



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2001132331/13, 28.04.2000

(24) Дата начала действия патента: 28.04.2000

(30) Приоритет: 30.04.1999 (пп.1-27) GB 9910168.5

(45) Опубликовано: 27.01.2005 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 0273116 A, 06.07.1988. US 4239749 A,
16.12.1980. WO 9728273 A, 07.08.1997.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 30.11.2001

(86) Заявка РСТ:
IB 00/00642 (28.04.2000)

(87) Публикация РСТ:
WO 00/66741 (09.11.2000)

Адрес для переписки:

129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры",
пат.пов. Е.Е.Назиной, рег.№ 517

(72) Автор(ы):

РАППУОЛИ Рино (IT)

(73) Патентообладатель(ли):

ЧИРОН С.Р.Л. (IT)

(54) АНТИГЕН NEISSERIA, КОДИРУЮЩАЯ ЕГО НУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА, ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к биотехнологии и может быть использовано при производстве лечебно-профилактических препаратов, активных в отношении *Neisseria meningitidis*. В изобретении представлена группа белков нейссерий, проявляющих свойства антигена. Белок со свойствами антигена включает фрагмент белка ORF 40 (аминокислотная последовательность (АП) ORF 40 приведена в формуле), который включает 7 или более расположенных подряд консервативных аминокислот. Белки, входящие в заявленную

группу белков, используют в качестве лекарственного средства или для его производства для лечения и профилактики инфекции, вызванной нейссерией, а также для производства диагностического препарата. Изобретение охватывает и нуклеиновую кислоту (Н.К.), кодирующую белок *Neisseria*. Н.К. используется аналогично белку. Использование изобретения обеспечивает максимальную распознаваемость и реактивность между штаммами нейссерий. 5 н. и 22 з.п. ф-лы, 20 ил., 7 табл.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) RU (11)

2 245 366 (13) C2

(51) Int. Cl.⁷

**C 12 N 15/31, C 07 K 14/22, A
61 K 39/095**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2001132331/13, 28.04.2000**

(24) Effective date for property rights: **28.04.2000**

(30) Priority: **30.04.1999 (cl.1-27) GB 9910168.5**

(45) Date of publication: **27.01.2005 Bull. 3**

(85) Commencement of national phase: **30.11.2001**

(86) PCT application:
IB 00/00642 (28.04.2000)

(87) PCT publication:
WO 00/66741 (09.11.2000)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg.№ 517**

(72) Inventor(s):
RAPPUOLI Rino (IT)

(73) Proprietor(s):
CHIRON S.R.L. (IT)

(54) **NEISSERIA ANTIGEN, NUCLEIC ACID ENCODING ITS, THEIR APPLYING**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology, microbiology, medicine.

SUBSTANCE: invention represents group of Neisseria proteins eliciting antigen properties. Protein eliciting antigen properties comprises fragment of protein ORF 40 (amino acid sequence of ORF 40 is given in the invention claim) that involves 7 or more conservative amino acids arranging in succession. Proteins as components of proteins in the claimed group are used as a medicinal agent or for it manufacturing for treatment and prophylaxis of

infection caused by Neisseria, and for manufacturing the diagnostic preparation. Invention relates also nucleic acid encoding the Neisseria protein. Nucleic acid is used as the protein. Applying the invention provides the maximal recognition and reactivity between strains of Neisseria. Invention can be used in manufacturing curative-prophylactic preparations with respect to Neisseria meningitides.

EFFECT: valuable biological and medicinal properties of antigen.

27 cl, 51 dwg, 10 ex

Содержание всех цитируемых в данном тексте документов в полном объеме включено здесь для сведения в виде библиографических ссылок.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается консервативных антигенов бактерий рода *Neisseria*.

5 Предпосылки

Бактерии *Neisseria meningitidis* (менингококк) и *Neisseria gonorrhoeae* (гонококк) являются неподвижными грам-отрицательными диплококками, патогенными для человека.

10 Исходя из параметров полисахаридов, составляющих оболочку менингококка, было идентифицировано 12 серогрупп *N. meningitidis*. Группа А включает патоген, который в основном связан с эпидемическими формами заболевания в присахарских областях Африки. Серогруппы В и С связаны с подавляющим большинством случаев менингита в США и большинстве развитых стран. Серогруппы W135 и Y связаны с остальными случаями в США и развитых странах.

15 В настоящее время в качестве менингококковой вакцины применяется тетравалентная полисахаридная вакцина, содержащая серогруппы А, С, Y и W135. Однако данный подход не может быть применен в отношении менингококка - В из-за того, что оболочечный полисахарид мен В является полимером $\alpha(2-8)$ -сшитой N-ацетилнейраминовой кислоты, которая также присутствует в тканях млекопитающих. В одном из подходов к созданию вакцин к мен В используют смеси белков внешней мембраны (OMP). Для преодоления 20 антигенной изменчивости были созданы поливалентные вакцины, содержащие вплоть до девяти разных белков [например, Poolman, 1992, "Development of a meningococcal vaccine". Infect. Agents Dis., 4, 13-28]. Дополнительными белками, предназначенными для использования в вакцинах с белками внешней мембраны, являлись белки ора и орс, однако ни один из указанных подходов не смог преодолеть антигенную изменчивость [например, 25 Ala'Aldeen & Borriello, 1996, "The meningococcal transferrin-binding proteins 1 and 2 are both surface exposed and generate bactericidal antibodies capable of killing homologous and heterologous strains", Vaccine, 14 (1), 49-53].

30 Большое число белковых и нуклеотидных последовательностей нейссерий описано в международных патентных заявках WO 99/24578, WO 99/36544, WO 99/57280 и WO 00/22430. Содержание указанных четырех заявок включено здесь для сведения в виде библиографической ссылки. Соответствующие данные по последовательностям штамма MC 58 опубликованы у Tettelin et al., 2000, Science, 287, 1809-1815: содержание чего также включено здесь для сведения в виде библиографической ссылки.

Описание изобретения

35 Для обеспечения максимальной распознаваемости и реактивности между штаммами могут быть использованы участки белков, которые консервативны у разных видов, серогрупп и штаммов нейссерий. Таким образом, настоящее изобретение представляет белки, включающие участки аминокислотной последовательности, которые являются общими для большинства *Neisseria*, в частности, для *N.meningitidis* и *N.gonorrhoeae*.

40 Изобретение представляет белок, включающий фрагмент белка нейссерий, причем упомянутый фрагмент состоит из "n" непрерывных консервативных аминокислот, при условии, что изобретение не охватывает своим объемом полноразмерные белки нейссерий. В зависимости от конкретного белка n равно 7 или больше (например, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 или больше). Предпочтительно фрагмент включает антигенный или 45 иммуногенный сегмент белка нейссерий.

"Консервативной" является аминокислота, которая присутствует в конкретном белке нейссерий, по крайней мере, у x% всех *Neisseria*. Величина x может составлять 50% или больше, например, 66%, 75%, 80%, 90%, 95% или даже 100% (т.е. аминокислота обнаруживается в анализируемом белке у всех *Neisseria*).

50 С целью определения того, является ли аминокислота "консервативной" в конкретном белке нейссерий, необходимо сравнить такой аминокислотный остаток в последовательностях анализируемого белка от множества разных *Neisseria* ("референсная популяция"). Референсная (контрольная) популяция может включать ряд разных видов

рода *Neisseria* (предпочтительно *N.meningitidis* и *N.gonorrhoeae*) или может включать единственный вид. Референсная популяция может включать ряд различных серогрупп конкретного вида (таких, как серогруппы A, B, C, W135, X, Y, Z и 29E менингококка *N.meningitidis*) или единственную серогруппу. Также референсная популяция может охватывать ряд разных штаммов конкретной серогруппы (таких, как штаммы NG6/88, BZ198, NG3/88, 297-0, BZ147, BZ169, 528, BZ133, NGE31, NGH38, NGH15, BZ232, BZ83 и 44/76 менингококка-B). Предпочтительная референсная популяция состоит из пяти самых обычных штаммов *N.meningitidis* и/или пяти наиболее обычных штаммов *N.gonorrhoeae*.

Предпочтительно референсная популяция включает "k" штаммов, происходящих от "k" разных ветвей соответствующего филогенетического древа, такого, как филогенезы, описанные у (a) Ni et al., 1992, *Epidemiol. Infect.*, 109, 227-239; (b) Wolff et al., 1992, *Nucleic Acids Res.*, 20, 4657; (c) Bygraves & Maiden, 1992, *J. Gen. Microbiol.*, 138, 523-531; (d) Caugant et al., 1987, *J. Bacteriol.*, 69, 2781-2792. Другое филогенетическое древо, которое может быть использовано, показано в данном тексте на фигуре 8, а еще одно - на фигуре 9b.

Должно быть понятно, что конкретные вид, серогруппа или штамм должны быть включены в состав референсной популяции, если только они кодируют белок, в котором имеется анализируемая аминокислота. Например, в случае аминокислот в пределах ORF40, описанного далее, референсная популяция не должна включать *N.gonorrhoeae* потому, что данный вид лишен ORF40.

Следовательно, для белков, обнаруживаемых и у *N.meningitidis*, и у *N.gonorrhoeae*, предпочтительная референсная популяция включает:

- *N.meningitidis* A, штамм Z2491;
- *N.meningitidis* B, штаммы NG6/88;
- *N.meningitidis* W, штаммы A22;
- *N.gonorrhoeae*, штамм Ng F62.

