile
 Asp 59Glu + Thr 65Glu + Gly105Ser + Ser131Asp + Tyr213Ser
 Gly126Asp + Gly156Glu + Ser158Glu + Ile164Met + Tyr205Met
 Asn 96Glu + Tyr103Gly + Leu125Glu + Asn154Glu + Thr163Gln
 Thr 58Glu + Ala128Ser + Gly156Asp + Thr163Asp + Thr210Gln
 Gly 99Asp + Leu125Thr + Gly156Glu + Ser158Asp + Gly203Pro
 Gly101Glu + Gly156Asp + Ser158Asp + Ala202Gln + Pro209Asn
 Ser131Glu + Gly156Asp + Ser158Glu + Phe188Leu + Gly203Asn
 Gly 62Ser + Ser129Glu + Asn157Gln + Gly165Asp + Thr215Glu
 Ser 97Asp + Ser129Glu + Gly165Asp + Thr215Asn + Asn217Ser

Ala186Asp + Tyr205Cys + Thr212Asp + Ala214Asp + Thr215Ser
 Val 94His + Ser158Glu + Thr212Asp + Ala214Glu + Thr215Gln
 Leu125Glu + Gly159Pro + Ala186His + Thr212Asp + Ala214Glu
 Asn 61Asp + Tyr103Gln + Gly105Gln + Leu125Asp + Pro209Asp
 Gly 99Gln + Gly159Ser + Pro209Asp + Thr215Glu + Leu216Ala
 Ser100Asp + Ser102Asp + Gly105Asn + Gly203Asp + Asn211Gln
 Ser 97Glu + Ser100Glu + Gly165Glu + Phe188Val + Leu216Asn
 Asn 96Ser + Leu125Asp + Ser129Glu + Tyr205Gln + Thr215Pro
 Asn 96Glu + Asn157Asp + Gly165Gln + Ser187Asp + Tyr205Val
 Leu 95Asp + Ser102Asp + Gly203Glu + Val204Ser + Leu216Ser
 Gly 62Glu + Thr 65Gln + Asn157Asp + Asn162Asp + Thr215Gln
 Ser131Glu + Gly165Asp + Leu216Cys + Asn217Gln + Thr219Asp
 Val 94Asp + Ser187Asp + Ser190Glu + Tyr205Asn + Thr215Pro
 Asp 59Glu + Asn 96Gln + Ser187Glu + Ser190Asp + Thr215Asn
 Ser158Asp + Asn162Asp + Gly203Ser + Leu216Glu + Asn217Ser
 Gly126Pro + Ser158Asp + Asn162Asp + Thr212Asp + Leu216Thr
 Ser102Asp + Ser158Asp + Thr163Asp + Met198Gly + Thr207Pro
 Gly 60Glu + Leu125Val + Ser155Glu + Gly165Glu + Val204Asn
 Ser131Glu + Asn154Glu + Ser187Glu + Tyr213Val + Asn217Gln
 Gly 62Asp + Ala128His + Asn154Glu + Ser187Glu + Gly203Ser
 Asn 61Gln + Gly 62Pro + Gly105Asp + Gly203Glu + Gly218Asp
 Ser102Asp + Gly203Glu + Ala214Gly + Thr215Pro + Gly218Asp
 Asp 59Glu + Asn157Asp + Thr163Pro + Pro209Gly + Thr210Asp
 Leu125Glu + Asn162Ser + Gly165Glu + Thr212Asp + Thr215Gln
 Ile106Asn + Ser155Glu + Tyr166Val + Ser187Asp + Thr212Asp
 Gly105Pro + Ser155Glu + Ser187Asp + Tyr205Pro + Thr215Asp
 Asn 96Glu + Ser155Glu + Ser158Asp + Thr161Pro + Thr215Pro
 Thr 58Asp + Thr 65Asp + Tyr103Val + Thr132Asp + Phe188Gly
 Asp 59Glu + Asn 96Glu + Ser190Glu + Gly203Ser + Ala214Ser
 Ser155Glu + Ile164Ser + Ala202Asp + Tyr205Asp + Leu216Pro
 Tyr103Ala + Ser104Asp + Ser131Asp + Ser160Asp + Tyr213Leu
 Thr 58Glu + Asn 61Asp + Ala186Gly + Ser187Asp + Tyr205Ala
 Asn 96Glu + Ser102Glu + Gly153Asp + Gly203Pro + Asn217Gln
 Asn 96Glu + Ser102Asp + Gly105Pro + Asn162Glu + Tyr213Val
 Ser129Asp + Gly153Asn + Gly203Glu + Ala214Glu + Thr215Gln
 Ser100Glu + Gly127Glu + Gly203Glu + Tyr205Ala + Tyr213Thr
 Ser158Asp + Ser190Asp + Gly203Asp + Thr212Pro + Thr215Gly
 Leu 95Ile + Thr132Gly + Ser187Asp + Tyr213Asp + Leu216Glu
 Gly 60Glu + Gly 62Pro + Ala128Glu + Ser155Glu + Ala202Ser
 Thr 58Asp + Ser 97Asp + Gly153Ser + Gly159Glu + Ala214Thr
 Asn 61Asp + Ser100Glu + Gly126Asn + Ser129Asp + Thr219Ser
 Asp 59Glu + Leu 95Asp + Phe188Glu + Pro209Ser + Gly218Ser
 Tyr103Glu + Ser187Glu + Thr212Ser + Thr215Gln + Gly218Asp
 Ser104Glu + Ser190Asp + Tyr205Asn + Tyr208Val + Gly218Asp
 Ala128Asp + Ser131Glu + Thr161Gln + Tyr205Glu + Leu216Met
 Ser102Asp + Ala128Glu + Ile164Gly + Gly203Asn + Thr212Ser
 Gly 62Asp + Gly105Glu + Tyr208Ala + Thr210Ser + Thr212Asp

Ser 97Glu + Ser102Glu + Ile106Ser + Asn157Ser + Leu216Gly
 Gly 62Asn + Leu 95Met + Ser 97Asp + Ser102Asp + Asn217Ser
 Ser102Glu + Leu125Cys + Ser131Asp + Ala202Ser + Asn217Glu
 Ser102Asp + Ser131Glu + Thr163Asp + Thr207Gly + Thr215Asn
 Ser 97Asp + Ile106Thr + Ala186Asp + Gly203Asp + Thr215Gly
 Thr 58Asp + Gly127Asp + Ala128Thr + Ser155Asp + Gly203Ser
 Val 94Gly + Gly127Asp + Ser155Asp + Gly156Gln + Tyr205Glu
 Ile106Glu + Gly126Asp + Gly127Asn + Gly156Glu + Ala202Asn
 Ser 97Asp + Gly203Pro + Asn211Ser + Thr215Asp + Gly218Glu
 Gly 99Asp + Ser104Asp + Ile106Val + Thr132Asp + Thr215Asn
 Gly 62Glu + Ser100Glu + Gly127Pro + Tyr205Ile + Thr212Gln
 Gly 99Glu + Gly126Asp + Ala186Glu + Gly203Ser + Asn217Ser
 Thr132Asp + Tyr205Glu + Pro209Gln + Thr212Glu + Asn217Ser
 Ser 97Asp + Gly127Gln + Ala186Asn + Thr212Glu + Thr215Asp
 Ser102Asp + Asn154Gln + Thr212Asp + Thr215Asp + Leu216Gly
 Leu125Gln + Ser129Asp + Asn162Gln + Thr212Glu + Thr215Asp
 Asp 59Glu + Ser 98Glu + Leu125Gly + Ala128Asn + Ser129Asp
 Asp 59Glu + Ser 98Asp + Gly156Asn + Ala202Asp + Gly218Asn
 Asn 61Ser + Asn157Glu + Gly203Asp + Tyr205His + Thr219Asp
 Ile106Asp + Gly130Asp + Tyr166Ile + Ala186Ser + Thr212Asp
 Asp 59Glu + Gly156Asp + Thr161Asn + Leu216Ala + Gly218Asp
 Thr 58Asp + Asn 96Glu + Ser131Asp + Phe188Val + Thr215Gly
 Leu 95Val + Ser155Glu + Tyr166Ala + Ala186Glu + Thr210Asp
 Ser 98Asp + Leu125Cys + Ala128Asp + Thr161Gly + Asn162Glu
 Asn 96Gln + Ile106Ala + Gly156Glu + Ser160Asp + Thr210Glu
 Asp 59Glu + Tyr166Glu + Tyr205Asn + Thr210Gly + Asn211Glu
 Asp 59Glu + Gly153Glu + Pro209Ser + Asn211Asp + Thr212Pro
 Asp 59Glu + Tyr103Gly + Gly153Glu + Ser187Glu + Asn211Gln
 Asp 59Glu + Thr163Ser + Ser187Glu + Val204Thr + Asn217Glu
 Ser104Glu + Ile106Ala + Gly156Asp + Gly165Asp + Tyr205Asn
 Gly126Glu + Ser131Asp + Asn154Ser + Tyr205Ser + Thr215Asp
 Asp 59Glu + Gly101Gln + Thr212Glu + Ala214Pro + Leu216Asp
 Asn154Ser + Ile164Cys + Thr212Asn + Ala214Asp + Gly218Glu
 Thr 65Glu + Ile106Asp + Gly127Asn + Thr215Asp + Leu216His
 Gly 60Gln + Gly 99Asp + Gly127Glu + Tyr205Glu + Thr215Asn
 Thr 58Gln + Gly 60Glu + Ile106Val + Tyr205Glu + Asn211Glu
 Gly130Pro + Gly159Glu + Phe188Leu + Ser190Glu + Thr212Glu
 Asn 61Glu + Gly127Asp + Ser190Glu + Tyr205Ala + Leu216Ser
 Ser187Glu + Pro209Asp + Thr212Asn + Ala214Ser + Thr215Asp
 Ser155Glu + Tyr166Glu + Gly203Glu + Val204Pro + Thr215Ser
 Ser 98Asp + Ser102Glu + Ala202Ser + Thr215Glu + Leu216Gln
 Val 94Asn + Gly101Asn + Leu125Glu + Ser129Glu + Thr212Asp
 Ser129Asp + Ser155Asp + Ala202His + Gly203Asn + Asn211Ser
 Asn 96Asp + Tyr103His + Gly105Asn + Ala202Glu + Ala214Glu
 Leu 95His + Gly 99Gln + Ser190Glu + Ala202Asp + Thr210Asn
 Gly101Asp + Ala128Glu + Thr132Glu + Gly156Asn + Tyr166Ile
 Gly105Asp + Leu125Asp + Ala202Pro + Gly203Glu + Leu216Gln

Gly105Asp + Leu125Glu + Gly203Glu + Thr212Gly + Leu216Cys
 Gly 62Glu + Val 94Ala + Ser129Asp + Tyr205Asp + Thr212Ser
 Asn 61Asp + Gly101Glu + Tyr205Glu + Thr215Pro + Leu216His
 Ser104Asp + Leu125Glu + Ser190Glu + Asn211Gln + Leu216Asn
 Gly105Asn + Gly127Asp + Ala128Gly + Ser158Asp + Thr219Glu
 Ser 97Asp + Ser155Glu + Ser160Asp + Asn211Gln + Thr215Ser
 Asp 59Glu + Gly 64Gln + Gly130Glu + Gly153Glu + Tyr205Asn
 Asn157Asp + Tyr205Leu + Thr212Glu + Thr215Gly + Leu216Glu
 Thr 58Glu + Gly101Glu + Gly105Pro + Gly130Ser + Tyr166Asp
 Ser 97Glu + Gly159Asp + Tyr166Ala + Ser187Glu + Leu216Val
 Gly101Asp + Ser131Glu + Thr212Gln + Thr215Asp + Leu216Ile
 Gly153Asn + Asn157Asp + Tyr213Leu + Asn217Ser + Thr219Asp
 Gly153Asp + Ser158Glu + Tyr205Gly + Leu216Val + Gly218Ser
 Gly 99Ser + Ser187Asp + Gly203Glu + Pro209Asp + Asn211Gln
 Leu 95Ala + Ser102Asp + Ser187Glu + Gly203Asp + Thr219Gln
 Gly 62Asp + Ala128Thr + Ser187Glu + Gly203Glu + Asn211Ser
 Gly101Asp + Ala128Thr + Asn154Gln + Phe188Asp + Leu216Glu

Tabulka 36

více smyček - varianta se šesti mutacemi

Tyr103Cys + Gly126Gln + Gly156Glu + Ala202Gln + Thr212Gly +
 Thr215Pro
 Asn 61Gln + Gly101Asp + Ile106Ala + Asn162Ser + Gly165Gln +
 Tyr205Pro
 Gly126Pro + Ala128His + Ser187Glu + Gly203Ser + Tyr208Asn +
 Leu216Ala
 Thr 65Ser + Gly126Gln + Gly203Asn + Thr215Gln + Leu216Ala +
 Gly218Asp
 Ile106Ala + Gly165Asp + Tyr166Thr + Thr207Pro + Asn211Gln +
 Leu216Thr
 Ser158Glu + Thr161Gly + Ala199Gly + Ala202Gln + Gly203Gln +
 Tyr205Asn
 Thr 58Asn + Leu 95Asn + Gly153Pro + Tyr205Ala + Pro209Glu +
 Thr210Pro
 Gly126Glu + Ala128Gly + Asn157Gln + Gly165Asn + Gly203Asn +
 Tyr205Pro
 Gly 64Ser + Asn 96Gln + Gly126Asn + Gly127Ser + Asn211Ser +
 Thr212Gly
 Gly126Asn + Ser158Asp + Gly203Pro + Tyr205Met + Thr215Gly +
 Thr219Gln
 Leu125Val + Gly156Asp + Tyr205Ser + Thr212Gln + Thr215Pro +
 Leu216His
 Gly105Asn + Gly126Ser + Ser160Glu + Thr161Asn + Tyr205Val +
 Gly218Asn
 Gly105Ser + Ala128Thr + Thr132Pro + Ser160Glu + Tyr213Asn +
 Thr215Pro

Asp 59Glu + Gly105Pro + Asn157Gln + Ala186Asn + Tyr213His +
 Leu216His
 Gly 99Gln + Gly126Gln + Asn154Asp + Gly159Ser + Tyr205Ala +
 Thr212Gly
 Thr 58Gln + Ser104Asp + Gly105Ser + Gly159Pro + Thr163Gly +
 Tyr205Pro
 Leu125Met + Ser131Glu + Phe188Gln + Gly201Ser + Ala202Gly +
 Thr210Gly
 Gly 60Asn + Gly 62Asn + Ser104Asp + Gly126Pro + Gly127Gln +
 Thr210Asn
 Gly101Gln + Asn157Ser + Tyr166Pro + Ala202Ser + Asn211Gln +
 Thr215Gly
 Ser 97Asp + Gly130Pro + Thr163Pro + Val204Thr + Tyr205Cys +
 Ala214Pro
 Tyr103Ala + Ala128His + Gly153Gln + Asn154Ser + Ser187Glu +
 Gly203Ser
 Ala128His + Tyr166Pro + Thr207Ser + Thr212Pro + Thr215Pro +
 Gly218Glu
 Asn157Gln + Ser187Asp + Phe188Ala + Gly203Pro + Tyr205Ser +
 Thr212Ser
 Val 94Pro + Tyr103Gly + Gly105Gln + Gly126Ser + Ala214Asp +
 Thr215Gly
 Leu 95Asn + Gly203Pro + Tyr205Met + Thr212Asn + Thr215Gln +
 Leu216His
 Leu 95His + Tyr166Cys + Ala202Gly + Thr207Gln + Pro209Gly +
 Leu216His
 Gly 62Ser + Asn 96Gln + Thr132Gln + Gly159Ser + Gly165Pro +
 Thr219Glu
 Thr132Gln + Asn157Ser + Tyr166Val + Ala199His + Tyr208Gly +
 Thr215Asp
 Gly127Ser + Gly165Ser + Gly203Glu + Tyr205Ile + Tyr208Pro +
 Thr215Ser
 Gly156Glu + Pro209Asn + Asn211Ser + Thr212Ser + Tyr213Ile +
 Leu216His
 Tyr103Gln + Gly126Gln + Ala128Gln + Gly156Pro + Tyr166Asn +
 Ala202Thr
 Thr 58Ser + Tyr103Gly + Leu125Gly + Thr161Ser + Asn162Gln +
 Tyr205Gly
 Gly 60Ser + Gly101Gln + Gly127Asp + Gly203Pro + Pro209Gly +
 Thr215Gln
 Gly105Gln + Leu125Asn + Ser187Glu + Pro200Gly + Ala214Ser +
 Leu216Thr
 Asn 61Glu + Leu 95Ile + Asn 96Ser + Tyr166Asn + Thr210Ser +
 Gly218Ser
 Gly 60Asn + Ser104Asp + Gly105Asn + Thr161Ser + Thr163Ser +
 Tyr205Ala
 Val 94Gly + Asn162Asp + Gly165Asn + Asn211Gln + Leu216Ile +

Gly218Ser
 Ser 97Glu + Tyr103Met + Gly153Pro + Pro200Ser + Gly203Ser +
 Leu216Met
 Thr 65Gln + Tyr103Leu + Ala128Asp + Ile164His + Tyr205Thr +
 Leu216Ser
 Gly127Glu + Phe188Gln + Gly203Gln + Pro209Asn + Leu216Met +
 Gly218Pro
 Gly 62Glu + Gly156Asn + Asn162Gln + Gly201Ser + Thr210Pro +
 Thr212Asn
 Gly 60Pro + Tyr103Asn + Gly127Asn + Thr161Gly + Thr215Asp +
 Gly218Gln
 Gly 60Asn + Gly159Gln + Ser160Glu + Thr163Pro + Ala186Gly +
 Pro209Gln
 Ala202Thr + Gly203Ser + Tyr205Ala + Pro209Glu + Thr210Gln +
 Thr215Gln
 Val 94Asn + Ile106Asp + Gly126Pro + Tyr205Cys + Thr215Ser +
 Leu216Cys
 Val 94Gln + Gly105Pro + Gly159Asp + Ala202Ser + Thr210Ser +
 Thr215Ser
 Asn 61Ser + Asn154Asp + Ala186Thr + Pro209Ser + Tyr213Ile +
 Ala214Gln
 Thr 58Pro + Gly127Ser + Gly159Ser + Ala186Glu + Thr215Pro +
 Thr219Asn
 Ala128Gly + Ser129Glu + Thr132Gln + Gly165Gln + Met198Thr +
 Thr219Gln
 Val 94Gln + Asn157Asp + Tyr166Cys + Tyr205Ser + Thr207Pro +
 Thr215Asn
 Asn 96Gln + Thr132Glu + Ile164Ser + Thr210Pro + Thr212Gln +
 Leu216Met
 Gly101Asn + Tyr103Ile + Gly159Pro + Asn162Ser + Ala202Gly +
 Thr210Gln
 Gly 60Asn + Val 94Gln + Ser 97Glu + Gly203Gln + Tyr205Pro +
 Leu216Met
 Tyr103Gln + Gly130Pro + Ser155Glu + Gly159Asn + Tyr205Pro +
 Thr212Ser
 Asn157Gln + Gly203Asp + Pro209Ser + Thr215Ser + Leu216Cys +
 Thr219Ser
 Gly101Pro + Ile106Val + Gly126Glu + Ala128His + Asn157Ser +
 Thr219Pro
 Gly 64Pro + Gly203Ser + Tyr205Pro + Pro209Asp + Thr210Asp +
 Ala214Gln
 Thr 65Gln + Gly203Pro + Pro209Gln + Thr212Pro + Gly218Glu +
 Thr219Asp
 Asn 61Ser + Ser104Asp + Gly105Asp + Asn162Gln + Ala186Ser +
 Phe188Ser
 Tyr103Asp + Ser104Asp + Gly153Ser + Asn162Ser + Ala202Gly +
 Tyr208Gln

Asn154Asp + Ser155Glu + Asn162Ser + Gly203Asn + Pro209Gly +
 Leu216Asn
 Ser 97Glu + Ser 98Glu + Asn157Gln + Ala202Asn + Tyr205Asn +
 Leu216Met
 Thr 65Gln + Gly 99Ser + Thr132Ser + Asn154Asp + Ser155Asp +
 Ser190Asp
 Asn 96Asp + Gly 99Asp + Gly165Pro + Gly203Asn + Thr215Gln +
 Leu216Thr
 Asp 59Glu + Asn 61Asp + Val 94Asn + Gly101Ser + Asn217Gln +
 Thr219Ser
 Gly101Asn + Ile106Gln + Gly130Gln + Gly159Asp + Thr161Asp +
 Phe188Ser
 Ser 98Glu + Gly 99Ser + Ser100Glu + Tyr103Ala + Gly203Ser +
 Asn217Gln
 Thr 65Gly + Val 94Met + Asn157Asp + Ser190Glu + Leu216Ser +
 Thr219Ser
 Gly130Asn + Ser160Glu + Asn162Glu + Ala186Asn + Gly203Pro +
 Tyr205Gln
 Asn 61Glu + Leu 95Pro + Ser 98Glu + Leu125Cys + Phe188Cys +
 Gly203Pro
 Ser129Asp + Ser131Asp + Gly203Pro + Tyr205Asn + Thr212Ser +
 Thr215Gln
 Gly101Asp + Tyr103Asp + Leu125Thr + Thr161Asn + Thr212Gly +
 Leu216Asn
 Gly105Pro + Ser129Glu + Thr132Asn + Gly165Glu + Ala202Asn +
 Asn211Gln
 Ala186Pro + Phe188Met + Ala202Glu + Gly203Ser + Tyr213Val +
 Leu216Glu
 Ile106His + Gly130Ser + Tyr205Ser + Thr210Gly + Asn211Asp +
 Tyr213Asp
 Thr 65Asn + Gly203Gln + Pro209Gln + Thr212Asp + Tyr213Glu +
 Thr215Asp
 Gly 62Asn + Asn 96Ser + Tyr103His + Asn162Glu + Ser190Asp +
 Ala214Asn
 Ile106Asn + Gly156Glu + Gly159Asn + Phe188Asp + Tyr208Gln +
 Gly218Asp
 Gly 60Pro + Gly 62Gln + Ala202Asp + Thr215Gly + Leu216Thr +
 Thr219Glu
 Gly153Asp + Gly156Pro + Ser187Glu + Phe188Asp + Gly203Gln +
 Ala214His
 Ala186Glu + Ala202Glu + Tyr205Ala + Tyr213Val + Thr215Asp +
 Asn217Glu
 Asp 59Glu + Asn157Gln + Ala186Thr + Gly203Gln + Pro209Glu +
 Thr212Asp
 Asp 59Glu + Asn 96Glu + Gly 99Glu + Gly101Glu + Tyr103His +
 Tyr205Ser
 Gly159Ser + Ser160Glu + Thr163Glu + Ile164His + Ala186Ser +

Tyr205Ser
 Thr 58Asp + Gly 62Asp + Thr132Ser + Asn154Gln + Gly203Pro +
 Tyr205His
 Asn154Ser + Ser158Asp + Ser190Glu + Thr212Gly + Thr215Gln +
 Gly218Pro
 Thr 58Asp + Asn 96Ser + Ser 97Asp + Ile106Pro + Thr132Gly +
 Thr212Pro
 Ser155Asp + Ser160Asp + Asn162Glu + Phe188Gly + Thr210Gly +
 Thr212Ser
 Asp 59Glu + Gly 99Asp + Ser100Asp + Tyr103Ile + Ile164Thr +
 Thr215Ser
 Gly127Gln + Ser187Glu + Gly203Gln + Thr212Gln + Thr215Asn +
 Gly218Glu
 Gly 60Glu + Ser 97Glu + Gly 99Asn + Tyr166Asn + Thr210Glu +
 Ala214His
 Leu 95Ser + Tyr103Met + Leu125Glu + Gly165Glu + Ser190Glu +
 Gly218Pro
 Asn 96Asp + Ser 97Glu + Ser100Asp + Ser104Glu + Thr132Asn +
 Leu216His
 Leu 95Ile + Ser104Glu + Ala128Glu + Ser129Glu + Ser131Asp +
 Asn157Gln
 Asp 59Glu + Asn 61Asp + Ser100Glu + Gly203Asn + Tyr205Ile +
 Thr212Gln
 Thr 58Asn + Thr132Ser + Asn157Ser + Thr163Glu + Phe188Glu +
 Tyr205Pro
 Ser129Glu + Asn154Glu + Gly156Asn + Asn162Ser + Gly165Asp +
 Leu216Cys
 Gly 60Glu + Gly153Asn + Gly159Ser + Tyr205Asp + Ala214Asp +
 Thr215Glu
 Val 94Glu + Ser102Asp + Gly105Asp + Ala128Asp + Thr215Gly +
 Leu216Gly
 Gly126Asp + Gly156Glu + Ile164Met + Phe188Leu + Ser190Glu +
 Tyr205Ala
 Gly 62Gln + Ser155Asp + Ser190Asp + Leu216Glu + Asn217Ser +
 Thr219Glu
 Val 94Cys + Gly203Asp + Val204Asn + Tyr205Ile + Thr212Glu +
 Thr215Asp
 Asn 61Ser + Val 94Gln + Leu 95Gln + Gly203Asp + Thr212Glu +
 Thr215Asp
 Asn 61Gln + Gly 99Gln + Gly153Gln + Asn154Glu + Ser158Asp +
 Ser187Glu
 Gly 99Glu + Gly101Gln + Gly126Asp + Phe188Met + Tyr205Ser +
 Thr212Pro
 Gly101Asn + Tyr205Gly + Thr212Asp + Tyr213Met + Thr215Asp +
 Leu216Ile
 Gly130Pro + Asn154Glu + Ser160Glu + Ser187Asp + Ser190Glu +
 Tyr205Leu

Leu125Pro + Asn154Glu + Thr161Ser + Ala202Glu + Gly203Gln +
 Leu216Glu
 Gly101Asp + Ile106Ala + Gly153Asp + Ser190Asp + Leu216Asn +
 Thr219Asp
 Gly 60Gln + Tyr103Gly + Tyr205Leu + Thr212Glu + Thr215Glu +
 Asn217Asp
 Gly 62Gln + Asn154Asp + Ser155Asp + Ser160Asp + Gly165Glu +
 Tyr205Met
 Gly 62Glu + Asn154Gln + Tyr205Ala + Tyr213Met + Thr215Asp +
 Leu216Gln
 Asn154Ser + Asn157Asp + Ala202Asp + Gly203Glu + Tyr205Asp +
 Thr219Gly
 Leu 95Gln + Gly126Glu + Asn154Ser + Gly159Asn + Ser190Asp +
 Gly218Asp
 Asn 61Ser + Thr 65Asp + Thr132Asn + Gly203Asp + Tyr205Asp +
 Thr215Asn
 Asn 61Glu + Leu 95Asp + Ser 97Glu + Thr132Asp + Thr161Pro +
 Thr163Ser
 Gly126Ser + Ser131Glu + Gly203Glu + Tyr205Ala + Leu216Asp +
 Gly218Glu
 Gly 60Glu + Ser100Asp + Gly101Asp + Ile106His + Gly130Gln +
 Ala214His
 Gly 62Pro + Gly101Asp + Ser102Glu + Gly126Glu + Ser190Glu +
 Thr215Asn
 Asn 61Asp + Gly 99Asp + Ser100Glu + Thr161Glu + Pro209Gln +
 Ala214Asn
 Thr 58Gln + Asp 59Glu + Leu 95Gly + Gly203Pro + Asn211Glu +
 Leu216Gln
 Asn 96Gln + Gly156Asp + Gly165Glu + Tyr205Asn + Thr215Asn +
 Gly218Asn
 Gly 60Pro + Ser102Glu + Tyr103Glu + Thr163Glu + Tyr166Asp +
 Gly203Ser
 Gly127Gln + Gly153Gln + Asn157Glu + Ser160Glu + Thr163Glu +
 Asn217Glu
 Asn 61Gln + Ser102Asp + Gly126Asp + Ser155Glu + Ser190Asp +
 Ala202Ser
 Leu125Pro + Gly156Asp + Phe188Glu + Tyr205Cys + Thr212Gly +
 Leu216Asp
 Thr 58Gly + Asn 61Glu + Gly126Ser + Thr212Pro + Leu216Asp +
 Gly218Glu
 Val 94Ser + Gly156Asp + Thr161Ser + Thr212Gly + Thr215Asp +
 Leu216Glu
 Val 94Gly + Gly101Glu + Gly159Asp + Ser160Asp + Ala186Pro +
 Leu216Pro
 Asn 61Asp + Gly 62Glu + Leu125Gln + Asn154Asp + Gly159Asn +
 Thr212Gln
 Asn 96Gln + Gly101Asp + Ser102Glu + Gly159Glu + Ile164Cys +