Указанное описано у (a) A.Seiler et al., 1996, *Mol. Microbiol.*, 19 (4), 841-856; (b) Maiden et al., 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 3140-3145; (c) Virji et al., 1992, *Mol. Microbiol.*, 6, 1271-1279; (d) Dempsey et al., 1991, *J. Bacteriol.*, 173, 5476-5486.

Для белков, обнаруживаемых только у *N.meningitidis*, однако, предпочтительная референсная популяция включает:

- *N.meningitidis* A, штамм Z2491;
- *N.meningitidis* B, штаммы NG6/88;
- *N.meningitidis* W, штаммы A22.

Аминокислотные последовательности различных *Neisseria* легко могут быть подвергнуты сравнению с помощью компьютерных программ. Обычно они должны включать сопоставление ряда последовательностей с использованием такого алгоритма, как CLUSTAL [Thompson et al., 1994, *Nucleic Acids Res.*, 22, 4673-4680; *Trends Biochem. Sci.*, 1998, 23, 403-405] или, предпочтительно, PILEUP [элемент пакета программ группы GCG из Висконсинского университета: предпочтительна версия 9.0].

Консервативные аминокислоты легко выявляются при множественном сопоставлении последовательностей: в анализируемом аминокислотном положении в сопоставляемых последовательностях должна находиться конкретная аминокислота. Консервативные аминокислоты могут быть более эффективно выявлены с использованием такой программы, как BOXSHADE [доступна, например, в режиме "on-line" от NIH], PRETTYBOX (GCG Wisconsin, vers. 10) или JALVIEW [доступна от EBI в режиме "on-line"].

Предпочтительно белок включает фрагмент одного из белков, описанных в международных патентных заявках WO 99/24578, WO 99/36544, WO 99/57280 или WO 00/22430, или одной из 2158 кодирующих рамок ORF, описанных у Tettelin et al., 2000, *Science*, 287, 1809-1815. Более конкретно, предпочтительно он включает фрагмент одного или нескольких из ORF4, ORF40, ORF46, белка 225, белка 235, белка 287, белка 519, белка 726, белка 919 и белка 953, описанных в указанных материалах (см. приведенные в данном тексте примеры). Обычно белок по настоящему изобретению не должен включать

белковую последовательность, описанную в качестве примеров в WO 99/24578, WO 99/36544, WO 99/57280, WO 00/22430 или у Tettelin et al.

Также настоящее изобретение представляет белок, включающий одну из последовательностей, показанных на фигурах.

5 Понятно, что белки по настоящему изобретению могут быть получены различными способами (например, с помощью рекомбинантной экспрессии, нативной экспрессии, очистки из клеточной культуры, химического синтеза и т.п.) и в различных формах (например, нативной, в виде химер и т.п.). Предпочтительно их получают в существенно чистой форме (т.е. по существу свободными от других белков нейссерий или белков

10 клетки-хозяина).

В соответствии со следующим аспектом настоящее изобретение представляет антитела, которые связываются с указанными белками. Антитела могут быть поликлональными или моноклональными и могут быть получены с помощью любого подходящего способа.

15 Согласно следующему аспекту изобретение представляет нуклеиновую кислоту, кодирующую белки по настоящему изобретению. Также должно быть понятно, что изобретение представляет нуклеиновую кислоту, включающую последовательности, комплементарные указанному (например, для антисмысловых конструкций и зондов).

20 Более того, изобретение представляет нуклеиновую кислоту, которая способна гибридизовать с нуклеиновой кислотой *N.meningitidis*, описанной в примерах, предпочтительно в условиях "высокой степени жесткости" (например, 65 °C в растворе 0,1 ×SSC, 0,5% ДСН).

Понятно, что нуклеиновая кислота по настоящему изобретению может быть получена различными путями (например, с помощью химического синтеза, из состава геномных или кДНК библиотек, из самих организмов и т.п.) и может принимать различные формы

25 (например, одноцепочечную, двухцепочечную, векторную, форму зонда и т.п.).

Кроме того, понятие "нуклеиновая кислота" охватывает ДНК и РНК, а также их аналоги, такие, как молекулы, включающие модифицированный скелет, а также нуклеопротеины (НКП) и т.п.

30 В соответствии со следующим аспектом изобретение представляет векторы, включающие нуклеотидные последовательности по настоящему изобретению (например, экспрессирующие векторы) и трансформированные ими клетки-хозяева.

В соответствии с другим аспектом изобретение представляет композиции, содержащие белок, антитело и/или нуклеиновую кислоту по настоящему изобретению. Указанные композиции могут быть пригодными в качестве, например, вакцин или в качестве

35 диагностических реагентов, или в качестве иммуногенных композиций.

Также изобретение представляет нуклеиновую кислоту, белок или антитело по настоящему изобретению для использования в качестве лекарственного средства (например, в качестве вакцин) или в качестве диагностических реагентов. Также оно предусматривает использование нуклеиновой кислоты, белка или антитела по настоящему

40 изобретению в производстве: (i) лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции, вызванной бактериями *Neisseria*; (ii) диагностического реагента для выявления присутствия бактерий *Neisseria* или антител, сформированных в отношении бактерий *Neisseria*; и/или (iii) реагента, который способен формировать антитела, специфичные в отношении бактерий *Neisseria*. Указанное использование предпочтительно применимо для

45 всех видов *Neisseria*.

Когда белок нейссерии включает более чем q% консервативных аминокислот, изобретение представляет использование белка нейссерии или его фрагмента в качестве неспецифичного по конкретному штамму белка, который проявляет перекрестную реактивность между многими видами, серогруппами и штаммами. Величина q может

50 составлять 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 95% или даже 100%.

Также изобретение представляет способ лечения пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества нуклеиновой кислоты, белка и/или антитела по настоящему изобретению.

В соответствии со следующим аспектом изобретение представляет различные способы.

Представляется способ выработки белков по настоящему изобретению, включающий стадию культивирования клетки-хозяина по настоящему изобретению в условиях, которые индуцируют экспрессию белка.

5 Представляется способ выработки белка или нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, причем белок или нуклеиновая кислота синтезируют отчасти или полностью с применением химических методов.

Представляется способ выявления полинуклеотидов по настоящему изобретению, включающий стадии: (а) контактирование с биологическим образцом нуклеотидного зонда в
10 соответствии с настоящим изобретением в условиях для гибридизации с образованием дуплексов; и (b) выявление упомянутых дуплексов.

Представляется способ выявления белков по настоящему изобретению, включающий стадии: (а) контактирование антитела по настоящему изобретению с биологическим образцом в условиях, подходящих для образования комплексов "антиген-антитело"; и (b)
15 выявление упомянутых комплексов.

Далее обобщаются стандартные методы и процедуры, которые могут быть использованы с целью осуществления настоящего изобретения (например, с целью использования заявленных последовательностей для вакцинации или в диагностических целях). Указанное обобщение не является ограничением для изобретения, но, напротив,
20 дает примеры того, что может быть использовано, не являясь при этом обязательным.

Общие замечания

В практике настоящего изобретения должны быть использованы, если это специально не оговаривается, стандартные методы молекулярной биологии, микробиологии, рекомбинантных ДНК и иммунологии, которые известны специалистам в данной области
25 техники. Такие методы полностью охарактеризованы в литературе, например, у Sambrook, 1989, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 2d Edition; "DNA Cloning" Volumes 1 and 2 (D.N.Glover ed. 1985); "Oligonucleotide Synthesis" (M.J. Gait ed., 1984); "Nucleic Acid Hybridization" (B.D. Hames & S.J. Higgins eds., 1984); "TRanscription and Translation" (B.D. Hames & S.J. Higgins eds., 1984); "Animal Cell Culture" (R.I. Freshney ed., 1986);
30 "Immobilized Cells and Enzymes" (IRL Press, 1986); B. Perbal, 1984, "A Practical Guide to Molecular Cloning"; периодические выпуски "Methods in Enzymology" (Academic Press Inc.), в частности, тома 154 и 155; "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (J.H. Miller & M.P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Mayer & Walker eds., 1987, "Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology" (Academic Press, London); Scopes, 1987, "Protein
35 Purification: Principles and Practice", 2d Edition (Springer-Verlag, NY) ; и "Handbook of Experimental Immunology", Volumes 1-4 (D. M. Weir & C.C. Blackwell eds., 1986).

В настоящей заявке для нуклеотидов и аминокислот используются стандартные аббревиатуры.

Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в данном тексте, в полном
40 объеме включены в качестве библиографических ссылок. В частности, содержание международных патентных заявок WO 99/24578, WO 99/36544, WO 99/57280 и WO 00/22430 включено здесь для сведения.

Определения

Композиция, содержащая X, "в существенной степени свободна от Y" тогда, когда, по
45 крайней мере, 85% по массе от суммы X+Y в композиции приходится на долю X. Предпочтительно X составляет, по крайней мере, примерно 90% по массе от общего количества X+Y в данной композиции, более предпочтительно, - по крайней мере, примерно 95% или даже 99% по массе.

Термин "содержащий" соответствует как понятию "включающий", так и "состоящий":
50 например, композиция, "содержащая" X, может состоять только из X или может включать (содержать) нечто дополнительное к X, например, X+Y.

Термин "гетерологичный" относится к двум биологическим компонентам, которые не встречаются вместе в природе. Такими компонентами могут быть клетки-хозяева, гены или

регуляторные сегменты, такие, как промоторы. Хотя гетерологичные компоненты в природе вместе не обнаруживаются, они могут обладать совместной функциональностью, например, когда промотор, гетерологичный по отношению к гену, функционально с ним соединен. Другим примером является такая ситуация, в которой последовательность

5 нейссерии гетерологична по отношению к мышинной клетке-хозяину. Дополнительными примерами могут быть два эпитопа из одного и того же или из разных белков, которые были собраны в составе общего белка в таком порядке, который отсутствует в природе.

“Сайт начала репликации” обозначает полинуклеотидную последовательность, которая инициирует и регулирует репликацию полинуклеотидов, таких, как экспрессирующий

10 вектор. Сайт начала репликации ведет себя как автономная единица полинуклеотидной репликации в клетке, обеспечивая способность к репликации под собственным контролем. Присутствие сайта начала репликации может быть необходимым для обеспечения репликации вектора в конкретной клетке-хозяине. При наличии нескольких сайтов начала репликации экспрессирующий вектор может воспроизводиться в большом числе копий в

15 присутствии подходящих белков внутри клетки. Примерами сайтов начала репликации являются автономно реплицирующиеся последовательности, которые эффективны в клетках дрожжей, а также вирусные Т-антигены, эффективные в клетках COS-7.

Термин "мутантная" последовательность определяет ДНК, РНК или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нативной или заявленной последовательности, но

20 имеющую сходство с ней. В зависимости от конкретной последовательности уровень идентичности при сравнении нативной или заявленной последовательности и мутантной последовательности предпочтительно превышает 50% (например, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или больше, что подсчитывают с помощью алгоритма Смита-Уотермана в соответствии с описанным выше). По использованию в данном тексте термин “аллельный

25 вариант” молекулы нуклеиновой кислоты или участка, для которого здесь представляется нуклеотидная последовательность, является молекулой нуклеиновой кислоты или сегментом, который находится в том же самом локусе конкретного генома другого или второго изолята, при том, что, вследствие естественной изменчивости, обусловливаемой, например, мутационным или рекомбинационным процессом, характеризуется сходной, но

30 не идентичной нуклеотидной последовательностью. Кодированный сегмент аллельного варианта обычно кодирует белок, обладающий сходным уровнем активности по сравнению с таковым у белка, кодируемого тем геном, с которым проводится данное сравнение. Аллельный вариант также может включать изменения в 5'- или 3'-нетранслируемых участках конкретного гена, таких, как регуляторные сегменты (см., например, патент США

35 №5753235).

Экспрессионные системы

Нуклеотидные последовательности *Neisseria* могут быть экспрессированы в ряде различных экспрессионных систем: например, для этой цели используются клетки

млекопитающих, бакуловирусы, растения, бактерии и дрожжи.

i. Системы клеток млекопитающих

Экспрессионные системы на основе клеток млекопитающих хорошо известны в данной области техники. Промотором для клеток млекопитающих может служить любая последовательность ДНК, способная связывать РНК - полимеразу млекопитающих, инициируя тем самым транскрипцию нижерасположенной (т.е. в 3'-сторону) кодирующей

45 последовательности (например, структурного гена) с образованием мРНК. Промотор должен включать участок инициации транскрипции, который обычно располагается проксимально по отношению к 5'-концу кодирующей последовательности, а также бокс ТАТА, обычно находящийся в 25-30 парах нуклеотидов (п.н.) выше сайта инициации транскрипции. Считается, что бокс ТАТА обеспечивает контролируемое РНК - полимеразой

50 2 начало синтеза РНК в правильном сайте. Промотор клеток млекопитающих также должен включать расположенный выше собственно промоторный элемент, обычно находящийся в 100-200 п.н. выше бокса ТАТА. Верхний промоторный элемент определяет скорость, с которой инициируется транскрипция, и может быть активен в любой ориентации [Sambrook

et al., 1989, "Expression of Cloned Genes in Mammalian Cells", In "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 2d ed.].

Гены вирусов млекопитающих обычно характеризуются интенсивной экспрессируемостью и широким кругом хозяев; следовательно, последовательности, кодирующие гены вирусов млекопитающих, являются перспективными для применения в качестве промоторных последовательностей. Примерами являются промотор ранних генов вируса SV40, промотор LTR вируса опухоли молочной железы мыши, промотор главного позднего гена аденовируса (AdMLP) и промотор вируса простого герпеса. Кроме того, последовательности, производные от невирусных генов, таких, как ген металлотионеина мыши, также являются применимыми промоторными последовательностями. Экспрессия может быть как конститутивной, так и регулируемой (индуцибельной), и в зависимости от промотора может быть индуцирована глюкокортикоидами в чувствительных к гормону клетках.

Присутствие энхансерного элемента (энхансера), объединенного с промоторными элементами, описанными выше, обычно должно усиливать экспрессию. Энхансер - это регуляторная последовательность ДНК, которая способна стимулировать транскрипцию до тысячекратного усиления в случае соединения с гомологичными или гетерологичными промоторами, при том, что синтез РНК начинается в нормальном иницирующем сайте РНК. Энхансеры также активны тогда, когда они помещаются или выше, или ниже сайта инициации транскрипции, как в нормальной, так и в инвертированной ориентации, или на расстоянии даже больше 1000 п.н. от промотора [Maniatis et al., 1987, Science, 236, 1237; Alberts et al., 1989, "Molecular Biology of the Cell", 2d ed.]. В частности, могут быть использованы энхансерные элементы, происходящие от вирусов, поскольку они обычно характеризуются более широким кругом хозяев. Примерами являются энхансер раннего гена вируса SV40 [Dijkema et al., 1985, EMBO J., 4, 761] и система "энхансер + промотор", производная от участка длинных концевых повторов (LTR) вируса саркомы Рауса [German et al., 1982b, Proc. Natl. Acad. Sci., 79, 6777] и цитомегаловируса человека [Boshart et al., 1985, Cell, 41, 521]. Кроме того, некоторые энхансеры являются регулируемыми и становятся активными только в присутствии индуктора, такого, как гормон или ион металла [Sassone-Corsi & Borelli, 1986, Trends Genet., 2, 215; Maniatis et al., 1987, Science, 236, 1237].

Молекула ДНК может быть экспрессирована внутри клеток млекопитающих. Промоторная последовательность может быть напрямую присоединена к молекуле ДНК: в этом случае первая с N-конца аминокислота в составе рекомбинантного белка всегда должна быть метионином, который кодируется стартом-кодоном ATG. Если желательно, N-концевая часть может быть отщеплена от белка путем инкубации *in vitro* с бромцианом.

Альтернативно, чужеродные белки также могут секретироваться из клетки непосредственно в питательную среду в результате создания химерных молекул ДНК, которые кодируют химерный белок, включающий лидерный (сигнальный) сегмент, обеспечивающий секрецию чужеродного белка клетками млекопитающих. Предпочтительным является наличие сайтов процессинга между лидерным сегментом и чужеродным геном, которые могут быть расщеплены либо *in vivo*, либо *in vitro*. Лидерная последовательность обычно кодирует сигнальный пептид, состоящий из гидрофобных аминокислот и обеспечивающий секрецию белка из клетки. Аденовирусный трехраздельный лидерный сегмент является примером лидерной последовательности, обеспечивающей секрецию чужеродного белка клетками млекопитающих.

Обычно последовательности терминации транскрипции и полиаденилирования, распознаваемые клетками млекопитающих, являются регуляторными сегментами, расположенными с 3'-стороны от стоп - кодона, т.е., наряду с промоторными элементами, фланкируют кодирующую последовательность. 3'-Конец зрелой мРНК образуется в результате сайт - специфического посттранскрипционного расщепления и полиаденилирования [Birnstiel et al., 1985, Cell, 41, 349; Proudfoot & Whitelaw, 1988, "Termination and 3' end processing of eukaryotic RNA", In "Transcription and splicing", ed. B.D. Hames & D.M. Glover; Proudfoot, 1989, Trends Biochem. Sci., 14, 105]. Указанные

последовательности обеспечивают транскрипцию мРНК, которая затем может быть транслирована в полипептид, кодируемый исходной ДНК. Примерами сигналов терминации транскрипции и полиаденилирования являются мотивы, происходящие из SV40 (Sambrook et al., 1989, "Expression of cloned genes in cultured mammalian cells". In "Molecular Cloning: A Laboratory Manual").

Обычно описанные выше компоненты, включая промотор, сигнал полиаденилирования и последовательность терминации транскрипции, встраивают в состав экспрессирующих конструкций одновременно. Энхансеры, интроны, включающие функциональные донорные и акцепторные сайты сплайсинга, и лидерные последовательности могут быть также

включены в экспрессирующую конструкцию, если это является желательным.