Asn217Gln
 Thr 58Asp + Asp 59Glu + Ser190Glu + Gly203Gln + Tyr205Cys +
 Pro209Ser
 Gly 62Pro + Gly105Glu + Ile106Glu + Asn154Asp + Leu216Gln +
 Thr219Asn
 Val 94Ser + Ala128Asn + Ala202Glu + Gly203Asp + Tyr205Cys +
 Thr212Asp
 Asn 61Glu + Tyr103Glu + Ser104Glu + Gly203Asn + Thr212Asn +
 Thr215Pro
 Thr 65Ser + Ser 97Asp + Ser 98Glu + Ser104Glu + Thr163Gln +
 Gly203Pro
 Gly126Asp + Ala128Pro + Gly156Asp + Ser160Glu + Thr161Asp +
 Gly203Asn
 Thr 65Gly + Ser100Glu + Gly101Asn + Leu125Glu + Ser129Glu +
 Thr215Pro
 Asn 61Glu + Gly159Ser + Ala186Gly + Pro209Asp + Asn211Gln +
 Thr215Glu
 Val 94Ser + Ser100Glu + Gly101Gln + Gly126Asp + Ser131Asp +
 Gly203Ser
 Asn 61Asp + Thr 65Gln + Ser 97Asp + Gly203Glu + Tyr205Ala +
 Leu216Val
 Gly156Ser + Ser158Glu + Ala186Ser + Tyr205Asp + Thr212Asp +
 Thr215Asp
 Asp 59Glu + Gly 60Glu + Tyr205Ala + Tyr213Glu + Thr215Glu +
 Leu216Cys
 Thr132Ser + Thr163Asp + Ser190Glu + Tyr205Gly + Pro209Asp +
 Thr215Asn
 Gly 62Glu + Asn 96Glu + Ser 98Glu + Ser155Asp + Tyr166Ala +
 Leu216Val
 Ser160Asp + Tyr205Ala + Thr210Glu + Thr212Asp + Leu216Ser +
 Gly218Gln
 Thr 65Pro + Leu 95Glu + Gly 99Glu + Ile106His + Leu125Gly +
 Ser131Glu
 Gly 60Glu + Thr 65Gly + Gly 99Ser + Gly203Glu + Tyr213Gln +
 Thr215Glu
 Gly 62Asp + Asn 96Gln + Gly101Glu + Leu125Cys + Gly127Ser +
 Pro209Asp
 Ser 98Asp + Ser100Asp + Ala202Gln + Thr210Glu + Thr212Gly +
 Thr215Asn
 Ser 98Glu + Ser100Asp + Ala128Gln + Gly130Gln + Thr210Gln +
 Asn217Asp
 Leu 95Pro + Gly130Asn + Ser155Glu + Phe188Glu + Tyr205Asn +
 Thr215Glu
 Asp 59Glu + Val 94Glu + Ser 98Asp + Ser104Glu + Gly126Ser +
 Tyr213Gly
 Ser100Asp + Ser102Asp + Gly127Asn + Tyr205Asp + Thr215Asp +
 Leu216His

Gly127Asp + Ala186Gly + Ser190Glu + Tyr205Val + Thr212Gln +
 Leu216Thr
 Leu 95Glu + Ser 97Glu + Ser102Glu + Gly159Asp + Tyr205Leu +
 Leu216Ala
 Gly 60Glu + Asn 61Glu + Leu125Asp + Gly165Glu + Phe188His +
 Gly203Asn
 Ser102Glu + Ser104Asp + Ala202Thr + Gly203Ser + Thr212Glu +
 Ala214Glu
 Gly 62Glu + Leu 95Glu + Ile106Leu + Tyr166Ile + Gly203Ser + Thr212Glu
 Asn154Ser + Ala202Asn + Gly203Asp + Tyr205Glu + Thr210Glu +
 Leu216Asn
 Asn 61Glu + Ser 98Asp + Gly 99Ser + Gly101Glu + Asn154Asp +
 Gly203Gln
 Ser160Asp + Asn162Asp + Ala202Glu + Tyr208Thr + Asn211Ser +
 Thr215Gln
 Gly101Asp + Ser160Asp + Asn162Glu + Thr163Ser + Tyr205Asn +
 Thr212Gln
 Val 94Asn + Ser160Glu + Asn162Glu + Asn211Gln + Thr212Asp +
 Thr215Pro
 Thr 58Asn + Ser 97Glu + Ser155Asp + Asn157Asp + Thr212Ser +
 Leu216Cys
 Ser104Glu + Leu125Thr + Ala186Thr + Tyr205Glu + Pro209Asn +
 Leu216Asp
 Asp 59Glu + Gly 64Gln + Ser 97Asp + Ser100Asp + Ser160Asp +
 Tyr213Val
 Gly101Pro + Gly130Asp + Asn154Ser + Thr215Glu + Leu216His +
 Asn217Glu
 Ala186Asp + Gly203Asn + Tyr205Cys + Thr212Asp + Ala214Asp +
 Thr215Ser
 Gly 99Asp + Ile106Gly + Ala128Asn + Asn154Gln + Thr212Asp +
 Ala214Glu
 Thr 65Gln + Asn 96Ser + Ser100Asp + Gly126Pro + Ala202Asp +
 Leu216Asp
 Thr 65Ser + Ser129Asp + Gly153Asn + Tyr205Leu + Tyr213Asp +
 Thr215Asp
 Asn 61Ser + Ser104Asp + Ile106Glu + Ala128Asp + Thr163Asp +
 Thr212Gln
 Gly105Glu + Ser131Asp + Gly156Asn + Tyr205Ala + Thr215Pro +
 Leu216Pro
 Gly 62Asp + Ser100Asp + Ala128Asn + Tyr166Ala + Gly203Asp +
 Leu216Asp
 Gly 60Asn + Asn 61Glu + Gly 62Asp + Ser187Glu + Ala202Glu +
 Tyr205Ser
 Ser 97Glu + Ser100Asp + Leu125Asp + Gly203Pro + Thr207Gln +
 Thr215Asp
 Asn 96Ser + Ser 98Asp + Ser102Glu + Tyr205Gln + Thr212Gln +
 Thr215Gly

Gly 64Ser + Ser 98Glu + Ser100Glu + Ser155Asp + Ser187Asp +
 Ala199Gln
 Ser104Asp + Leu125His + Ser129Asp + Ser131Asp + Ala202Glu +
 Gly218Asn
 Ser155Glu + Thr163Glu + Ala202Glu + Tyr205Glu + Thr207Gly +
 Gly218Ser
 Asn 61Ser + Thr132Gln + Ser155Glu + Gly159Asp + Thr212Pro +
 Thr215Gln
 Ser100Glu + Gly127Glu + Gly130Asn + Gly203Asp + Thr215Asp +
 Leu216Thr
 Asn162Asp + Phe188His + Ser190Asp + Pro209Glu + Thr212Pro +
 Leu216Pro
 Ser129Glu + Gly130Asp + Gly153Asn + Asn162Ser + Asn211Glu +
 Ala214Glu
 Gly 60Asp + Thr 65Asn + Ser 98Asp + Gly159Asn + Leu216Asp +
 Gly218Glu
 Gly 62Pro + Ser131Glu + Gly165Glu + Tyr205Ser + Leu216Thr +
 Thr219Asp
 Gly 62Glu + Asn 96Asp + Ser100Asp + Thr132Glu + Thr215Pro +
 Gly218Pro
 Thr 58Asn + Gly105Gln + Ser187Asp + Ser190Glu + Thr212Glu +
 Leu216Pro
 Gly127Glu + Ser129Glu + Gly153Ser + Asn154Glu + Thr212Gly +
 Thr215Glu
 Thr 65Pro + Ser102Asp + Ser104Glu + Gly126Asp + Asn162Ser +
 Ala202Asp
 Thr 58Asn + Gly 64Pro + Thr 65Glu + Val 94Asp + Tyr205Asp +
 Thr212Asp
 Ser102Glu + Ser104Asp + Gly203Pro + Thr207Pro + Thr212Asp +
 Thr215Asp
 Gly 62Asp + Ser104Glu + Gly159Gln + Thr210Asp + Thr212Pro +
 Leu216Pro
 Gly105Gln + Gly153Ser + Gly156Asp + Ala186Glu + Ala214Glu +
 Thr215Pro
 Thr 58Gln + Leu 95Pro + Ser155Glu + Gly165Glu + Gly203Pro +
 Leu216Glu
 Gly 99Glu + Tyr103Pro + Asn154Glu + Ser158Glu + Ser187Glu +
 Tyr205Pro
 Asn 96Asp + Ser 97Asp + Leu125Val + Tyr166Asp + Ser190Glu +
 Leu216Cys
 Leu 95Thr + Asn154Asp + Ser187Asp + Phe188Asn + Thr212Asp +
 Thr215Gly
 Ser131Glu + Asn154Glu + Ser187Glu + Tyr205Gln + Tyr213Val +
 Asn217Gln
 Gly 62Asp + Ser129Glu + Gly203Asp + Tyr213Leu + Thr215Asp +
 Leu216Val
 Gly101Asp + Ala128Asp + Ser155Asp + Ser187Asp + Thr207Gly +

Thr212Gln
 Ser131Asp + Asn162Ser + Gly203Asp + Thr212Ser + Thr215Asn +
 Gly218Glu
 Gly101Gln + Gly130Pro + Gly159Glu + Ser190Glu + Asn211Glu +
 Thr212Glu
 Tyr103Asn + Ile106Asp + Tyr166Ala + Ala186Glu + Leu216Pro +
 Thr219Glu
 Asn 96Glu + Ile106Glu + Ala128Ser + Ser158Asp + Ser160Asp +
 Ala214Asn
 Thr 58Asp + Val 94His + Ser155Glu + Ser158Asp + Gly159Asn +
 Tyr213Pro
 Asp 59Glu + Val 94Pro + Asn 96Asp + Tyr103Pro + Gly159Glu +
 Leu216Val
 Ser 97Asp + Asn154Glu + Asn157Ser + Thr163Glu + Ala202Ser +
 Asn217Glu
 Leu 95Gly + Gly127Asp + Ser131Glu + Asn154Ser + Thr161Asn +
 Asn162Asp
 Gly 60Asp + Leu125Gly + Gly126Ser + Gly156Gln + Thr212Asp +
 Thr215Glu
 Ser100Glu + Ala128Glu + Gly165Pro + Phe188Tyr + Gly203Ser +
 Tyr205Gly
 Leu 95Gly + Asn157Asp + Asn162Ser + Gly165Glu + Pro209Gly +
 Thr210Gly
 Ser104Glu + Ser131Glu + Thr132Gly + Gly156Glu + Phe188Val +
 Leu216Ser
 Gly 99Glu + Ser100Asp + Ala128Glu + Pro209Gly + Thr212Asn +
 Ala214Glu
 Thr 58Asn + Asn 96Glu + Ser102Asp + Tyr103Met + Ser155Asp +
 Gly156Gln
 Leu 95His + Gly126Glu + Gly165Gln + Ser190Glu + Tyr213Asp +
 Thr215Asp
 Gly105Glu + Leu125Cys + Ser129Glu + Gly165Glu + Thr212Ser +
 Thr219Glu
 Ser 98Asp + Ser102Asp + Gly105Asp + Phe188Leu + Tyr205Glu +
 Thr212Pro
 Leu 95Val + Gly 99Asp + Tyr103Val + Gly105Asp + Tyr205Asp +
 Thr215Asp
 Gly159Glu + Gly165Asp + Thr215Ser + Leu216Cys + Asn217Glu +
 Thr219Asp
 Tyr103Ile + Ser129Asp + Gly159Asp + Phe188Glu + Ser190Asp +
 Ala202Gly
 Asp 59Glu + Asn 96Asp + Gly105Glu + Asn162Asp + Thr163Gln +
 Thr212Gln
 Gly 99Pro + Gly101Glu + Ser104Glu + Gly153Glu + Asn162Asp +
 Thr215Gln

Asn 61Glu + Gly126Asp + Gly159Gln + Asn162Glu + Ser190Asp +
 Thr215Gly
 Gly 99Asp + Ser158Asp + Asn162Asp + Thr163Asn + Ser187Glu +
 Ala199Gly
 Asn154Glu + Ser155Gln + Gly156Gln + Thr210Asp + Leu216Asp +
 Gly218Pro
 Gly126Asn + Ser129Asp + Asn162Glu + Ala186Ser + Ala202Glu +
 Asn217Asp
 Ser100Asp + Gly101Asp + Ala128Thr + Asn154Gln + Phe188Asp +
 Leu216Glu
 Asn 61Ser + Ile106Ser + Ser158Glu + Ser190Asp + Tyr205Asp +
 Thr219Pro
 Thr 58Ser + Val 94Ala + Ser 98Glu + Ser158Glu + Ser190Glu +
 Tyr205Pro
 Ser100Glu + Gly127Glu + Asn154Glu + Gly203Glu + Tyr205Ala +
 Tyr213Thr
 Gly101Glu + Leu125Gly + Ser155Asp + Tyr205Val + Leu216Pro +
 Thr219Asp
 Ser 97Asp + Asn157Gln + Gly165Ser + Tyr205Ser + Leu216Asp +
 Thr219Asp
 Ser 97Glu + Ser 98Asp + Gly105Glu + Gly165Gln + Ser190Glu +
 Thr215Ser
 Gly 60Gln + Thr 65Gln + Val 94Asp + Leu125Glu + Ser131Asp +
 Ala202Gly
 Tyr166Glu + Ser187Asp + Ser190Glu + Gly203Pro + Tyr205Gly +
 Leu216Asp
 Thr 58Pro + Val 94Glu + Ser 97Asp + Gly165Glu + Tyr205Ser +
 Tyr213His
 Gly 62Asp + Val 94Ala + Ser129Glu + Gly203Gln + Tyr205Val +
 Thr212Glu
 Tyr103Asn + Gly130Glu + Ser131Asp + Ser155Glu + Phe188Met +
 Thr212Asp
 Ser155Asp + Gly203Asn + Pro209Asp + Thr212Asp + Thr215Ser +
 Asn217Glu
 Asn 96Glu + Ser160Glu + Asn162Ser + Asn211Gln + Ala214Glu +
 Thr215Asp
 Asn 96Glu + Ser158Asp + Gly159Asp + Thr163Asn + Thr210Pro +
 Leu216Glu
 Thr 58Asn + Ser129Asp + Gly130Glu + Gly156Glu + Thr161Ser +
 Tyr205Asp
 Gly153Gln + Ser158Asp + Ala202Asp + Asn211Glu + Thr212Asp +
 Leu216His
 Ser104Glu + Leu125Cys + Gly156Pro + Ala202Glu + Gly203Asp +
 Pro209Glu
 Thr 65Asp + Ser100Glu + Gly105Asp + Gly127Ser + Gly203Ser +
 Tyr208Met