Экспрессирующие конструкции часто поддерживаются в виде репликона, т.е. внехромосомного элемента (например, плазмиды), способного стабильно сохраняться в организме-хозяине, таком, как клетка млекопитающего или бактерия. Репликационные системы для млекопитающих включают системы, происходящие от вирусов животных, для

репликации которых необходимо участие транс-регулирующих факторов. Например, плазмиды, включающие репликационные системы паповавирусов, таких, как SV40 [Gluzman, 1981, Cell, 23, 175], или полиомавирусов, реплицируются в исключительно

большом числе копий в присутствии подходящего вирусного Т-антигена. Дополнительными примерами репликонов для клеток млекопитающих являются репликоны, происходящие от

бычьего папилломавируса и вируса Эпштейна - Барр. Кроме того, такой репликон может нести две репликационные системы, что тем самым обеспечивает возможность поддержания их, например, в клетках млекопитающих с целью экспрессии и в прокариотических клетках с целью клонирования и амплификации. Примерами таких бифункциональных векторов для млекопитающих/бактерий являются векторы pMT2 [Kaufman et al., 1989, Mol. Cell. Biol., 9, 946] и pHEBO [Shimizu et al., 1986, Mol. Cell. Biol., 6, 1074].

Выбор используемых процедур трансформации зависит от вида организма - хозяина, который будет трансформирован. Способы внесения гетерологичных полинуклеотидов в клетки млекопитающих хорошо известны в данной области техники и включают опосредуемую декстраном трансфекцию, осаждение фосфатом кальция, трансфекцию с полибренном, слияние протопластов, электропорацию, инкапсулирование полинуклеотидов в липосомы и прямое микроинъектирование ДНК в ядра.

Линии клеток млекопитающих, пригодные в качестве хозяев для целей экспрессии, хорошо известны в данной области техники и включают большое число иммортализованных клеточных линий, доступных из Американской коллекции типовых культур (ATCC), включая, но тем самым не ограничиваясь, клетки яичника китайского хомячка (CHO), клетки HeLa человека, клетки почек новорожденных хомячков (ВНК), клетки почки зеленой мартишки (COS), клетки гепатоклеточной карциномы человека (например, Нер G2) и множество других клеточных линий.

ii. Бакуловирусные системы

Полинуклеотид, кодирующий белок, также может быть встроен в подходящий экспрессирующий вектор для клеток насекомых: его функциональным образом соединяют с регуляторными элементами в составе такого вектора. При конструировании вектора используют методы, хорошо известные в данной области техники. В целом, компонентами экспрессионной системы являются транспортный вектор, обычно являющийся бактериальной плазмидой, который включает фрагмент бакуловирусного генома и подходящий рестрикционный сайт, предназначенный для встраивания гетерологичного гена или генов, которые будут экспрессироваться; бакуловирус дикого типа, имеющий последовательность, которая гомологична специфичному для бакуловирусов фрагменту транспортного вектора (это обеспечивает гомологичную рекомбинацию гетерологичного гена в бакуловирусном геноме); и подходящие клетки-хозяева насекомого и культуральная среда.

После внесения в состав транспортного вектора последовательности ДНК, кодирующей

белок, данный вектор и вирусный геном дикого типа трансфецируют в клетку-хозяина насекомого, в которой вектор и вирусный геном могут рекомбинировать. Упакованный рекомбинантный вирус экспрессируется, а рекомбинантные бляшки идентифицируют и очищают. Материалы и методы для конструирования экспрессионных систем

5 “бакуловирус/клетки насекомых” имеются в продаже в виде специальных наборов, помимо прочего, у фирмы Invitrogen, San Diego, CA (набор "Max-Bac kit"). Названные методы в целом известны специалистам в данной области техники и подробно охарактеризованы в руководстве Саммерса и Смита (Summers & Smith, 1987, Texas Agricult. Exper. Stat. Bull., №1555) (здесь и далее цитируется как "Summers & Smith").

10 Перед встраиванием последовательности ДНК, кодирующей белок, в состав бакуловирусного генома, описанные выше компоненты, включая промотор, лидерный сегмент (если он желателен), представляющую интерес кодирующую последовательность и последовательность терминации транскрипции, обычно komponуют в промежуточную переносящую конструкцию (транспортный вектор). Такая конструкция может включать

15 единственный ген и функционально присоединенные к нему регуляторные элементы; или множественные гены, каждый из которых имеет “собственный” комплект функционально присоединенных регуляторных элементов; или множественные гены, находящиеся под контролем того же набора регуляторных элементов. Промежуточные переносящие конструкции часто поддерживаются в виде репликона, такого, как внехромосомный элемент

20 (например, плаزمид), способного стабильно сохраняться в организме-хозяине, таком, как бактерия. Такой репликон должен включать репликационную систему, что тем самым обеспечит поддержание в подходящем организме-хозяине с целью клонирования и амплификации.

В настоящее время наиболее распространенным транспортным вектором для внесения

25 чужеродных генов в AcNPV является pAc 373. Также были сконструированы и многие другие векторы, известные специалистам в данной области техники. Они включают, например, pVL985 (в котором изменяется старт-кодон гена полигедрина с ATG на ATT и который вносит клонирующий BamHI-сайт в 32 парах нуклеотидов ниже кодона ATT: см. Luckow & Summers, 1989, Virology, 17, 31).

30 Обычно плазмиды также включают сигнал полиаденилирования гена полигедрина (Miller et al., 1988, Ann. Rev. Microbiol., 42, 177), прокариотический ген резистентности к ампициллину (amp) и точку начала репликации, необходимые для отбора и воспроизведения в клетках E.coli.

Бакуловирусные транспортные векторы обычно включают бакуловирусный промотор.

35 Бакуловирусный промотор - это любая последовательность ДНК, способная связываться с бакуловирусной РНК-полимеразой и инициировать транскрипцию нижерасположенной кодирующей последовательности (например, структурного гена) в направлении 5'→3' с образованием мРНК. Промотор должен включать сайт инициации транскрипции, который обычно помещают проксимально по отношению к 5'-концу кодирующей

40 последовательности. Данный участок инициации транскрипции обычно включает сайт связывания РНК - полимеразы и сайт инициации транскрипции. Бакуловирусный транспортный вектор также может включать второй домен, определяемый как “энхансер”, который, если присутствует, обычно находится на расстоянии от структурного гена. Экспрессия может быть либо контролируемой, либо конститутивной.

45 Структурные гены, интенсивно транскрибируемые на поздних этапах вирусного инфекционного цикла, позволяют выделить конкретно применимые промоторные последовательности. Примерами являются последовательности, производные от гена, кодирующего вирусный белок - полигедрин (полиэдрин) (Friesen et al., 1986, "The Regulation of Baculovirus Gene Expression", in "The Molecular Biology of Baculoviruses", ed. W.Doerfler; EP №№127839 и 155476), и гена, кодирующего белок p10 (Vlak et al., 1988, J. Gen. Virol., 69, 765).

ДНК, кодирующая подходящие сигнальные последовательности, может быть производной от генов, кодирующих секретлируемые белки насекомых или бакуловирусов,

такие, как ген полигедрина бакуловируса (Carbonell et al., 1988, Gene, 73, 409). Как альтернатива, при том, что сигналы посттрансляционных модификаций в клетках млекопитающих (таких, как отщепление сигнального сегмента, протеолитическое расщепление и фосфорилирование), по-видимому, распознаются и клетками насекомых, а сигналы, необходимые для секреции и накопления в ядре, также, по-видимому, консервативны в клетках позвоночных и беспозвоночных животных, для обеспечения секреции у насекомых также можно использовать лидерные сегменты, происходящие не от насекомых, такие, как производные от генов, кодирующих α -интерферон человека (Maeda et al., 1985, Nature, 315, 592), рилизинг - фактор гастрин человека (Lebacqz-Verheyden et al., 1988, Mol. Cell. Biol., 8, 3129), интерлейкин-2 человека (Smith et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 8404), интерлейкин-3 мыши (Miyajima et al., 1987, Gene, 58, 273); и глюкоцереброзидазу человека (Martin et al., 1988, DNA, 7, 99).

Рекомбинантный полипептид или полипротеин может быть экспрессирован внутриклеточно или, если он экспрессируется с участием соответствующих регуляторных последовательностей, он может секретироваться. Для эффективной внутриклеточной экспрессии нехимерных чужеродных белков обычно нужны гетерологичные гены, которые в идеале включают короткую лидерную последовательность, включающую подходящие сигналы инициации трансляции, предшествующие старт - кодону ATG. Если желательно, остаток метионина с N-конца может быть отщеплен от зрелого белка путем инкубации *in vitro* с бромцианом.

Как альтернатива, рекомбинантные полипротеины или белки, которые в естественных условиях не являются секретлируемыми, могут быть секретированы из клеток насекомых путем создания химерных молекул ДНК, которые кодируют химерный белок, включающий лидерный сегмент, обеспечивающий секрецию чужеродного белка у насекомых. Лидерная последовательность обычно кодирует сигнальный пептид, состоящий из гидрофобных аминокислот и обеспечивающий перемещение белка в эндоплазматический ретикулум.

После встраивания последовательности ДНК и (или) гена, кодирующего экспрессионный продукт, являющийся предшественником белка, клетку-хозяина насекомого одновременно трансформируют гетерологичной ДНК транспортного вектора и геномной ДНК бакуловируса дикого типа, обычно с применением котрансфекционных методов. Промотор и последовательность терминации транскрипции данной конструкции обычно должны включать сегмент бакуловирусного генома длиной 2-5 т.п.н. Способы внесения гетерологичной ДНК по желаемому сайту в состав бакуловируса известны в данной области техники (см. Summers & Smith, цит. выше; Ju et al., 1987; Smith et al., 1983, Mol. Cell. Biol., 3, 2156; Luckow & Summers, 1989). Например, встраивание может быть произведено внутрь гена, такого, как ген полигедрина, для чего используется двойная перекрестная рекомбинация; также встраивание может быть осуществлено по рестрикционному сайту, сконструированному в пределах желательного бакуловирусного гена (Miller et al., 1989, Bioessays, 4, 91). В случае клонирования в состав экспрессирующего вектора последовательности ДНК вместо гена полигедрина, ее фланкируют с обеих сторон (5' и 3') последовательностями, специфичными для гена полигедрина, и помещают ниже полигедринового промотора.

Заново сформированный бакуловирусный экспрессирующий вектор последовательно упаковывают в инфекционный рекомбинантный бакуловир. Гомологичная рекомбинация происходит с низкой частотой (от примерно 1% до примерно 5%), поэтому подавляющее большинство продуцируемых в результате котрансфекции вирусов представляет собой вирусы дикого типа. Следовательно, к идентификации рекомбинантных вирусов необходим специальный подход. Преимуществом данной экспрессионной системы является возможность визуального скрининга, позволяющего выявлять рекомбинантные вирусы. Белок полигедрин, продуцируемый вирусами дикого типа, вырабатывается в очень большом количестве в ядрах инфицированных клеток на поздних этапах после инфицирования вирусом. Накапливаемый полигедрин образует тельца включения, которые также содержат погруженные в них частицы. Такие тельца включения размером до 15 мкм

интенсивно преломляют свет: это придает им яркое свечение, которое может быть легко выявлено в обычном световом микроскопе. В клетках, инфицированных рекомбинантными вирусами, тельца включения отсутствуют. Для разграничения рекомбинантных вирусов и вирусов дикого типа трансфекционный надосадочный слой вносят на монослойную культуру клеток насекомых с применением методов, хорошо известных специалистам в данной области техники. А именно бляшки анализируют под световым микроскопом целью выявления присутствия (как признака вируса дикого типа) или отсутствия (как признака рекомбинантного вируса) телец включения ("Current Protocols in Microbiology", Vol. 2, eds. Ausubel et al., раздел 16.8 (Supp. 10, 1990); Summers & Smith, цит. выше; Miler et al., 1989).

Рекомбинантные бакуловирусные экспрессирующие векторы были сконструированы с целью инфицирования различных типов клеток насекомых. Например, помимо прочего, рекомбинантные бакуловирусы были сконструированы для: комара *Aedes aegypti*, совки *Autographa californica*, тутового шелкопряда *Bombyx mori*, дрозофилы *Drosophila melanogaster*, *Spodoptera frugiperda* и совки *Trichoplusia ni* (WO 89/046699; Carbonell et al., 1985, J. Virol., 56, 153; Wright, 1986, Nature, 321, 718; Smith et al., 1983, Mol. Cell. Biol., 3, 2156; как обзор см. Fraser et al., 1989, In Vitro Cell. Develop. Biol., 25, 225).

Имеются в продаже клетки и культуральные среды как для прямой, так и химерной экспрессии гетерологичных полипептидов в бакуловирусной/экспрессионной системе; технология культивирования клеток в целом хорошо известна специалистам в данной области техники (см., например. Summers & Smith, цит. выше).

Модифицированные клетки насекомых затем могут быть выращены в подходящей питательной среде, которая обеспечит стабильное поддержание плазмиды, присутствующей в модифицированном насекомом-хозяине. В случае, когда экспрессируемый ген находится под контролем индуцибельных регуляторов, организм-хозяин может быть выращен при очень высоких плотностях с последующей индукцией экспрессии. Альтернативно, когда экспрессия является конститутивной, искомым продукт будет постоянно экспрессироваться в культуральную среду, а питательная среда при этом должна непрерывно циркулировать, выделяя искомый интересующий продукт и пополняя истощаемую питательную среду. Указанный продукт может быть очищен с помощью таких методов, как хроматография, например, ВЭЖХ, аффинная хроматография, ионообменная хроматография и т.п.; электрофорез; центрифугирование в градиенте плотности; экстракция растворителем; или подобное. Если необходимо, продукт может быть подвергнут дополнительной очистке, чтобы обеспечить удаление по существу любых белков насекомого, которые также секретируются в культуральную среду или появляются после лизиса клеток насекомого, в результате чего обеспечивается получение продукта, который по сути является свободным от клеточного дебриса, например, белков, липидов и полисахаридов.

С целью обеспечения экспрессии белка рекомбинантные клетки-хозяева, производные от полученных трансформантов, инкубируют в условиях, которые обеспечивают экспрессию последовательности, кодирующей рекомбинантный белок. Такие условия могут варьироваться в зависимости от выбранной клетки-хозяина. Однако такие условия легко могут быть подобраны специалистом в данной области техники на основе сведений, известных в данной области техники.

iii Растительные системы

В данной области техники известны многочисленные генетические экспрессионные системы, основанные на культурах растительных клеток и цельных растениях. Примеры таких генетических экспрессионных систем для растительных клеток можно найти в патентах США №№5693506, 5659122 и 5608143. Кроме того, такие примеры генетической экспрессии в культивируемых растительных клетках описаны Ценком (Zenk, 1991, Phytochemistry, 30, 3861-3863). Описания сигнальных пептидов растительных белков можно найти, в дополнение к указанным выше источникам, в работах Vulcombe et al., 1987, Mol. Gen. Genet., 209, 33-40; Chandler et al., 1984, Plant Mol. Biol., 3, 407-418; Rogers, 1985, J. Biol. Chem., 260, 3731-3738; Rothstein et al., 1987, Gene, 55, 353-356; Whittier et al., 1987,

Nucl. Acids Res., 15, 2515-2535; Wirsal et al., 1989, Mol. Microbiol., 3, 3-14; Yu et al., 1992, Gene, 122, 247-253. Описание параметров регуляции экспрессии растительных генов с участием фитогормона гибберелловой кислоты - и секретируемых ферментов, индуцируемых гибберелловой кислотой, можно найти у R.L.Jones & J. MacMillan, 1984, "Gibberellins", In "Advanced Plant Physiology", ed. M.B.Wilkins, Pitman Publ. Ltd, London, pp.21-52. Ссылочные материалы, описывающие другие гены, регулируемые с участием метаболитических механизмов: Sheen, 1990, Plant Cell, 2, 1027-1038; Maas et al., 1990, EMBO J., 9, 3447-3452; Benkel & Hickey, 1987, Proc. Natl. Acad. Sci., 84, 1337-1339.

Обычно с использованием методологий, известных в данной области техники, желательную полинуклеотидную последовательность встраивают в состав экспрессионной кассеты, включающей генетические регуляторные элементы, сконструированные для функционирования в растениях. Экспрессионную кассету встраивают в желательный экспрессирующий вектор вместе с последовательностями, расположенными выше и ниже экспрессионной кассеты и пригодными для обеспечения экспрессии в растении-хозяине.

Сопутствующие последовательности могут иметь плазмидное или вирусное происхождение и обеспечивать необходимые характеристики вектору, например, способность переносить ДНК из исходного используемого для клонирования организма-хозяина, такого, как бактерия, в желательное растение-хозяин. Базовая бифункциональная ("бактериально-растительная") векторная конструкция предпочтительно должна включать прокариотическую точку начала репликации, активную в широком круге хозяев, прокариотический селективный маркер и (в случае трансформации бактерий *Agrobacterium*) последовательности Т-ДНК, что позволит осуществлять перенос генов в геном растений на основе трансформации с помощью *Agrobacterium*. Когда идентификация гетерологичного гена затруднена, данная конструкция должна предпочтительно также включать ген селективного маркера, пригодного для выявления того, была ли трансформирована растительная клетка. Обзор по селективным маркерам, например, для семейства злаковых, можно найти у Wilmsink & Dons, 1993, Plant Mol. Biol. Rept., 11(2), 165-185.

Также рекомендуется включать последовательности, пригодные для обеспечения интеграции гетерологичной последовательности в геном растения. Ими могут быть транспозонные последовательности и подобное, которые связаны с процессами гомологичной рекомбинации, равно как и *Ti*-последовательности, которые обуславливают случайное встраивание гетерологичной экспрессионной кассеты в геном растения. Подходящими прокариотическими селективными маркерами являются резистентные к антибиотикам, таким, как ампициллин или тетрациклин. Другие последовательности ДНК, кодирующие дополнительные функции, также могут входить в состав вектора, будучи известными в данной области техники.

Молекулы нуклеиновых кислот по настоящему изобретению могут быть включены в состав экспрессионной кассеты, предназначенной для экспрессии представляющего интерес белка (белков). Обычно используется единственная экспрессионная кассета, хотя возможно использование двух или большего числа таких кассет. Рекомбинантная экспрессионная кассета должна включать в дополнение к последовательности, кодирующей гетерологичный белок, следующие элементы: промоторный сегмент, растительные 5'-нетранслируемые последовательности, иницирующий кодон, присутствие или отсутствие которого зависит от того, имеется ли он в составе анализируемого структурного гена, и последовательности терминации транскрипции и трансляции. Уникальные рестрикционные сайты по 5'- и 3'-концам данной кассеты обеспечивают удобное встраивание в состав исходного вектора.