Ser 97Asp + Ser 98Asp + Ser158Asp + Thr212Gln + Thr215Pro +
 Leu216Glu
 Gly 62Gln + Ser 97Glu + Ser 98Asp + Gly126Glu + Gly130Pro +
 Thr212Glu
 Gly 60Asp + Asn157Glu + Tyr205Glu + Tyr213Thr + Thr215Asp +
 Leu216Ile
 Gly 62Glu + Ser102Asp + Gly127Glu + Ser155Asp + Tyr213Pro +
 Ala214Gln
 Thr 58Pro + Asn 96Asp + Gly127Glu + Ser155Glu + Asn162Ser +
 Thr212Ser
 Gly 62Gln + Ser100Glu + Gly130Glu + Asn154Gln + Gly203Glu +
 Asn217Glu
 Asp 59Glu + Gly 62Pro + Phe188Glu + Ala202Ser + Tyr205Glu +
 Pro209Asp
 Asn 61Glu + Ser 97Glu + Ala128His + Asn162Gln + Tyr166Glu +
 Tyr205Asp
 Ile106Pro + Gly126Pro + Gly153Glu + Ser158Glu + Gly203Glu +
 Thr215Glu
 Ser102Glu + Tyr103Pro + Gly105Ser + Gly130Glu + Ser158Glu +
 Ala199Pro
 Asp 59Glu + Asn 61Ser + Ser158Asp + Thr161Asn + Ser190Glu +
 Asn211Asp
 Asn 61Gln + Ser104Asp + Gly127Glu + Asn157Glu + Asn162Glu +
 Tyr205Ala
 Val 94Asp + Gly105Glu + Gly165Asp + Ala186Pro + Ala202Asp +
 Gly203Gln
 Asn 61Glu + Val 94Gln + Ser102Asp + Leu125Asp + Gly159Gln +
 Gly165Ser
 Ile106Asp + Ser131Glu + Asn162Glu + Ala202Ser + Thr212Ser +
 Thr215Asn
 Ile106Asp + Ser131Asp + Gly159Asp + Gly203Pro + Leu216Ala +
 Thr219Gln
 Asn154Gln + Gly159Asp + Ser190Asp + Ala214Glu + Leu216Pro +
 Gly218Asp
 Asn 61Asp + Ser158Asp + Gly203Asp + Thr212Gln + Ala214Gly +
 Thr215Glu
 Gly 62Asp + Thr 65Glu + Leu 95Met + Ser104Asp + Thr132Gln +
 Asn162Asp
 Asn 96Asp + Ser 98Asp + Gly127Asn + Ser129Asp + Tyr205Asn +
 Thr215Asp
 Ser 97Asp + Gly126Pro + Thr161Ser + Ala186Glu + Phe188Glu +
 Thr212Glu
 Gly 60Asn + Ser 98Glu + Gly159Asn + Gly203Glu + Thr212Asp +
 Asn217Glu

Ser131Asp + Ser190Asp + Gly203Asp + Tyr205His + Thr215Asp +
 Leu216Gln
 Asn 61Glu + Gly105Gln + Ser131Asp + Met198Gly + Pro209Gly +
 Thr210Glu
 Thr132Pro + Gly153Asp + Asn162Glu + Gly203Asn + Pro209Gln +
 Leu216Glu
 Ser100Glu + Gly105Pro + Asn157Asp + Gly203Glu + Asn211Ser +
 Leu216Glu
 Thr 58Asn + Ser 98Glu + Gly156Glu + Gly203Asp + Ala214Gln +
 Leu216Asp
 Asp 59Glu + Gly 99Gln + Ser100Asp + Gly101Pro + Ser102Glu +
 Gly203Glu
 Ser 98Asp + Gly126Gln + Thr161Asn + Ala202Asn + Thr212Glu +
 Thr215Glu
 Ser160Asp + Thr161Asn + Thr212Glu + Thr215Glu + Leu216Val +
 Thr219Ser
 Ser 98Glu + Ser100Asp + Ser160Asp + Phe188Asp + Val204Pro +
 Asn211Gln
 Leu 95Gly + Ser 98Glu + Ser100Glu + Gly101Asn + Gly203Asp +
 Thr210Glu
 Asn 96Glu + Ser100Asp + Asn157Asp + Thr163Pro + Ala202Pro +
 Thr212Glu
 Asp 59Glu + Gly 99Asp + Ser104Glu + Gly127Glu + Gly203Asn +
 Tyr205Gly
 Gly 62Glu + Thr132Gln + Gly156Glu + Thr163Asp + Ala186Pro +
 Ala202Asp
 Ser 98Asp + Ser158Glu + Ser160Asp + Phe188Ile + Pro209Asn +
 Gly218Glu
 Thr 58Asn + Gly 62Glu + Gly 64Asn + Asn157Glu + Ser190Glu +
 Gly203Glu
 Asn 61Asp + Gly 99Pro + Ser104Asp + Gly203Asp + Tyr205Asp +
 Thr212Pro
 Gly 60Asp + Ile106Pro + Gly127Glu + Ala202Asp + Leu216Ile +
 Gly218Asp
 Asn 61Asp + Ser129Glu + Ser131Asp + Thr161Asn + Ala214Gln +
 Thr215Glu
 Asn 61Asp + Ser 98Asp + Ile106Ser + Ser131Asp + Ser160Glu +
 Ile164His
 Ser100Glu + Ser160Glu + Tyr205Asp + Thr210Pro + Thr212Ser +
 Leu216Glu
 Leu 95Pro + Gly105Asp + Thr161Glu + Tyr205Glu + Leu216Asp +
 Thr219Gly
 Ser 98Asp + Ser102Glu + Leu125Glu + Ala128Pro + Tyr213Gly +
 Leu216Asp
 Leu 95Val + Ser155Glu + Tyr166Ala + Ala186Glu + Thr210Asp +
 Leu216Met

Thr 58Asn + Gly 99Glu + Gly105Glu + Gly127Glu + Ser190Asp +
 Tyr205Leu
 Asp 59Glu + Gly 99Glu + Leu125Ser + Thr212Glu + Leu216Asp +
 Gly218Ser
 Thr 58Gln + Gly130Glu + Thr132Glu + Gly203Asn + Thr212Glu +
 Asn217Asp
 Ser 97Glu + Gly127Gln + Ser129Asp + Gly156Asp + Ser158Glu +
 Asn211Ser
 Ser102Glu + Gly126Glu + Gly153Ser + Ser190Glu + Ala202Thr +
 Asn211Asp
 Tyr103Glu + Leu125His + Ser131Glu + Gly203Asp + Asn211Asp +
 Thr215Ser
 Ser129Asp + Gly130Gln + Gly165Asp + Gly203Asp + Thr212Glu +
 Leu216Val
 Gly127Asn + Ser131Asp + Gly159Glu + Tyr205Gln + Thr212Asp +
 Ala214Glu
 Ser 97Glu + Ile106Glu + Tyr166Gly + Ala202Asp + Thr215Ser +
 Leu216Asp
 Leu 95Glu + Leu125His + Gly126Asp + Tyr205Gln + Thr215Asp +
 Thr219Asn
 Asp 59Glu + Ser 97Glu + Ala128Asn + Thr132Glu + Asn157Asp +
 Tyr205Gly
 Ser 98Asp + Ser102Asp + Ala128His + Ser187Glu + Thr215Pro +
 Gly218Asp
 Thr 58Pro + Gly130Ser + Gly156Asp + Ser160Asp + Thr212Ser +
 Thr215Glu
 Thr 58Ser + Gly 60Glu + Thr 65Asp + Ser100Glu + Gly159Glu +
 Leu216His
 Ser 97Glu + Ser100Glu + Asn154Glu + Gly203Pro + Thr212Asn +
 Thr215Glu
 Ser 97Asp + Ser100Asp + Ile106Val + Ser155Asp + Gly203Pro +
 Thr215Asp
 Ser 97Glu + Asn157Glu + Ser160Asp + Thr210Gln + Thr212Asn +
 Asn217Asp
 Asp 59Glu + Leu 95Cys + Ala128Asn + Thr132Gly + Gly153Asp +
 Ser187Asp
 Thr 65Asp + Leu125Asp + Ser190Glu + Gly203Asn + Asn211Asp +
 Thr219Ser
 Asp 59Glu + Asn 96Asp + Leu125Cys + Thr215Asp + Leu216Ile +
 Thr219Asp
 Ser 98Glu + Gly105Asp + Leu125His + Asn162Asp + Ser190Glu +
 Ala202Ser
 Gly 60Ser + Thr 65Glu + Ser158Glu + Thr163Gly + Thr215Pro +
 Leu216Asp
 Val 94Glu + Asn 96Ser + Gly101Pro + Ser102Asp + Ser155Glu +
 Thr212Asp

Ser100Glu + Gly127Asn + Ser129Asp + Thr132Glu + Asn162Glu +
 Leu216Ala
 Ser 98Glu + Ser102Asp + Ala202His + Thr212Pro + Thr215Asp +
 Gly218Asp
 Asn 61Asp + Asn 96Asp + Gly165Glu + Tyr166Ser + Gly203Asp +
 Asn211Gln
 Asn 61Asp + Asn 96Glu + Gly127Ser + Gly130Asp + Gly203Glu +
 Thr212Pro
 Ser 97Glu + Gly101Asp + Ser129Glu + Ser158Glu + Thr161Ser +
 Ala214Gln
 Gly 62Glu + Ser 97Asp + Ser129Asp + Ala199Pro + Leu216Gln +
 Gly218Asp
 Ser129Glu + Asn157Gln + Ser187Asp + Ser190Glu + Gly203Asn +
 Tyr205Asp
 Gly156Asn + Asn162Gln + Ser187Glu + Gly203Glu + Thr215Gln +
 Thr219Gly
 Ala128Ser + Ser187Glu + Gly203Glu + Tyr205Leu + Thr210Ser +
 Leu216Thr
 Thr 58Gly + Thr 65Asp + Ser100Glu + Gly105Glu + Ala128Asp +
 Leu216Thr
 Asp 59Glu + Thr 65Gly + Gly156Asp + Tyr205Glu + Leu216Cys +
 Asn217Asp
 Thr 58Pro + Asn 96Asp + Ser160Asp + Ser190Asp + Ala202Asn +
 Thr212Asn
 Ser160Glu + Ser190Asp + Tyr205Asp + Thr207Pro + Thr212Gln +
 Leu216Met
 Asn 61Asp + Leu 95Glu + Tyr166Asn + Tyr205Glu + Asn211Glu +
 Leu216Asn
 Ser 98Glu + Ser158Glu + Thr163Glu + Tyr166Leu + Gly203Glu +
 Tyr205Thr
 Asp 59Glu + Ser104Glu + Ser158Asp + Thr163Glu + Phe188His +
 Thr212Pro
 Ser158Asp + Thr163Glu + Ala202Asp + Tyr205Cys + Thr212Asp +
 Leu216Pro
 Tyr166Glu + Ser190Glu + Met198Ser + Gly203Asn + Asn211Asp +
 Tyr213Pro
 Asn 61Ser + Gly 64Ser + Thr 65Asp + Ser129Glu + Tyr205Glu +
 Tyr213Gly
 Ala128Pro + Thr132Glu + Gly153Ser + Asn154Asp + Gly165Asp +
 Gly203Glu
 Asp 59Glu + Thr132Glu + Thr163Pro + Tyr166Ile + Thr210Asp +
 Leu216Asp
 Thr 58Asp + Asn 96Gln + Ser104Asp + Gly126Gln + Gly203Asp +
 Pro209Glu
 Gly 64Asn + Thr 65Glu + Gly126Glu + Tyr166Ala + Phe188Tyr +
 Thr215Glu

Asp 59Glu + Asn 96Asp + Gly105Asn + Gly127Asp + Ser158Glu +
 Thr215Ser
 Ser104Asp + Ser131Asp + Gly159Glu + Phe188Asp + Thr210Gly +
 Thr212Gln
 Val 94Met + Ser104Asp + Gly126Ser + Ser131Glu + Thr210Glu +
 Thr215Asp
 Thr 58Asp + Ser 97Asp + Gly105Asp + Ser187Glu + Met198Thr +
 Tyr205Val
 Val 94Asp + Gly 99Asp + Gly126Asn + Thr163Glu + Gly203Glu +
 Leu216Cys
 Thr 58Glu + Gly 62Glu + Gly105Glu + Gly156Glu + Phe188Thr +
 Thr212Gly
 Thr 58Gln + Gly159Asp + Ser190Glu + Gly203Asp + Tyr205Ile +
 Gly218Ser
 Thr 58Pro + Ser131Glu + Tyr166Thr + Tyr205Asp + Thr215Ser +
 Gly218Asp
 Gly 60Asp + Thr161Asp + Gly165Glu + Pro209Gln + Thr215Gly +
 Thr219Gly
 Asp 59Glu + Ser102Asp + Thr161Asp + Asn162Gln + Ser190Glu +
 Ala202Ser
 Leu 95Cys + Ser100Glu + Ser104Glu + Phe188Cys + Tyr205Met +
 Leu216Asp
 Ser100Asp + Ser104Asp + Gly105Asn + Tyr205Cys + Tyr208Asn +
 Pro209Glu
 Gly 64Ser + Thr 65Gln + Ser100Glu + Ser104Glu + Ser160Asp +
 Thr207Asn
 Thr 65Gly + Gly 99Asp + Ala128Glu + Ser155Glu + Gly203Gln +
 Thr215Asp
 Gly 99Asp + Ala128Asp + Ser155Asp + Ala202Glu + Thr210Asn +
 Leu216Val
 Thr 58Asp + Ser 97Asp + Thr132Asp + Thr215Gln + Leu216Asn +
 Gly218Glu
 Thr 58Asp + Ser 97Glu + Gly127Asp + Tyr166Ala + Ala186Ser +
 Asn217Glu
 Thr 65Asp + Thr132Glu + Asn154Asp + Thr212Glu + Leu216Gly +
 Asn217Ser
 Gly 99Gln + Ser131Glu + Thr161Asn + Tyr205Thr + Pro209Asp +
 Thr215Glu
 Tyr103His + Ser131Glu + Gly156Asp + Gly159Glu + Thr212Glu +
 Leu216Met
 Thr 58Gln + Ser 98Asp + Ser102Glu + Ala202His + Thr212Pro +
 Thr215Asp

Gly127Glu + Asn162Glu + Phe188Met + Ala202Gly + Gly203Ser +
Gly218Asn

Čistící prostředky

Podle jiného provedení předloženého vynálezu se účinné množství jedné nebo více enzymových variant zahrne do prostředků, které jsou užitečné pro čištění různých povrchů, které potřebují odstranit proteinové skvrny. Mezi tyto čistící prostředky patří detergentní prostředky pro čištění tvrdých povrchů neomezené formou (např. kapalné nebo granulované), detergentní prostředky pro čištění látek neomezené formou (např. granulované, kapalné nebo ve formě kostek), prostředky pro mytí nádobí (neomezené formou), orální čistící prostředky neomezené formou (např. zubní prášek, zubní pasty a ústní vody), čistící prostředky zubních protéz neomezené formou (např. kapalné, tablety) a čistící prostředky pro kontaktní čočky neomezené formou (např. kapalné, tablety).