Гетерологичная кодирующая последовательность может относиться к любому белку по настоящему изобретению. Последовательность, кодирующая интересующий белок, будет кодировать сигнальный пептид, который обеспечит процессинг и перемещение белка, если это необходимо, и, как правило, должна быть лишена любой последовательности, которая бы обусловила связывание желательного белка по настоящему изобретению с мембраной. При том, что в большинстве случаев участок инициации транскрипции будет предназначен

для гена, который экспрессируется и переносится в процессе прорастания, путем использования сигнального пептида, обеспечивающего перемещение, также можно обеспечить перемещение желательного белка. В этом случае представляющий интерес белок (белки) будет выводиться из клеток, в которых он был экспрессирован: следовательно, он может быть эффективно собран. Обычно секреция в семенах происходит из алейроновой области или щиткового эпителия в эндосперм семени. Хотя нет конкретной необходимости в секреции белка из клеток, в которых он вырабатывался, такой подход облегчает выделение и очистку рекомбинантного белка.

Поскольку окончательная экспрессия желательного генного продукта должна происходить в эукариотической клетке, желательным является определить, не содержит ли какой-либо из участков клонированного гена последовательности, которые могут быть затем утрачены в виде интронов под действием механизма сплайсинга, свойственного организму-хозяину. Если они есть, то с применением метода направленного (сайт-специфичного) мутагенеза указанный "интронный" участок может быть изменен таким образом, чтобы исключить утрату части генетической информации из-за наличия ложно-интронных сигналов (Reed & Maniatis, 1985, Cell, 41, 95-105).

Вектор может быть напрямую микроинъектирован в клетки растений с использованием микропипеток, что обеспечит механический перенос рекомбинантной ДНК (Crossway, 1985, Mol. Gen. Genet., 202, 179-185). Также генетический материал может быть перенесен в растительную клетку с использованием полиэтиленгликоля (Krens et al., 1982, Nature, 296, 72-74). Другим способом внесения сегментов нуклеиновых кислот является высокоскоростное баллистическое внедрение мелких шариков или частиц ("микроснарядов"), внутри которых или на поверхности которых находится нуклеиновая кислота (Klein et al., 1987, Nature, 327, 70-73; Knudsen & Muller, 1991, Planta, 185, 330-336 - в этих работах описывается применение метода бомбардировки микрочастицами эндосперма с целью получения трансгенных растений ячменя). Еще одним способом внесения может быть слияние протопластов с другими компонентами, такими, как миниклетки, клетки, лизосомы или иные способные участвовать в слиянии тельца, имеющие липидную поверхность (Fraley et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 1859-1863).

Вектор также может быть внесен в растительные клетки с применением электропорации (Fromm et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 5824). В указанном способе протопласты растений электропорируют в присутствии плазмид, включающих генную конструкцию. Электрические импульсы, характеризующиеся высоким значением напряженности электрического поля, обратимо "продырявливают" биологические мембраны, обеспечивая тем самым проникновение плазмид внутрь. Электропорированные растительные протопласты возобновляют свою клеточную стенку, делятся и образуют растительные каллюсы.

Все растения, из которых могут быть выделены протопласты с последующим культивированием и получением цельных регенерированных растений, могут быть трансформированы в соответствии с настоящим изобретением таким образом, чтобы затем получить цельные растения, несущие перенесенный ген. Известно, что практически все растения могут быть регенерированы из культивируемых клеток или тканей, включая, но тем самым не ограничиваясь, все основные виды сахарного тростника, сахарной свеклы, хлопчатника, плодовых и других деревьев, бобовых растений и овощных культур. Некоторыми подходящими растениями, например, являются виды родов *Fragaria*, *Lotus*, *Medicago*, *Onobrychis*, *Trifolium*, *Trigonella*, *Vigna*, *Citrus*, *Linum*, *Geranium*, *Manihot*, *Daucus*, *Arabidopsis*, *Brassica*, *Raphanus*, *Sinapis*, *Atropa*, *Capsicum*, *Datura*, *Hyoscyamus*, *Lycopersion*, *Nicotiana*, *Solanum*, *Petunia*, *Digitalis*, *Majorana*, *Cichorium*, *Helianthus*, *Lactuca*, *Bromus*, *Asparagus*, *Antirrhinum*, *Hererocallis*, *Nemesia*, *Pelargonium*, *Panicum*, *Pennisetum*, *Ranunculus*, *Senecio*, *Salpiglossis*, *Cucumis*, *Browaalia*, *Glycine*, *Lolium*, *Zea*, *Triticum*, *Sorghum* и *Datura*.

Способы регенерации зависят от вида растения, но в целом всегда вначале получают

суспензию трансформированных протопластов, несущих копии гетерологичного гена. Потом формируют каллюсные ткани, в которых могут быть индуцированы побеги с последующим формированием корешков на них. Альтернативно, в суспензии протопластов можно индуцировать образование зародышей. Такие зародыши прорастают как обычные зародыши, образуя растения. Культуральные среды обычно должны содержать различные аминокислоты и гормоны, такие, как ауксин и цитокины. Также предпочтительным является добавление в культуральную среду глутаминовой кислоты и пролина, особенно для таких видов, как кукуруза и люцерна. Побеги и корешки в норме развиваются одновременно. Эффективность регенерации будет зависеть от культуральной среды, генотипа растения и от параметров конкретной культуры. Если эти три переменных находятся под контролем, то регенерация оказывается воспроизводимой и повторяемой.

В некоторых системах культивирования растительных клеток желательный белок по настоящему изобретению может выделяться сам или, альтернативно, такой белок можно экстрагировать из цельного растения. В тех случаях, когда желательный белок по настоящему изобретению секретируется в культуральную среду, он может быть собран. Альтернативно, зародыши и беззародышевые "полусемена" или другая растительная ткань могут быть механически разрушены с целью выделения секретируемого белка из клеток и тканей. Полученную смесь можно суспендировать в буферном растворе с целью выделения растворимых белков. Затем для очистки рекомбинантного белка можно использовать стандартные методы выделения и очистки белков. С целью оптимизации экспрессии и выделения гетерологичного белка параметры времени, температуры, pH, содержания кислорода и объема могут быть откорректированы с помощью стандартных процедур.

iv Бактериальные системы

Методы экспрессии в бактериальных клетках хорошо известны в данной области техники. Бактериальным промотором является любая последовательность ДНК, способная связывать бактериальную РНК-полимеразу и инициировать транскрипцию нижерасположенной (в направлении 3') кодирующей последовательности (например, структурного гена) с образованием мРНК. В промоторе должен присутствовать участок инициации транскрипции, обычно находящийся проксимально по отношению к 5'-концу кодирующей последовательности. Данный участок инициации транскрипции обычно включает сайт связывания РНК - полимеразы и сайт инициации транскрипции. Бактериальный промотор также может включать второй домен, называемый "оператором", который может перекрываться с соседним сайтом связывания РНК - полимеразы, с которого начинается синтез РНК. Оператор обеспечивает негативно регулируемую (т.е. индуцибельную) транскрипцию: репрессорный белок может связываться на операторе, тем самым подавляя транскрипцию конкретного гена. Конститутивная экспрессия может иметь место в отсутствие негативных регуляторных элементов, таких, как оператор. Кроме того, позитивная регуляция может обеспечиваться последовательностью связывания ген-активирующего фактора: она, если присутствует, находится проксимально (с 5'-стороны) по отношению к последовательности связывания РНК - полимеразы. Примером ген - активирующего белка является катаболический активаторный белок (CAP), который облегчает инициацию транскрипции lac-оперона *Escherichia coli* (*E.coli*) [Raibaud et al., 1984, Annu. Rev. Genet., 18, 173]. Таким образом, регуляция экспрессии может быть позитивной или негативной, тем самым усиливая или ослабляя транскрипцию.

Последовательности, кодирующие ферменты метаболического пути, представляют собой особенно полезные промоторные последовательности. Примерами являются промоторные последовательности, происходящие от генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме сахаров, таких, как галактоза, лактоза (lac) [Chang et al., 1977, Nature, 198, 1056] и мальтоза. Дополнительными примерами являются промоторные последовательности, производные от биосинтетических ферментов, таких, как ферменты биосинтеза триптофана (trp) [Goeddel et al., 1980, Nucl. Acids Res., 8, 4057; Yelverton et al., 1981, Nucl. Acids Res., 9, 731; патент США №4738921; EP-A-0036776 и EP-A-0121775].

Промоторная система β -лактамазы (bla) [Weissmann, 1981, "The cloning of interferon and other mistakes". In "Interferon 3", ed. I.Gresser] и промоторные системы PL λ -фага [Shimatake et al., 1981, Nature, 292, 128] и фага T5 [патент США №4689406] также применимы в качестве промоторных последовательностей.

5 Кроме того, синтетические промоторы, которые не встречаются в природе, также могут выполнять роль бактериальных промоторов. Например, последовательности активации транскрипции одного из бактериальных или фаговых промоторов могут быть соединены с оперонными последовательностями другого бактериального или фагового промотора, в результате чего образуется синтетический химерный промотор [патент США №4551433].
 10 Например, промотор tac является химерным промотором trp-lac, состоящим из последовательностей промотора trp и lac-оперона, которые находятся под контролем lac-репрессора [Amann et al., 1983, Gene, 25, 167; de Boer et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci., 80, 21]. Более того, бактериальный промотор может включать естественно встречающиеся промоторы небактериального происхождения, которые обладают способностью связывать
 15 бактериальную РНК-полимеразу и инициировать транскрипцию. Естественно встречающийся промотор небактериального происхождения также можно соединить с совместимой РНК-полимеразой с обеспечением высокого уровня экспрессии некоторых генов в прокариотических клетках. Система "РНК-полимераза/промотор" бактериофага T7 является примером составной промоторной системы [Studier et al., 1986, J. Mol. Biol., 189,
 20 113; Tabor et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci., 82, 1074]. Кроме того, химерный промотор также может состоять из фагового промотора и операторного сегмента генома E.coli (ЕРО-А-0267851).

В дополнение к функциональной промоторной последовательности функциональный сайт связывания на рибосоме также применим для обеспечения экспрессии чужеродных
 25 генов у прокариот. У E.coli сайт связывания на рибосоме называют последовательностью Шайна-Дальгарно (SD): она включает старт-кодон (ATG) и последовательность из 3-9 нуклеотидов, расположенную в 3-11 нуклеотидах выше старт-кодона [Shine et al., 1975, Nature, 254, 34]. Последовательность SD, как считается, способствует связыванию мРНК на рибосоме за счет спаривания оснований последовательности SD и 3'-конца 16S-рРНК E.coli
 30 [3teitz et al., 1979, "Genetic signals and nucleotide sequences in messenger RNA", In "Biological Regulation and Development: Gene Expression", ed. R.F.Goldberger]. Экспрессия эукариотических генов и прокариотических генов со "слабым" сайтом связывания на рибосоме описана у Sambrook et al., 1989, "Expression of cloned genes in Escherichia coli". In "Molecular Cloning: A Laboratory Manual".

35 Молекула ДНК может быть экспрессирована внутри клетки. Промоторную последовательность можно напрямую присоединить к этой молекуле ДНК: в этом случае первая аминокислота с N-конца всегда должна быть метионином, который кодируется старт-кодонами ATG. Если желательно, метионин с N-конца полипептида может быть отщеплен путем инкубации in vitro с бромцианом или путем инкубации in vivo или in vitro с
 40 бактериальным ферментом - пептидазой N-концевого метионина (ЕРО-А-0219237).

Химерные белки являются альтернативой прямой экспрессии. Обычно последовательность ДНК, кодирующую N-концевой участок эндогенного бактериального белка или другого стабильного белка, соединяют с 5'-концом гетерологичных кодирующих последовательностей. В результате экспрессии такой конструкции образуется химера
 45 (гибрид) двух аминокислотных последовательностей. Например, клеточный ген фага λ может быть соединен по своему 5'-концу с чужеродным геном с последующей экспрессией в бактерии. Получаемый в результате химерный белок предпочтительно сохраняет в своем составе сайт для процессинга с участием фермента (фактора Ха), в результате чего происходит отщепление фагового белка от продукта чужеродного гена
 50 [Nagai et al., 1984, Nature, 309, 810]. Химерные белки также могут быть сформированы с использованием последовательностей генов lac Z [Jia et al., 1987, Gene, 60, 197], trp E [Allen et al., 1987, J. Biotechnol., 5, 93; Makoff et al., 1989, J. Gen. Microbiol., 135, 11] и Chey [EP-A-0324647]. Последовательность ДНК в районе соединения двух кодирующих

аминокислотных последовательностей может кодировать сайт расщепления, а может и не кодировать его. Другим примером является химерный белок с убихитином. Такой химерный белок конструируют вместе с убихитиновым сегментом, в котором предпочтительно сохранен сайт-мишень для расщепляющего фермента (например, специфичной по процессингу убихитина протеазы), для отщепления убихитина от чужеродного полипептида. С применением такого подхода можно выделять нативный чужеродный белок [Miller et al., 1989, Bio/Technology, 7, 698].

Альтернативно, чужеродные белки также могут быть секретированы клетками за счет создания химерных молекул ДНК, которые кодируют химерный белок, включающий последовательность сигнального пептида, обеспечивающий секрецию чужеродного белка бактериями [патент США №4336336]. Сегмент сигнальной последовательности обычно кодирует сигнальный пептид, состоящий из гидрофобных аминокислот, которые обеспечивают секрецию белка из клетки. Такой белок секретируется либо в культуральную среду (для грам - положительных бактерий), либо в периплазматическое пространство, расположенное между внутренней и внешней мембранами клетки (для грам - отрицательных бактерий).

Предпочтительно на участке между сигнальным пептидным сегментом и чужеродным геном присутствуют сайты процессинга, которые могут быть расщеплены либо *in vivo*, либо *in vitro*.

ДНК, кодирующая подходящие сигнальные последовательности, может происходить от генов, кодирующих секретирываемые бактериальные белки, таких, как ген белка внешней мембраны *E.coli* (*ompA*) [Masui et al., 1983, in "Experimental Manipulation of Gene Expression"; Ghayeb et al., 1984, EMBO J., 3, 2437] и сигнальная последовательность гена *phoA*, кодирующего щелочную фосфатазу *E.coli* [Oka et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci., 82, 7212]. В качестве дополнительного примера можно привести сигнальную последовательность гена α -амилазы различных штаммов палочек *Bacillus*, которая может быть использована для обеспечения секреции гетерологичных белков из клеток *B.subtilis* [Palva et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 5582; EP-A-0244042].

Обычно последовательности терминации транскрипции, распознаваемые бактериями, представлены регуляторными сегментами, находящимися с 3'-стороны от стоп - кодона трансляции: соответственно, наряду с промотором они фланкируют кодирующую последовательность. Указанные последовательности обеспечивают транскрипцию мРНК, которая затем может быть транслирована в полипептид, кодируемый этим участком ДНК. Последовательности терминации транскрипции, как правило, включают последовательности ДНК примерно из 50 нуклеотидов, способные образовывать выпетленные структуры, которые облегчают остановку транскрипции. Примерами являются последовательности терминации транскрипции, производные от генов, имеющих сильные промоторы, таких, как ген *trp* *E.coli*, равно как и от других биосинтетических генов.

Обычно описанные выше компоненты, включая промотор, сигнальную последовательность (если она желательна), интересующую кодирующую последовательность и последовательность терминации транскрипции, вместе встраивают в экспрессирующие конструкции. Экспрессирующие конструкции часто поддерживаются в составе репликона, такого, как внехромосомный элемент (например, плазида), способного стабильно сохраняться в организме-хозяине, таком, как бактерия. Репликон должен включать репликационную систему, которая бы обеспечивала ему способность воспроизводиться в прокариотическом хозяине, предназначенном либо для экспрессии, либо для клонирования и амплификации. Кроме того, репликон может быть либо высококопийной, либо низкокопийной плазмидой. Высококопийная плазида должна в принципе характеризоваться числом копий от примерно 5 до примерно 200, а обычно от примерно 10 до примерно 150. Организм-хозяин, несущий высококопийную плазмиду, предпочтительно должен нести, по крайней мере, примерно 10 плазмид, а более предпочтительно, - по крайней мере, примерно 20 плазмид. Высококопийные или низкокопийные векторы могут быть отобраны на основе того влияния, которое вектор и

чужеродный белок оказывают на организм-хозяин.

Альтернативно, экспрессирующие конструкции могут быть внесены в бактериальный геном с использованием интегрирующего вектора. Интегрирующие векторы обычно имеют в своем составе, по крайней мере, одну последовательность, гомологичную участку бактериальной хромосомы: это обеспечивает вектору возможность встраиваться. Как
5 считается, такая интеграция обуславливается рекомбинацией между гомологичными участками ДНК в составе вектора и бактериальной хромосомы. Например, интегрирующие векторы, сконструированные на основе ДНК различных штаммов *Bacillus*, встраиваются в хромосому *Bacillus* (EP-A-0127328). Интегрирующие векторы также могут включать фаговые
10 или транспозонные последовательности.

Обычно внехромосомные и интегрирующие экспрессирующие конструкции могут включать селективные маркеры, обеспечивающие отбор бактериальных штаммов, которые были подвергнуты трансформации. Селективные маркеры могут быть экспрессированы в бактериальном организме-хозяине и могут включать гены, которые делают бактерии
15 резистентными к лекарственным препаратам, таким, как ампициллин, хлорамфеникол, эритромицин, канамицин (неомицин) и тетрациклин [Davies et al., 1978, Annu. Rev. Microbiol., 32, 469]. Селективные маркеры также могут включать биосинтетические гены, такие, как гены ферментов, вовлеченных в биосинтез гистидина, триптофана и лейцина.

Альтернативно, некоторые из описанных выше компонентов могут быть включены
20 вместе друг с другом в состав трансформирующих векторов. Трансформирующие векторы обычно включают селективный маркер, который либо сохраняется в репликоне, либо преобразуется в интегрирующий вектор в соответствии с описанным выше.

Экспрессирующие и трансформирующие векторы (в виде либо внехромосомных репликонов, либо интегрирующих векторов) были сконструированы для многих видов
25 бактерий. Например, экспрессирующие векторы были созданы, помимо прочего, для следующих видов бактерий: сенная палочка *Bacillus subtilis* [Palva et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 5582; EP-A-0036259 и EP-A-0063953; WO 84/04541], кишечная палочка *Escherichia coli* [Shimatake et al., 1981, Nature, 292, 128; Amann et al., 1985, Gene, 40, 183; Studier et al., 1986, J. Mol. Biol., 189, 113; EP-A-0036776, EP-A-0136829 и EP-A-0136907],
30 стрептококки *Streptococcus cremoris* [Powell et al., 1988, Appl. Environ. Microbiol., 54, 655], *Streptococcus lividans* [Powell et al., 1988, Appl. Environ. Microbiol., 54, 655], стрептомицет *Streptomyces lividans* [патент США №4745056].