Čistící prostředky vedle shora popsaných variant subtilisu Carlsberg obsahují také jeden nebo více materiálů čistícího prostředku, které jsou slučitelné s proteasovým enzymem. Pojem "materiál čistícího prostředku" tak, jak je zde používán, znamená jakoukoliv kapalinu, pevnou látku nebo plynný materiál, které jsou vybrány pro příslušný typ žádaného čistícího prostředku a formu produktu (např. kapalina, granule, kostka, sprej, tyčka, pasta, gel), při čemž tyto materiály jsou také slučitelné s variantou subtilisnu Carlsberg používanou v prostředku. Specifický výběr materiálů čistícího prostředku se snadno provede podle toho, jaký povrch materiálu má být vyčištěn, podle žádané formy prostředku, který se používá pro dané podmínky čištění (např. pro použití jako detergent při praní). Pojem "slučitelný" tak, jak se zde používá, znamená materiály čistícího prostředku, které nesnižují proteolytickou aktivitu varianty subtilisnu Carlsberg natolik, že tato proteasa není tak účinná, jak je je žádoucí, v situacích, kdy se normálně používá. Specifické příklady materiálů čistících prostředků jsou zde dále uvedeny podrobněji.

Pojem "efektivní množství varianty enzymu" tak, jak se zde

tento pojem používá, znamená takové množství varianty enzymu, které je nutné pro dosažení enzymatické aktivity pro specifický čistící prostředek. Toto efektivní množství snadno odhadne odborník z oblasti techniky a je dáno mnoha faktory, jako je příslušná použitá varianta enzymu, čistící aplikace, specifické složení čistícího prostředku, to, jestli je žádoucí kapalný nebo suchý (např. granulovaný, kostka) prostředek a podobně. Čistící prostředky s výhodou obsahují od 0,0001 % hmotn. do 10 % hmotn., výhodněji od 0,001 do 1 % hmotn., ještě výhodněji od 0,001 do 0,1 % hmotn. jedné nebo více variant enzymů podle předloženého vynálezu. Některé příklady různých čistících prostředků, v nichž se mohou používat varianty enzymu, jsou diskutovány níže podrobněji. Všechny díly, procenta a poměry jsou hmotnostní, pokud není uvedeno jinak.

Pojem "čistící prostředky neurčené pro látky" tak, jak se zde používá, znamená čistící prostředky pro tvrdé povrchy, čistící prostředky pro mytí nádobí, orální čistící prostředky, prostředky pro čištění zubních protéz a prostředky pro čištěníkontaktních čoček.

Čistící prostředky pro tvrdé povrhy, nádobí a látky

Varianty enzymu podle předloženého vynálezu se mohou používat v rozmanitých detergentních prostředcích, kde je žádoucí vysoké pěnění a dobré odstraňování nerozpustného substrátu. Varianty enzymu se tedy mohou používat s různými konvenčními složkami, takže se získají úplné čistící prostředky pro tvrdé povrhy, prostředky pro mytí nádobí, prostředky pro praní látek a podobně. Tyto prostředky mohou být ve formě kapalin, granulí, kostek a podobně. Tyto prostředky se mohou vyrábět jako moderní "koncentrované" detergenty, které obsahují až 30 až 60 % hmotn. povrchově aktivních činidel.

Čistící prostředky podle vynálezu mohou popřípadě, a s výhodou, obsahovat různá aniontová, neiontová, obojetná atd. povrchové aktivní činidla. Tato povrchové aktivní činidla jsou

typicky v prostředcích přítomna v množství od 5 do 35 % hmotn. z hmotnosti prostředků.

Mezi neomezující příklady povrchově aktivních činidel užitečných podle vynálezu patří konvenční alkyl(s 11 až 18 atomy uhlíku)benzensulfonáty a primární a náhodné alkylsulfáty, sekundární (2,3) alkyl(s 10 až 18 atomy uhlíku)sulfáty obecných vzorců $\text{CH}_3(\text{CH}_2)^x(\text{CHOSO}_3^- \text{M}^+) \text{CH}_3$ a $\text{CH}_3(\text{CH}_2)^y(\text{CHOSO}_3^- \text{M}^+) \text{CH}_2\text{CH}_3$, v nichž x a (y+1) znamenají alespoň číslo 7, s výhodou alespoň číslo 9, a M znamená ve vodě rozpustný kation, s výhodou sodný kation, alkyl(s 10 až 18 atomy uhlíku)alkoxysulfáty (zvláště EO 1-5 ethoxysulfáty), alkyl(s 10 až 18 atomy uhlíku)alkylalkoxykarboxyláty (zvláště EO 1-5 ethoxykarboxyláty), alkyl(s 10 až 18 atomy uhlíku)polyglykosidy a jejich odpovídající sulfatované polyglykosidy, estery α -sulfonovaných mastných kyselin s 12 až 18 atomy uhlíku, alkyl(s 12 až 18 atomy uhlíku) a alkyl-fenolalkoxyláty (zvláště ethoxyláty a směsné ethoxy/propoxy), betainy s 12 až 18 atomy uhlíku a sulfobetainy ("sultainy"), aminoxidy s 10 až 18 atomy uhlíku a podobné. Výhodnými jsou alkylalkoxysulfáty (AES) a alkylalkoxykarboxyláty (AEC) (Použití těchto povrchově aktivních činidel je také výhodné v kombinaci se shora uvedenými aminoxidovými a/nebo betainovými nebo sultainovými povrchově aktivními činidly, závisí to však na potřebách toho, kdo prostředek vyrábí.). Seznam dalších konvenčních užitečných povrchově aktivních činidel je uveden ve standardních textech. Mezi zvláště užitečná povrchově aktivní činidla patří N-methylglukamidy s 10 až 18 atomy uhlíku, které jsou popsány v USA patentu 5 194 639 Connora a spol., vydaném 16. března 1993, který je zde zahrnut jako citace.

V prostředcích podle vynálezu mohou být zahrnuty různé jiné složky, které jsou užitečné v detergentních čistících prostředcích, včetně jiných aktivních složek, nosičů, hydrotropů, pomocných činidel pro zpracování, barviv nebo pigmentů, rozpouštědel pro kapalné prostředky atd. Jestliže je žádoucí jakýkoliv další inkrement pěnění, mohou se tyto složky podporující pěnění, jako jsou alkolamidy s 10 až 16 atomy uhlíku, zahrnout

do prostředků, typicky v množství od 1 do 10 % hmotn. Typickými příklady těchto prostředků podporujících pěnění jsou monoethanol a diethanolamidy s 10 až 14 atomy uhlíku. Výhodné je také použití těchto složek podporujících pěnění s vysoce pěnivými povrchově aktivními činidly, jako jsou shora uvedené aminoxidy, betainy a sulfainy. Jestliže je to žádoucí, mohou se pro další pěnění přidat rozpustné hořečnaté soli, jako je $MgCl_2$, $MgSO_4$ a podobné, typicky v množstvích od 0,1 do 2 % hmotn.

Kapalné detergentní prostředky podle vynálezu mohou obsahovat vodu a další rozpouštědla a nosiče. Vhodné jsou primární nebo sekundární alkoholy s nízkou molekulovou hmotností, jako jsou například methanol, ethanol, propanol a isopropanol. Pro rozpouštění povrchově aktivních činidel jsou výhodné monohydroxyalkoholy, mohou se ale používat také polyoly, jako jsou polyoly s 2 až 6 atomy uhlíku a s 2 až 6 hydroxylovými skupinami (např. 1,3-propandiol, ethylenglykol, glycerin a 1,2-propandiol). Tyto prostředky mohou obsahovat od 5 do 90 % hmotn., typicky od 10 do 50 % hmotn. těchto nosičů.

Detergentní prostředky podle vynálezu se budou výhodně připravovat tak, aby během použití ve vodních čisticích postupech měla prací voda pH mezi 6,8 a 11,0. Konečné produkty se tedy připravují typicky s tímto rozmezím pH. Mezi způsoby, kterými se reguluje pH na doporučenou hodnotu, patří použití puférů, alkalií, kyselin atd. Tyto způsoby jsou dobře známy odborníkům z oblasti techniky.

Jestliže se vyrábějí prostředky pro čištění tvrdých povrchů a prostředky pro čištění látka podle předloženého vynálezu, výrobce si může přát používat různé stavební složky v množství od 5 do 50 % hmotn. Mezi typické stavební složky patří 1 až $10\mu m$ zeolity, polykarboxyláty, jako jsou citráty a oxydisukcinaty, vrstvené křemičitany, fosforečnany a podobné. Další konvenční složky jsou uvedeny ve standardních předpisech pro výrobu.

Podobně si může výrobce přát používat v těchto prostředcích různé další enzymy, jako jsou celulasy, lipasy, amylasy a proteasy, typicky v množstvích od 0,001 do 1 % hmotn. V oblasti pracích detergentních prostředků jsou dobře známy různé detergentní složky a enzymy pečující o látky.

V těchto prostředcích se mohou používat také různá bělící činidla, jako jsou peruhličitany, perboritany a podobné, typicky v množstvích od 1 do 15 % hmotn. Jestliže je to žádoucí, tyto prostředky mohou obsahovat také bělící aktivátory, jako je tetraacetylethylendiamin, nonanoyloxybenzensulfonát a podobné, které jsou také známy v oblasti techniky. Používá se množství typicky od 1 do 10 % hmotn.

V těchto prostředcích se mohou používat také různá činidla uvolňující ušpinění, zvláště typu aniontových oligoesterů, různá chelatační činidla, zvláště aminofosfonáty a ethylediamindisukcináty, různá činidla odstraňující ušpinění hlinkami, zvláště ethoxylovaný tetraethylenpentamin, různá dispergační činidla, zvláště polyakryláty a polyaspartáty, různá zjasňovací činidla, zvláště aniontová zjasňovací činidla, různá činidla potlačující pěnění, zvláště silikony a sekundární alkoholy, různá avivážní činidla látek, zvláště smektitové hlinky a podobná činidla, v množství od 1 do 35 % hmotn. Standardní předpisy a publikované patenty obsahují mnoho podrobných popisů těchto konvenčních materiálů.

V čistících prostředcích se mohou používat také stabilizátory enzymů. Mezi tyto stabilizátory enzymů patří propylenglykol (s výhodou od 1 do 10 % hmotn.), mravenčan sodný (s výhodou od 0,1 do 1 % hmotn.) a mravenčan vápenatý (s výhodou od 0,1 do 1 % hmotn.).

Prostředky pro čištění tvrdých povrchů

Pojem "prostředek pro čištění tvrdých povrchů" tak, jak se zde tento pojem používá, znamená kapalné a granulované de-

tergentní prostředky pro čištění tvrdých povrchů, jako jsou podlahy, stěny, koupelny a podobné. Prostředky pro čištění tvrdých povrchů podle předloženého vynálezu obsahují efektivní množství jednoho nebo více variant enzymů podle předloženého vynálezu, s výhodou od 0,001 do 10 % hmotn., výhodněji od 0,01 do 5, ještě výhodněji od 0,05 do 1 % hmotn. aktivního enzymu z hmotnosti prostředku. Vedle jednoho nebo více variant enzymů tyto prostředky pro čištění tvrdých povrchů typicky obsahují povrchově aktivní čindilo a ve vodě rozpustnou maskovací složku. V některých specializovaných produktech, jako jsou čistící prostředky na okna ve spreji, však někdy nejsou povrchově aktivní činidla používána, protože mohou způsobit filmové/šmouhovité zbytky na povrchu skla.

Povrchově aktivní složka, jestliže je přítomna, může být obsažena v tak malém množství, jako je 0,1 % hmotn. z hmotnosti prostředků podle vynálezu, typicky však tyto prostředky obsahují od 0,25 do 10, výhodněji od 1 do 5 % hmotn. povrchově aktivního činidla.

Prostředky budou typicky obsahovat od 0,5 do 50, s výhodou od 1 do 10 % hmotn. detergentní složky.

Výhodné pH by mělo být v rozmezí od 8 do 12. Jestliže je nutné upravovat pH, mohou se pro úpravu pH používat konvenční činidla, jako je hydroxid sodný, uhličitan sodný nebo kyselina chlorovodíková.

V prostředcích mohou být zahrnuta rozpouštědla. Mezi užitečná rozpouštědla patří, ale nejsou na ně omezena, glykolethery, jako je monohexylether diethylenglykolu, monobutylether diethylenglykolu, monobutylether ethylengylkolu, monohexylether ethylenglykolu, monobutylether propylenglykolu, monobutylether dipropylenglykolu a dioly, jako je 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol a 2-ethyl-1,3-hexandiol. Jestliže se používají, pak jsou tato rozpouštědla typicky přítomna v množství od 0,5 do 15, s výhodou od 3 do 11 % hmotn.

Pro usnadnění rychlejšího odpařování prostředku z povrchů, jestliže tento povrch není opláchnut po "plné" aplikaci prostředku na povrch, se mohou v předložených prostředcích používat vysoce těkavá rozpouštědla, jako je isopropanol nebo ethanol. Jestliže se používají, pak jsou těkavá rozpouštědla v prostředcích typicky přítomna v množství od 2 do 12 % hmotn.

Provedení prostředku pro čištění tvrdých povrchů podle předloženého vynálezu je ilustrováno následujícími příklady.

Příklady 7 až 12

Kapalné prostředky pro čištění tvrdých povrchů

složka	příklad č.:					
	7	8	9	10	11	12
Thr58Asn	0,05	0,50	0,02	0,03	0,10	0,03
Thr58Glu +	-	-	-	-	0,20	0,02
Asn61Glu						
EDTA**	-	-	2,90	2,90	-	-
citrát sodný	-	-	-	-	2,90	2,90
alkyl(s 12 at. uhlíku)benzen-						
sulfonát sod-						
ný	1,95	-	1,95	-	1,95	-
alkyl(s 12 at. uhlíku)sulfát						
sodný	-	2,20	-	2,20	-	2,20
(ethoxy)sulfát						
(s 12 at. uhli- ku) sodný***	-	2,20	-	2,20	-	2,20
dimethylamin-						
oxid (s 12 at. uhlíku)	-	0,50	-	0,50	-	0,50
kumensulfonát						
sodný	1,30	-	1,30	-	1,30	-
hexylkarbitol***	6,30	6,30	6,30	6,30	6,30	6,30
voda****			doplnit do 100 % hmotn.			

** tetrasodná sůl ethylendiamindioctové kyseliny

*** monohexylether diethyleneglykolu

**** všechny prostředky mají pH upraveno na hodnotu 7

V příkladech 7 až 10 lze varianty subtilisnu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituovat za

Thr58Asn s v podstatě podobnými výsledky.

V příkladech 11 až 12 se jakékoliv kombinace variant subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituuje za Thr58Asn a Thr58Gln + Asn61Glu s v podstatě podobnými výsledky.

Příklady 13 až 18

Sprejové prostředky pro čištění tvrdých povrchů a pro odstraňování plísní v domácnosti

složka	příklad č.:					
	13	14	15	16	17	18
Val194Ala	0,50	0,05	0,60	0,30	0,20	0,30
Leu125Asn +						
Gly126Pro +						
Ser129Glu	-	-	-	-	0,30	0,10
oktylsulfát						
sodný	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
dodecylsulfát						
sodný	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
hydroxid sodný	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
křemičitan (Na)	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
parfém	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
voda	doplnit do 100 % hmotn.					

Produkt má pH kolem 7.

V příkladech 13 až 16 lze varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituovat za Val194Ala s v podstatě podobnými výsledky.

V příkladech 17 až 18 se jakékoliv kombinace variant subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, sub-

stituují za Val94Ala a Leu125Asn + Gly126Pro + Ser129Glu s v podstatě podobnými výsledky.

Prostředky pro mytí nádobí

V jiném provedení podle předloženého vynálezu prostředky pro mytí nádobí obsahují jednu nebo více variant enzymů podle předloženého vynálezu. Pojem "prostředek pro mytí nádobí" tak, jak se zde používá, znamená všechny formy prostředků pro čištění nádobí včetně, ale bez omezení na ně, granulovaných a kapalných forem. Provedení prostředku pro mytí nádobí podle předloženého vynálezu je ilustrováno následujícími příklady.

Příklady 19 až 24

Prostředky pro mytí nádobí

složka	příklad č.:					
	19	20	21	22	23	24
Gly153Asn	0,05	0,50	0,02	0,40	0,10	0,03
Ala186Asp +	-	-	-	-	0,40	0,02
Phe188Gln	-	-	-	-	-	-
N-methylglukamid s 12 až 14						
atomy uhlíku	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
ethoxy(1)sulfát s 12						
atomy uhlíku	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
2-methylundekanová kys.	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50
ethoxy(2)karboxylát s 12						
atomy uhlíku	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50
alkohol(s 12)						
atomy uhlíku)-						
ethoxylát	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
aminoxid s 12						
atomy uhlíku	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
kumensulfonát						
sodný	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
ethanol	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
hořečnaté ionty (jako MgCl ₂)	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
vápenaté ionty (jako CaCl ₂)	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
voda	doplnit do 100 % hmotn.					

Produkt má pH upraveno na hodnotu 7.

v příkladech 19 až 22 lze varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituovat za Gly153Asn s v podstatě podobnými výsledky.

v příkladech 23 až 24 se jakékoliv kombinace variant subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituuji za Gly153Asn a Ala186Asp + Phe188Gln s v podstatě podobnými výsledky.

Prostředky pro čištění látek

v jiném provedení podle předloženého vynálezu prostředky pro čištění látek obsahují jednu nebo více variant enzymů podle předloženého vynálezu. Pojem "prostředek pro čištění látek" tak, jak se zde používá, se týká všech forem detergentních prostředků pro čištění látek, včetně, ale bez omezení na ně, granulovaných a kapalných prostředků a prostředků ve formě kostek. Výhodnými prostředky pro čištění látek jsou ty prostředky, které jsou v kapalné formě.

Granulované prostředky pro čištění látek

Granulované prostředky pro čištění látek podle předloženého vynálezu obsahují efektivní množství jedné nebo více variant enzymů podle předloženého vynálezu, s výhodou 0,001 až 10, výhodněji 0,005 až 5, výhodněji 0,01 až 1 % hmotn. aktivního enzymu z hmotnosti prostředku. Vedle jedné nebo více variant enzymů granulované prostředky pro čištění látek typicky obsahují alespoň jedno povrchově aktivní činidlo, jednu nebo více stavebních složek a v některých případech bělící činidlo.

Provedení granulovaných prostředků pro čištění látek podle předloženého vynálezu je ilustrováno následujícími příklady.

Příklady 25 až 28

Granulovaný prostředek pro čištění látek

složka	příklad č.:			
	25	26	27	28
Pro200Asn	0,10	0,20	0,03	0,05
Gly203Asp + Tyr205Ala + Tyr208Ser	-	-	0,02	0,05
lineární alkyl(se 13 atomy uhlíku)-benzensulfonát	22,00	22,00	22,00	22,00
fosfát (jako sodná sůl trifosforečnanu)	23,00	23,00	23,00	23,00
uhličitan sodný	23,00	23,00	23,00	23,00
křemičitan sodný	14,00	14,00	14,00	14,00
zeolit	8,20	8,20	8,20	8,20
chelatační činidlo (diethylentriaminopentaoctová kyselina)	0,40	0,40	0,40	0,40
síran sodný	5,50	5,50	5,50	5,50
voda	doplnit do 100 % hmotn.			

V příkladech 25 až 26 lze varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituovat za Pro200Asn s v podstatě podobnými výsledky.

V příkladech 27 až 28 se jakékoli kombinace variant subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné substituuji za Pro200Asn a Gly203Asp + Tyr205Ala + Tyr208Ser s v podstatě podobnými výsledky.

Příklady 29 až 32

Granulovaný prostředek pro čištění látek

složka	příklad č.:			
	29	30	31	32
Pro200Asn + Ala202Asn + Val204Gly +				
Asn211Asp + Thr219Gly	0,10	0,20	0,03	0,05
Leu95Gly + GLY203Pro	-	-	0,02	0,05
alkyl(s 12 atomy uhlíku)-				
benzensulfonát	12,00	12,00	12,00	12,00
zeolit A (1 až 10 μm)	26,00	26,00	26,00	26,00
2-butyloktanová kyselina	4,00	4,00	4,00	4,00
sodná sůl sekundárního (2,3)alkyl-				
(s 12 až 14 atomy uhlíku)sulfátu	5,00	5,00	5,00	5,00
citrát sodný	5,00	5,00	5,00	5,00
optické zjasňovadlo	0,10	0,10	0,10	0,10
síran sodný	17,00	17,00	17,00	17,00
voda a minoritní složky	doplnit do 100 % hmotn.			

V příkladech 29 až 30 lze varianty subtilisnu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituovat za Pro200Asn + Ala202Asn + Val204Gly + Asn211Asp + Thr219Gly s v podstatě podobnými výsledky.

V příkladech 31 až 32 se jakékoliv kombinace variant subtilisnu Carlsberg uvedené va tabulkách 3 až 36 substituuje za Pro200Asn + Ala202Asn + Val204Gly + Asn211Asp + Thr219Gly a Leu95Gly + GLY203Pro s v podstatě podobnými výsledky.

Příklady 33 až 36

Granulovaný prostředek pro čištění látek

složka	příklad č.:			
	33	34	35	36
Thr58Gln + Asp59Glu + Leu216Gln	0,10	0,20	0,03	0,05
Pro200Asn + Ala202Gln + Tyr208Cys +				
Thr210Pro + Tyr213Asn +				
Ala214Asn + Thr219Ser	-	-	0,02	0,05
lineární alkyl(se 13 atomy uhlíku)-				
benzensulfonát	22,00	22,00	22,00	22,00
fosfát (jako sodná sůl trifosfo-				
rečnanu)	23,00	23,00	23,00	23,00
uhličitan sodný	23,00	23,00	23,00	23,00
křemičitan sodný	14,00	14,00	14,00	14,00
zeolit	8,20	8,20	8,20	8,20
chelatační činidlo (diethylentri-				
aminpentaoctová kyselina)	0,40	0,40	0,40	0,40
síran sodný	5,50	5,50	5,50	5,50
voda	doplnit do 100 % hmotn.			

V příkladech 33 až 34 lze varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, mimo jiné, substituovat za Thr58Gln + Asp59Glu + Leu216Gln s v podstatě podobnými výsledky.

V příkladech 35 až 36 se jakékoliv kombinace variant subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36 substituuje za Thr58Gln + Asp59Glu + Leu216Gln a Pro200Asn + Ala202Gln + Tyr208Cys + Thr210Pro + Tyr213Asn + Ala214Asn + Thr219Ser s v podstatě podobnými výsledky.

Příklady 37 až 40

Granulovaný prostředek pro čištění látek

složka	příklad č.:			
	37	38	39	40
Asp59Glu + Gly60Pro + Gly62Asn +				
Gly64Gl	0,10	0,20	0,03	0,05
Leu125Ala	-	-	0,02	0,05
alkyl(s 12 atomy uhlíku)-				
benzensulfonát	12,00	12,00	12,00	12,00
zeolit A (1 až 10 µm)	26,00	26,00	26,00	26,00
2-butyloktanová kyselina	4,00	4,00	4,00	4,00
sodná sůl sekundárního (2,3)alkyl-				
(s 12 až 14 atomy uhlíku)sulfátu	5,00	5,00	5,00	5,00
citrát sodný	5,00	5,00	5,00	5,00
optické zjasňovadlo	0,10	0,10	0,10	0,10
síran sodný	17,00	17,00	17,00	17,00
voda a minoritní složky	doplnit do 100 % hmotn.			

V příkladech 37 až 38 lze varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, mimo jiné, substituovat za Asp59Glu + Gly60Pro + Gly62Asn + Gly64Gl s v podstatě podobnými výsledky.

V příkladech 39 až 40 se jakékoliv kombinace variant subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36 substituuje za Asp59Glu + Gly60Pro + Gly62Asn + Gly64Gl a Leu125Ala s v podstatě podobnými výsledky.

Příklady 41 a 42

Granulované prostředky pro čištění látek

složka	příklad č.:	
	41	42
lineární alkylbenzensulfonát	11,4	10,70
lojový alkylsulfát	1,80	2,40
alkylsulfát se 14 až 15 atomy uhlíku	3,00	3,10
7krát ethoxylovaný alkohol se 14 až 15 atomy uhlíku	4,00	4,00
11krát ethoxylovaný lojový alkohol	1,80	1,80
dispergační činidlo	0,07	0,1
silikonová kapalina	0,80	0,80
citrát trojsodný	14,00	15,00
kyselina citronová	3,00	2,50
zeolit	32,50	32,10
kopolymer kyseliny maleinové s kys. akrylovou	5,00	5,00
diethylentriaminpentamethylenfosfonová kys.	1,00	0,20
Gly127Glu + Asn162Glu + Phe188Met + Ala202Gly + Gly203Ser + Gly218Asn	0,30	0,30
lipasa	0,36	0,40
amylasa	0,30	0,30
křemičitan sodný	2,00	2,50
síran sodný	3,50	5,20
polyvinylpyrrolidon	0,30	0,50
perboritan	0,5	1
fenolsulfonát	0,1	0,2
peroxidasa	0,1	0,1
minoritní složky	doplnit do 100	

Příklady 43 a 44

Granulované prostředky pro čištění látek

složka	příklad č.:	
	43	44
lineární alkyl(s 12 at. uhlíku)benzensulfonát	6,5	8,0
síran sodný	15,0	18,0
zeolit A	26,0	22,0
nitriltriacetát sodný	5,0	5,0
polyvinylpyrrolidon	0,5	0,7
tetraacetylethylendiamin	3,0	3,0
kyselina boritá	4,0	-
perboritan	0,5	1
fenolsulfonát	0,1	0,2
Gly218Glu + Thr219Glu	0,4	0,4
plnidla (např. křemičitany, uhličitany, parfémy, voda)	doplnit do 100	

Příklad 45

Kompaktní granulovaný prostředek pro čištění látek

složky	% hmotn.
alkylsulfát	8,0
alkylethoxysulfát	2,0
směs 3krát a 7krát ethoxylovaných alkoholů s 25 a 45 atomy uhlíku	6,0
amid mastné polyhydroxykyseliny	2,5
zeolit	17,0
vrstevnatý křemičitan/citrát	16,0
uhličitan	7,0
kopolymer kyseliny maleinové s kyselinou akrylovou	5,0
polymer uvolňující ušpinění	0,4
karboxymethylcelulosa	0,4
poly(4-vinylpyridin)-N-oxid	0,1
kopolymer vinylimidazolu a vinylpyrrolidonu	0,1
PEG2000	0,2
Pro209Glu	0,5
lipasa	0,2
celulasa	0,2
tetraacetylethylendiamin	6,0
peruhličitan	22,0
ethylendiamindijantarová kyselina	0,3
potlačovatel pěnění	3,5
dvojsodná sůl 4,4'-bis(2-morfolino-4-anilino-1,3,5- triazin-6-ylamino)stilben-2,2'-disulfonové kyseliny	0,25
disodium-4,4'-bis(2-sulfostyryl)bifenyl	0,05
voda, parfém a minoritní složky	do 100

Příklad 46

Granulovaný prostředek pro čištění látek

složka	% hmotn.
lineární alkylbenzensulfonát	7,6
alkylsulfát se 16 až 18 atomy uhlíku	1,3
7krát ethoxylovaný alkohol se 14 až 15 atomy uhlíku	4,0
kokosový alkyl-dimethyl-hydroxyethyl-amoniumchlorid	1,4
dispergační činidlo	0,07
silikonová kapalina	0,8
citrát trojsodný	5,0
zeolit 4A	15,0
kopolymer kyseliny maleinové a kyseliny akrylové	4,0
diethylentriaminpentamethylenfosfonová kyselina	0,4
perboritan	15,0
tetraacetylethylendiamin	5,0
smektitová hlinka	10,0
poly(oxyethylen) (mol. hmotn. 300 000)	0,3
Thr58Pro + Gly64Ser + Thr65Gly	0,4
lipasa	0,2
amylasa	0,3
celulasa	0,2
křemičitan sodný	3,0
uhličitan sodný	10,0
karboxymethylcelulosa	0,2
zjasňovací činidla	0,2
voda, parfém, a minoritní složky	do 100

Příklad 47

Granulovaný prostředek pro čištění látek

složka	% hmotn.
lineární alkylbenzensulfonát	6,92
lojový alkylsulfát	2,05
7krát ethoxylovaný alkohol se 14 až 15 atomy uhlíku	4,4
3krát ethoxylovaný alkyl(s 12 až 15 atomy uhlíku)-ethoxysulfát	0,16
zeolit	20,2
citrát	5,5
uhličitan	15,4
křemičitan	3,0
kopolymer kyseliny maleinové s kyselinou akrylovou	4,0
karboxymethylcelulasa	0,31
polymer uvolňující ušpinění	0,30
Val94Gln + Ser100Glu	0,2
lipasa	0,36
celulasa	0,13
tetrahydrát perboritanu	11,64
monohydrát perboritanu	8,7
tetraacetylthylelendiamin	5,0
diethylentriaminpentamethylfosfonová kyselina	0,38
síran hořečnatý	0,40
zjasňovací činidlo	0,19
parfém, silikon, potlačovatelé pěnění	0,85
minoritní složky	do 100

Kapalné prostředky pro čištění látek

Kapalné prostředky pro čištění látek podle předloženého vynálezu obsahují efektivní množství jedné nebo více variant enzymů podle předloženého vynálezu, s výhodou od 0,005 do 5, výhodněji od 0,01 do 1 % hmotn. aktivního enzymu z hmotnosti

prostředku. Tyto kapalné prostředky pro čištění látek dále typicky obsahují aniontové povrchově aktivní činidlo, mastnou kyselinu, ve vodě rozpustnou detergentní stavební složku a vodu.