Способы внесения экзогенной ДНК в бактериальные организмы-хозяева хорошо известны в данной области техники и обычно включают трансформацию бактерий,
35 обработанных хлористым кальцием или другими агентами, такими, как двухвалентные катионы и диметилсульфоксид. ДНК также может быть внесена в бактериальные клетки методом электропорации. Трансформационные процедуры обычно варьируются в зависимости от вида бактерии, который предстоит трансформировать: см., например, Masson et al., 1989, FEMS Microbiol. Lett., 60, 273; Palva et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci.
40 USA, 79, 5582; EP-A-0036259 и EP-A-0063953; WO 84/04541 (бактерии рода *Bacillus*), Miller et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci., 85, 856; Wang et al., 1990, J. Bacteriol., 172, 949 (бактерии рода *Campylobacter*), Cohen et al., 1973, Proc. Natl. Acad. Sci., 69, 2110; Dower et al., 1988, Nucl. Acids Res., 16, 6127; Kushner, 1978, "An improved method for transformation of *Escherichia coli* with ColEI-derived plasmids". In "Genetic Engineering: Proc. Intern. Symp.
45 Genet. Engineering", eds. H.W. Boyer & S. Nicosia; Mandel et al., 1970, J. Mol. Biol., 53, 159; Taketo, 1988, Biochim. Biophys. Acta, 949, 318 (*Escherichia*), Chassy et al., 1987, FEMS Microbiol. Lett., 44, 173 (молочнокислые бактерии рода *Lactobacillus*), Fiedler et al., 1988, Anal. Biochem., 170, 38 (псевдомонады рода *Pseudomonas*), Augustin et al., 1990, FEMS Microbiol. Lett., 66, 203 (бактерии рода *Staphylococcus*), Barany et al., 1980, J. Bacteriol.,
50 144, 698; Harlander, 1987, "Transformation of *Streptococcus lactis* by electroporation", in "Streptococcal Genetics", ed. J. Ferretti & R. Curtiss III; Perry et al., 1981, Infect. Immunol., 32, 1295; Powell et al., 1988, Appl. Environ. Microbiol., 54, 655; Somkuti et al., 1987, Proc. 4th Eur. Cong. Biotechnology, 1, 412 (бактерии рода *Streptococcus*).

v. Экспрессия в дрожжах

Дрожжевые экспрессионные системы также хорошо известны специалистам в данной области. Дрожжевым промотором является любая последовательность ДНК, способная связывать дрожжевую РНК-полимеразу и инициировать транскрипцию нижерасположенной (в 3'-направлении) кодирующей последовательности (например, структурного гена) с образованием мРНК. Промотор должен включать участок инициации транскрипции, который обычно помещают проксимально по отношению к 5'-концу кодирующей последовательности. Указанный участок инициации транскрипции обычно включает сайт связывания РНК-полимеразы (т.е. "бокс ТАТА") и собственно сайт инициации транскрипции.

Дрожжевой промотор также может включать второй домен, называемый "верхней активаторной последовательностью" (UAS), который, когда присутствует, обычно расположен дистально по отношению к структурному гену. Сегмент UAS обеспечивает регулируемую (индуцибельную) экспрессию. Конститутивная экспрессия имеет место при отсутствии сегмента UAS. Регулируемая экспрессия может быть либо позитивной, либо негативной, что тем самым либо усиливает, либо ослабляет транскрипцию.

Дрожжи - это организм - ферментер, характеризующийся активным метаболизмом: поэтому гены, кодирующие ферменты метаболических путей, предоставляют перспективные промоторные последовательности. Примерами являются алкогольдегидрогеназа (ADH) (EP-A-0284044), енолаза, глюкокиназа, глюкозо-6-фосфатизомераза, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAP или GAPDH), гексокиназа, фосфофруктокиназа, 3-фосфоглицератмутаза и пируваткиназа (PyK) (EP-A-0329203). Дрожжевой ген PHO5, кодирующий кислую фосфатазу, также предоставляет применимые промоторные последовательности [Myanohara et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 1].

Кроме того, синтетические промоторы, которые не встречаются в природе, также могут функционировать в качестве дрожжевых промоторов. Например, последовательности UAS одного дрожжевого промотора можно соединить с участком активации транскрипции другого дрожжевого промотора, в результате чего получают синтетический химерный промотор. Примерами таких химерных (гибридных) промоторов являются регуляторная последовательность гена ADH, соединенная с участком активации транскрипции GAP (патенты США №№4876197 и 4880734). Другие примеры химерных промоторов включают промоторы, которые состоят из регуляторных последовательностей любого из генов ADH2, GAL4, GAL10 или PHO5, соединенные с участками активации транскрипции генов, кодирующих гликолитические ферменты, такие, как гены GAP или PyK (EP-A-0164556).

Кроме того, дрожжевой промотор может включать нативные промоторы недрожжевого происхождения, характеризующиеся способностью связывать дрожжевую РНК-полимеразу и инициировать транскрипцию. Примеры таких промоторов можно, помимо прочего, найти у Cohen et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 1078; Henikoff et al., 1981, Nature, 283, 835; Hollenberg et al., 1981, Curr. Topics Microbiol. Immunol., 96, 119; Hollenberg et al., 1979, "The Expression of Bacterial Antibiotic Resistance Genes in the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*". In "Plasmids of Medical, Environmental and Commercial Importance", eds. K.N.Timmis & A.Puhler; Mercerau-Puigalon et al., 1980, Gene, 11, 163; Panthier et al., 1980, Curr. Genet., 2, 109.

Молекула ДНК может быть экспрессирована внутри клеток дрожжей. Промоторная последовательность может быть непосредственно присоединена к молекуле ДНК: в этом случае первая аминокислота с N-конца рекомбинантного белка всегда должна быть метионином, который кодируется старт - кодоном ATG. Если желательно, метионин с N-конца может быть отщеплен *in vitro* путем инкубации с бромцианом.

Химерные белки представляют альтернативный подход для дрожжевых экспрессирующих систем в той же степени, что и в случае с экспрессионными системами для клеток млекопитающих, бакуловирусов и бактерий. Обычно последовательность ДНК, кодирующую N-концевую часть эндогенного дрожжевого белка или другого стабильного белка, соединяют с 5'-концом гетерологичных кодирующих последовательностей. В

результате экспрессии такой конструкции образуется химера двух аминокислотных последовательностей. Например, ген дрожжевой или человеческой супероксиддисмутазы (SOD) может быть соединен с 5'-концом чужеродного гена с последующей экспрессией в дрожжах. Последовательность ДНК в районе соединения двух кодирующих аминокислотных последовательностей может кодировать сайт расщепления, а может и не кодировать его: см., например, EP-A-0196056. Другим примером является химерный убихитин-содержащий белок. Такой химерный белок конструируют вместе с убихитиновым сегментом, в котором предпочтительно сохранен сайт - мишень для расщепляющего фермента (например, специфичной по процессингу убихитина протеазы) для отщепления убихитина от чужеродного белка. С применением данного способа, следовательно, могут быть выделены нативные чужеродные белки (см., например, WO 88/024066).

Альтернативно, чужеродные белки также могут быть секретированы из клетки в питательную среду путем создания химерных молекул ДНК, которые бы кодировали химерный белок, включающий последовательность сигнального сегмента, обеспечивающего секрецию чужеродного белка из дрожжевой клетки. Предпочтительно должны присутствовать кодируемые сайты процессинга, расположенные между сигнальным сегментом и чужеродным геном, которые бы могли быть расщеплены *in vivo* или *in vitro*. Последовательность сигнального сегмента обычно кодирует сигнальный пептид, состоящий из гидрофобных аминокислот, которые обеспечивают секрецию данного белка из клетки.

ДНК, кодирующая подходящие сигнальные сегменты, может происходить от генов, кодирующих секретлируемые дрожжевые белки, таких, как ген инвертазы (EP-A-0012873; JPO 62096086) и ген А-фактора (патент США №4588684). Альтернативно существуют лидерные сегменты недрожжевого происхождения, такие, как сигнальный сегмент гена интерферона, которые также обеспечивают секрецию из клеток дрожжей (EP-A-0060057).

Предпочтительным классом обеспечивающих секрецию сигнальных сегментов являются те лидеры, которые используют фрагменты гена α -фактора дрожжей, а составе которого имеется и "пресигнальный", и "просигнальный" сегменты. Типами фрагментов α -фактора, которые можно использовать, являются полноразмерный препролидер α -фактора (примерно 83 аминокислотных остатка), равно как и укороченные варианты сигнальных сегментов α -фактора (обычно от примерно 25 до примерно 50 аминокислотных остатков) (патенты США №4546083 и 4870008; EP-A-0324274). Дополнительными сигнальными сегментами, основывающимися на лидерном фрагменте α -фактора, которые обеспечивают секрецию, являются химерные α -факторные сигнальные сегменты, сконструированные таким образом, что препоследовательности происходят от первого дрожжевого α -фактора, а пропоследовательности - от второго дрожжевого α -фактора (см., например, WO 89/02463).

Обычно последовательности терминации транскрипции