Provedení kapalného prostředku pro čištění látek podle předloženého vynálezu je ilustrováno následujícími příklady.

Příklady 48 až 52

Kapalné prostředky pro čištění látek

složka	příklad č.:				
	48	49	50	51	52
Leu125Ala + Gly126Glu	0,05	0,03	0,30	0,03	0,10
Gly153Glu + Ile164Ala	-	-	-	0,01	0,20
sodná sůl alkyl(s 12 až 14 atomy uhlíku)sulfátu sod- ného	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
2-butyloktanová kyselina	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
citrát sodný	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
alkohol(s 10 atomy uhlíku)- ethoxylát (3)	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
monoethanolamin	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
voda/propylenglykol/ethanol (100:1:1)	doplnit do 100 % hmotn.				

V příkladech 48 až 50 lze varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituovat za Leu125Ala + Gly126Glu s v podstatě podobnými výsledky.

V příkladech 51 až 52 se jakékoliv kombinace variant subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36 substituuje za Leu125Ala + Gly126Glu a Gly153Glu + Ile164Ala s v podstatě

podobnými výsledky.

Příklady 53 až 57

Kapalné prostředky pro čištění látek

složka	příklad č.:				
	53	54	55	56	57
Phe188Ser	0,05	0,03	0,30	0,03	0,10
Ala186Gln + Ser187Glu +					
Phe188Asp	-	-	-	0,01	0,20
sodná sůl alkyl(s 12 až 14 atomy uhlíku)sulfátu sod-					
ného	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
2-butyloktanová kyselina	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
citrát sodný	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
alkohol(s 10 atomy uhlíku)-					
ethoxylát (3)	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
monoethanolamin	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
voda/propylenglykol/ethanol (100:1:1)	doplnit do 100 % hmotn.				

V příkladech 53 až 55 lze varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituovat za Phe188Ser s v podstatě podobnými výsledky.

V příkladech 56 až 57 se jakékoliv kombinace variant subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36 substituuje za Phe188Ser a Ala186Gln + Ser187Glu + Phe188Asp s v podstatě podobnými výsledky.

Příklady 58 a 59

Kapalný prostředek pro čištění látek

složka	příklad č.:	
	58	59
alkenyl(s 12 až 14 atomy uhlíku)jantarová kys.	3,0	8,0
monohydrát kyseliny citronové	10,0	15,0
alkylsulfát s 12 až 15 atomy uhlíku sodný	8,0	8,0
2krát ethoxylovaný sulfát sodný alkoholu s 12 až 15 atomy uhlíku	-	3,0
7krát ethoxylovaný alkohol s 12 až 15 at. uhlíku	-	8,0
5krát ethoxylovaný alkohol s 12 až 15 at. uhlíku	8,0	-
diethylentriaminpenta(methylenfosfonová) kys.	0,2	-
kyselina olejová	1,8	-
ethanol	4,0	4,0
propandiol	2,0	2,0
Thr58Ser + Ser100Asp + Ile164Met + Tyr205Ala	0,2	0,2
polyvinylpyrrolidon	1,0	2,0
potlačovatel pěnění	0,15	0,15
NaOH	do pH 7,5	
perboritan	0,5	1
fenolsulfonát	0,1	0,2
peroxidasa	0,4	0,1
voda a minoritní složky	doplnit do 100	

V příkladech 58 a 59 lze varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituovat za Thr58Ser + Ser100Asp + Ile164Met + Tyr205Ala s v podstatě podobnými výsledky.

Příklady 60 až 62

Kapalné prostředky pro čištění látek

příklad č.:

složka	60	61	62
kyselina citronová	7,10	3,00	3,00
mastná kyselina	2,00	-	2,00
ethanol	1,93	3,20	3,20
kyselina boritá	2,22	3,50	3,50
monoethanolamin	0,71	1,09	1,09
1,2-propandiol	7,89	8,00	8,00
kumensulfonát sodný	1,80	3,00	3,00
mravenčan sodný	0,08	0,08	0,08
NaOH	6,70	3,80	3,80
silikonové protipěnivé činidlo	1,16	1,18	1,18
Asn61Glu	0,0145	-	-
Tyr103Cys + Gly156Glu + ALa202Gln +			
Thr212Gly + Leu216Gln	-	0,0145	-
Gly105Asn + Gly126Ser + Ser160Glu +			
Thr161Asn + Tyr205Val + Gly218Asn	-	-	0,0145
lipasa	0,200	0,200	0,200
celulasa	-	7,50	7,50
polymerní odstraňovač ušpinění	0,29	0,15	0,15
protipěnivá činidla	0,06	0,085	0,085
zjasňovací činidlo Brightener 36	0,095	-	-
Zjasňovací činidlo Brightener 3	-	0,05	0,05
alkybenzensulfonová kyselina s 12 atomy			
uhlíku	9,86	-	-
sulfát alkyl(s 12 až 15 atomy uhlíku)poly-			
lyethoxylátu (2,5)	13,80	18,00	18,00
glukosamid s 12 atomy uhlíku	-	5,00	5,00
alkyl(s 12 až 13 atomy uhlíku)polyetho-			
ethoxylát (9)	2,00	2,00	2,00
voda, parfém a minoritní složky		doplnit do 100	

Prostředky pro čištění látek ve formě kostek

Prostředky pro čištění látek ve formě kostek podle předloženého vynálezu vhodné pro ruční praní ušpiněných látek obsahují efektivní množství jedné nebo více variant enzymů, s výhodou od 0,001 do 10, výhodněji od 0,01 do 1 % hmotn. z hmotnosti prostředku.

Provedení prostředku pro čištění látek ve formě kostek podle předloženého vynálezu je ilustrováno následujícími příklady.

Příklady 63 až 66

Prostředky pro čištění látek ve formě kostek

složka	příklad č.:			
	63	64	65	66
Thr207Glu	0,3	-	0,1	0,02
Leu125Ile + Ser131Glu	-	-	0,4	0,03
sodná sůl alkyl(s 12 až 16 atomy uhlíku)sulfátu	20,00	20,00	20,00	20,00
N-methylglukamid s 12 až 14 atomy uhlíku	5,0	5,0	5,0	5,00
alkyl(s 11 až 13 atomy uhlíku)- benzensulfonát sodný	10,0	10,0	10,0	10,00
uhličitan sodný	25,0	25,0	25,0	25,00
difosforečnan sodný	7,0	7,0	7,0	7,00
trifosforečnan sodný	7,0	7,0	7,0	7,00
zeolit A (0,1 až 10 µm)	5,0	5,0	5,0	5,00
karboxymethylcelulosa	0,2	0,2	0,2	0,20
polyakrylát (mol. hmotn. 1400)	0,2	0,2	0,2	0,20
kokosový monoethanolamid	5,0	5,0	5,0	5,00
zjasňovací činidlo, parfém	0,2	0,2	0,2	0,20
síran vápenatý	1,0	1,0	1,0	1,00
síran hořečnatý	1,0	1,0	1,0	1,00
voda	4,0	4,0	4,0	4,00
plnidlo*	doplnit do 100 % hmotn.			

* Vybere se z vhodných materiálů, jako je CaCO₃, talek, hlinka, křemičitany a podobné.

V příkladech 63 až 64 se varianty subtilisnu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituuují za Thr207Glu s v podstatě podobnými výsledky.

V příkladech 65 až 66 se jakékoliv kombinace variant substitučního Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituuje za Thr207Glu a Leu125Ile + Ser131Glu s v podstatě podobnými výsledky.

Příklady 67 až 70

Prostředky pro čištění látek ve formě kostek

složka	příklad č.:			
	67	68	69	70
Pro200Ser + Ala214Gly + Asn217Glu	0,3	-	0,1	0,02
Gly101Asp + Ala128Asp + Ser155Asp +				
Ser187Asp + Thr207Gly +				
Thr212Gln	-	0,3	0,4	0,03
sodná sůl alkyl(s 12 až 16 atomy uhlíku)sulfátu	20,00	20,00	20,00	20,00
N-methylglukamid s 12 až 14 atomy uhlíku	5,0	5,0	5,0	5,00
alkyl(s 11 až 13 atomy uhlíku)-				
benzensulfonát sodný	10,0	10,0	10,0	10,00
uhličitan sodný	25,0	25,0	25,0	25,00
difosforečnan sodný	7,0	7,0	7,0	7,00
trifosforečnan sodný	7,0	7,0	7,0	7,00
zeolit A (0,1 až 10 µm)	5,0	5,0	5,0	5,00
karboxymethylcelulosa	0,2	0,2	0,2	0,20
polyakrylát (mol. hmotn. 1400)	0,2	0,2	0,2	0,20
kokosový monoethanolamid	5,0	5,0	5,0	5,00
zjasňovací činidlo, parfém	0,2	0,2	0,2	0,20
síran vápenatý	1,0	1,0	1,0	1,00
síran hořečnatý	1,0	1,0	1,0	1,00
voda	4,0	4,0	4,0	4,00
plnidlo*	doplnit do 100 % hmotn.			

* Vybere se z vhodných materiálů, jako je CaCO₃, talek, hlinka,

křemičitany a podobně.

V příkladu 67 se varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituují za Pro200Ser + Ala214Gly + Asn217Glu s v podstatě podobnými výsledky.

V příkladu 68 se varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituují za Pro200Ser + Ala214Gly + Asn217Glu a Gly101Asp + Ala128Asp + Ser155Asp + Ser187Asp + Thr207Gly + Thr212Gln s v podstatě podobnými výsledky.

V příkladech 69 až 70 se jakékoli kombinace variant subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituují za Val203Glu a Gly100Glu + Ile207Ser s v podstatě podobnými výsledky.

Další čistící prostředky

Vedle shora uvedených prostředků pro čištění tvrdých povrchů, pro mytí nádobí a pro čištění látek může být do různých čistících prostředků, kde je žádoucí hydrolýza nerozpustného substrátu, zahrnuta jedna nebo více variant enzymů. Mezi takové další čistící prostředky patří, ale bez omezení jenom na tyto, orální čistící prostředky, prostředky pro čištění zubních protéz a prostředky pro čištění kontaktních čoček.

Orální čistící prostředky

V jiném provedení podle předloženého vynálezu se do prostředků užitečných pro odstraňování proteinových znečištění ze zubů nebo zubních protéz zahrne farmaceuticky přijatelné množství jedné nebo více variant enzymů podle předloženého vynálezu. Pojem "orální čistící prostředky" tak, jak je zde používán, znamená prostředky pro čištění zubů, zubní pasty, zubní gely, zubní prášky, ústní vody, ústní spreje, ústní gely, žvý-

kací gumy, pastilky, sáčky, tablety, biogely, profylaktické pasty, zubní léčivé roztoky a podobné. Orální čistící prostředky podle předloženého vynálezu s výhodou obsahují od 0,0001 do 20 % hmotn. jedné nebo více variant enzymů podle předloženého vynálezu, výhodněji od 0,001 do 10 % hmotn., ještě výhodněji od 0,01 % do 5 % hmotn. z hmotnosti prostředku, a farmaceuticky přijatelný nosič. Pojem "farmaceuticky přijatelný" tak, jak se zde používá, znamená, že léčivá látka, léčivý přípravek nebo inertní složky, které tento pojem popisuje, jsou vhodné pro použití v kontaktu s tkáněmi člověka a nižších živočichů bez ne-patřičné toxicity, neslučitelnosti, nestability, dráždění, alergické odpovědi a podobných, při odůvodněném poměru prospěch/riziko.

Farmaceuticky přijatelné orální čistící nosné složky orálních čisticích složek budou v orálních čisticích prostředcích typicky obvykle obsaženy v množství od 50 do 99,99 % hmotn., s výhodou 65 až 99,99, výhodněji 65 až 99 % hmotn. z celkové hmotnosti prostředku.

Farmaceuticky přijatelné nosné složky a případné složky, které mohou být zahrnuty v orálních čisticích prostředcích podle předloženého vynálezu, jsou dobře známy odborníkům z oblasti techniky. Rozmanité typy prostředků, nosných složek a případných složek užitečných pro orální čistící prostředky jsou popsány v USA patentu 5 096 700 Seibela, vydaném 17. března 1992, v USA patentu 5 028 414 Sampathkumara, vydaném 2. července 1991, a v USA patentu 5 028 415 Benedicta, Bushe a Sunberga, vydaném 2. července 1991. Všechny jsou zde uvedeny jako citace.

Provedení orálního čistícího prostředku podle předloženého vynálezu je ilustrováno následujícími příklady.

Příklady 71 až 74

Prostředek pro čištění zubů

složka	příklad číslo:			
	71	72	73	74
Thr212Gln	2,000	3,500	1,500	2,000
sorbitol (70% (hmotn.)				
vodný roztok	35,000	35,000	35,000	35,000
PEG-6*	1,000	1,000	1,000	1,000
křemičitanové dentální**				
abrasivo	20,000	20,000	20,000	20,000
fluorid sodný	0,243	0,243	0,243	0,243
oxid titaničitý	0,500	0,500	0,500	0,500
sodná sůl sacharinu	0,286	0,286	0,286	0,286
alkylsulfát sodný (27,9%				
(hmotn.) vodný roztok)	4,000	4,000	4,000	4,000
ochucovací činidlo	1,040	1,040	1,040	1,040
karboxyvinyllový*** po-				
lymer	0,300	0,300	0,300	0,300
karegenan****	0,800	0,800	0,800	0,800
voda	doplnit do 100 % hmotn.			

* PEG-6 znamená polyethylenglykol s mol. hmotn. 600.

** Vysrážený oxid křemičitý identifikovaný jako Zeodent 119 od J.M. Hubera.

*** Carbopol od B.F.Goodrich Chemical Company.

**** Karagenan Iota od Hercules Chemical Company.

V příkladech 71 až 74 lze varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituovat za Thr212Gln v podstatě podobnými výsledky.

Příklady 75 až 78

Prostředek ústní vody

složka	příklad číslo:			
	75	76	77	78
Val204Asn + Thr215Asn	3,00	7,50	1,00	5,00
SDA 40 alkohol	8,00	8,00	8,00	8,00
ochucovací činidlo	0,08	0,08	0,08	0,08
emulgační čindilo	0,08	0,08	0,08	0,08
fluorid sodný	0,05	0,05	0,05	0,05
glycerin	10,00	10,00	10,00	10,00
sladidlo	0,02	0,02	0,02	0,02
kyselina benzoová	0,05	0,05	0,05	0,05
hydroxid sodný	0,20	0,20	0,20	0,20
barvivo	0,04	0,04	0,04	0,04
voda	doplnit do 100 % hmotn.			

V příkladech 75 až 78 se varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituují za Val204Asn + Thr215Asn s v podstatě podobnými výsledky.

Příklady 79 až 82

Prostředek ve formě pastilky

složka	příklad číslo:			
	79	80	81	82
Tr65Asp + Thr132Glu +				
Asn154Asp + Thr212Glu +				
Leu216Gly + Asn217Ser	0,01	0,03	0,10	0,02
sorbitol	17,50	17,50	17,50	17,50
manitol	17,50	17,50	17,50	17,50
škrob	13,60	13,60	13,60	13,60
sladidlo	1,20	1,20	1,20	1,20
ochucovací činidlo	11,70	11,70	11,70	11,70
barvivo	0,10	0,10	0,10	0,10
kukuřičný sirup	doplnit do 100 % hmotn.			

V příkladech 79 až 82 lze varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituovat za Trp5Asp + Thr132Glu + Asn154Asp + Thr212Glu + Leu216Gly + Asn217Ser s v podstatě podobnými výsledky.

Příklady 83 až 86

Prostředek ve formě žvýkačky

složka	příklad číslo:			
	83	84	85	86
Tyr103Ala	0,03	0,02	0,10	0,05
krystaly sorbitolu	38,44	38,40	38,40	38,40
základ přírodní gumy*				
Paloja-T	20,00	20,00	20,00	20,00
sorbitol (70% vodný roztok)	22,00	22,00	22,00	22,00
manitol	10,00	10,00	10,00	10,00
glycerin	7,56	7,56	7,56	7,56
ochucovací činidlo	1,00	1,00	1,00	1,00

* dodáván L.A.Dreyfus Company

V příkladech 83 až 86 lze varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituovat za Tyr103Ala v podstatě podobnými výsledky.

Prostředky pro čištění zubních protéz

V jiném provedení podle předloženého vynálezu prostředky pro čištění zubních protéz mimo ústní dutinu obsahují jednu nebo více variant enzymů. Tyto prostředky pro čištění zubních protéz obsahují efektivní množství jedné nebo více variant enzymů, s výhodou od 0,0001 do 50 % hmotn. jedné nebo více variant enzymů, výhodněji od 0,001 % do 35 %, ještě výhodněji od 0,01 % do 20 % hmotnosti prostředku, a nosič pro čištění zubní protézy. V oblasti techniky jsou dobře známy různé formy prostředků pro čištění zubních protéz, jako jsou efervescentní tablety a podobné (viz například USA patent 5 055 305 Younga, který je zde zahrnut jako citace). Obvykle obsahují jednu nebo více variant enzymů pro odstraňování proteinových skvrn ze zubních protéz.

Provedení prostředku pro čištění zubních protéz podle předloženého vynálezu je ilustrováno následujícími příklady.

Příklady 87 až 90

Dvouvrstvá efervescentní tableta pro čištění zubních protéz

složka	příklad číslo:			
	87	88	89	90
kyselá vrstva:				
Leu216Pro	1,0	1,5	0,01	0,05
kyselina vinná	24,0	24,0	24,00	24,00
uhličitan sodný	4,0	4,0	4,00	4,00
kyselina sulfamová	10,0	10,0	10,00	10,00
PEG 20,000	4,0	4,0	4,00	4,00
hydrogenuhličitan sodný	24,5	24,5	24,50	24,50
persíran draselný	15,0	15,0	15,00	15,00
pyrofosforečnan sodný	7,0	7,0	7,00	7,00
pyrogenní oxid křemičitý	2,0	2,0	2,00	2,00
TAED*	7,0	7,0	7,00	7,00
ricinoleylsulfosukcinát	0,5	0,5	0,50	0,50
ochucovací činidlo	1,0	1,0	1,00	1,00
alkalická vrstva:				
monohydrát perboritanu				
sodného	32,0	32,0	32,00	32,00
hydrogenuhličitan sodný	19,0	19,0	19,00	19,00
EDTA	3,0	3,0	3,00	3,00
trifosforečnan sodný	12,0	12,0	12,00	12,00
PEG 20,000	2,0	2,0	2,00	2,00
persíran draselný	26,0	26,0	26,00	26,00
uhličitan sodný	2,0	2,0	2,00	2,00
pyrogenní oxid křemičitý	2,0	2,0	2,00	2,00
barvivo/ochucovací činidlo	2,0	2,0	2,00	2,00

* Tetraacetyl ethylendiamin

V příkladech 87 až 90 se varianty subtilisinu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituují za Leu216Pro s v podstatě podobnými výsledky.

Prostředky pro čištění kontaktních čoček

V jiném provedení podle předloženého vynálezu prostředky pro čištění kontaktních čoček obsahují jednu nebo více variant enzymu podle předloženého vynálezu. Tyto prostředky pro čištění kontaktních čoček obsahují účinné množství jedné nebo více variant enzymů, s výhodou od 0,1 do 50, výhodněji od 0,01 do 20, ještě výhodněji od 1 do 5 % hmotn. jedné nebo více variant enzymu z hmotnosti prostředku a nosič pro čištění kontaktních čoček. Různé formy prostředků pro čištění kontaktních čoček, jako jsou tablety, kapaliny a podobné, jsou dobře známy z oblasti techniky (viz například USA patent 4 863 627 Davies, Meakena a Reese, vydaný 5. září 1989, znovuvydaný USA patent 36 672 Huth, Lama a Kiraiho, znovuvydaný 24. května 1988, USA patent 4 609 493 Schäfera, vydaný 2. září 1986, USA patent 4 690 793 Ogunbiyiho a Smithe, vydaný 1. září 1987, USA patent 4 614 549 Ogunbiyiho, Riedhammera a Smithe, vydaný 30. září 1986, a USA patent 4 285 738 Ogata, vydaný 25. srpna 1981; všechny jsou zde zahrnuty jako odkazy) a jsou obecně vhodné pro zahrnutí jedné nebo více variant enzymů podle předloženého vynálezu pro odstraňování proteinových skvrn z kontaktních čoček.

Provedení prostředku pro čištění kontaktních čoček podle předloženého vynálezu je ilustrováno následujícími příklady.

Příklady 91 až 94

Enzymatický roztok pro čištění kontaktních čoček

složka	příklad číslo:			
	91	92	93	94
Ala199Thr + Val204Gln	0,01	0,5	0,1	2,0
glukosa	50,0	50,0	50,0	50,0
neiontové povrchově aktivní činidlo (kopolymér poly- oxyethylen/polyoxypyro- pylen)	2,00	2,0	2,0	2,0
aniontové povrchově aktivní činidlo (sodná sůl suf- rikesteru polyoxyethy- lenalkylfenyletheru)	1,00	1,0	1,0	1,0
chlorid sodný	1,00	1,0	1,0	1,0
borax	0,30	0,3	0,3	0,3
voda	doplnit do 100			

V příkladech 91 až 94 se varianty subtilisnu Carlsberg uvedené v tabulkách 3 až 36, mimo jiné, substituují za Ala199Thr + Val204Gln s v podstatě podobnými výsledky.

I když jsou popsána příslušná provedení předmětu vynálezu, odborníkovi z oblasti techniky bude zřejmé, že lze udělat různé změny a modifikace předmětu vynálezu, aniž by se tyto odchylily od ducha a rozsahu vynálezu. Připojené patentové nároky jsou myšleny tak, že pokrývají všechny tyto modifikace, které jsou v rozsahu vynálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Varianta subtilisinu Carlsberg s modifikovanou aminokyselinovou sekvencí přírodní aminokyselinové sekvence subtilisinu Calsberg, která obsahuje oblast první smyčky, oblast druhé smyčky, oblast třetí smyčky, oblast čtvrté smyčky, oblast páté smyčky a oblast šesté smyčky, tyto modifikované aminokyselinové sekvence obsahují substituci v jedné nebo ve více polohách v jedné nebo více oblastech smyček, při čemž

A) jestliže se substituce vyskytuje v oblasti první smyčky, pak se tato substituce vyskytuje v jedné nebo ve více z poloh 58, 59, 60, 61, 62, 64 nebo 65, při čemž

a) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 58, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser,

b) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 59, potom je substituující aminokyselinou Glu,

c) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 60, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,

d) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 61, potom je substituující aminokyselinou Asp, Gln, Glu nebo Ser,

e) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 62, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,

f) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 64, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser, a

g) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 65, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly nebo Ser,

B) jestliže se substituce vyskytuje v oblasti druhé smyčky, pak se tato substituce vyskytuje v jedné nebo více z poloh 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105 nebo 106, při čemž

- a) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 94, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Met, Pro, Ser nebo Thr,
- b) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 95, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val,
- c) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 96, potom je substituující aminokyselinou Asn, Gln, Glu nebo Ser,
- d) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 97, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu,
- e) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 98, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu,
- f) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 99, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,
- g) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 100, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu,
- h) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 101, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,
- i) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 102, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu,
- j) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 103, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val,
- k) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 104, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu,
- l) jestliže se substituce vyskytuje v poloze

105, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser, a

m) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 106, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val,

C) jestliže se substituce vyskytuje v oblasti třetí smyčky, pak se tato substituce vyskytuje v jedné nebo více z poloh 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131 nebo 132, při čemž

a) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 125, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val,

b) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 126, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,

c) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 127, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,

d) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 128, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Pro, Ser nebo Thr,

e) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 129, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu,

f) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 130, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,

g) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 131, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu, a

h) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 132, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser,

D) jestliže se substituce vyskytuje v oblasti čtvrté smyčky, pak se tato substituce vyskytuje v jedné nebo více

z poloh 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165 nebo 166, při čemž

a) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 153, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,

b) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 154, potom je substituující aminokyselinou Asp, Gln, Glu nebo Ser,

c) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 155, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu,

d) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 156, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,

e) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 157, potom je substituující aminokyselinou Asp, Gln, Glu, Ser,

f) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 158, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu,

g) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 159, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,

h) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 160, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu,

i) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 161, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser,

j) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 162, potom je substituující aminokyselinou Asp, Gln, Glu nebo Ser,

k) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 163, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser,

l) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 164, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn,

Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val,

m) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 165, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser, a

n) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 166, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val,

E) jestliže se substituce vyskytuje v oblasti páté smyčky, pak se tato substituce vyskytuje v jedné nebo více z poloh 186, 187, 188, 189 nebo 190, při čemž

a) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 186, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Pro, Ser a Thr,

b) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 187, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu,

c) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 188, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr, Tyr nebo Val,

d) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 189, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu, a

e) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 190, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu, a

F) jestliže se substituce vyskytuje v oblasti šesté smyčky, pak se tato substituce vyskytuje v jedné nebo více z poloh 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218 nebo 219, při čemž

a) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 199, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Pro, Ser nebo Thr,

b) jestliže se substituce vyskytuje v poloze

200, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly nebo Ser,

c) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 201, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,

d) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 202, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Pro, Ser nebo Thr,

e) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 203, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser,

f) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 204, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Met, Pro, Ser nebo Thr,

g) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 205, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val,

h) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 206, potom je substituující aminokyselinou Asp nebo Glu,

i) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 207, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser,

j) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 208, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val,

k) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 209, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly nebo Ser,

l) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 210, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser,

m) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 211, potom je substituující aminokyselinou Asp, Gln,

Glu nebo Ser,

n) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 212, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser,

o) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 213, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val,

p) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 214, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, His, Pro, Ser nebo Thr,

q) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 215, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser,

r) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 216, potom je substituující aminokyselinou Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Met, Pro, Ser, Thr nebo Val,

s) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 217, potom je substituující aminokyselinou Asp, Gln, Glu nebo Ser,

t) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 218, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Pro nebo Ser, a

u) jestliže se substituce vyskytuje v poloze 219, potom je substituující aminokyselinou Asn, Asp, Gln, Glu, Gly, Pro nebo Ser,

při čemž varianta subtilisinu Carlsberg má sníženou adsorpci na nerozpustný substrát a zvýšenou hydrolýzu nerozpustného substrátu při srovnání s přírodním subtilisinem Carlsberg.

2. Varianta subtilisinu Carlsberg podle nároku 1, při čemž jedna nebo více substitucí se nachází v oblasti první smyčky.

3. Varianta subtilisinu Carlsberg podle nároku 1, při čemž

jedna nebo více substitucí se nachází v oblasti druhé smyčky.

4. Varianta subtilisinu Carlsberg podle nároku 1, při čemž jedna nebo více substitucí se nachází v oblasti třetí smyčky.
5. Varianta subtilisinu Carlsberg podle nároku 1, při čemž jedna nebo více substitucí se nachází v oblasti čtvrté smyčky.
6. Varianta subtilisinu Carlsberg podle nároku 1, při čemž jedna nebo více substitucí se nachází v oblasti páté smyčky.
7. Varianta subtilisinu Carlsberg podle nároku 1, při čemž jedna nebo více substitucí se nachází v oblasti šesté smyčky.
8. Čistící prostředek, který je vybrán ze skupiny sestávající z prostředku pro čištění tvrdého povrchu, prostředku pro mytí nádobí, ústního čistícího prostředku, zubního čistícího prostředku, čistého prostředku pro kontaktní čočky a čistícího prostředku látek, vyznacující se tím, že tento čistící prostředek obsahuje variantu subtilisinu Carlsberg podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 a nosí čistícího prostředku, čistící prostředek s výhodou znamená prostředek pro čištění tvrdých povrchů nebo prostředek pro čištění látek, tento prostředek s výhodou obsahuje alespoň 5 % hmotn. povrchově aktivního činidla a alespoň 5 % hmotn. stavebních složek, vztaženo na hmotnost prostředku, s výhodou tento prostředek dále obsahuje takové materiály čistícího prostředku, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z rozpouštědel, pufrů, enzymů, činidel pro odstraňování ušpinění, činidel pro odstraňování ušpiňení hlinkou, dispergačních činidel, zjasňovacích činidel, potlačovatelů pěnění, avivážních činidel látek, zesilovačů

pěnění, stabilizátorů enzymů, bělících činidel, barviv, parfémů a jejich směsí.

9. Gen mutantu subtilisinu Carlsberg, který kóduje variantu subtilisinu Carlsberg podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7.

Zastupuje: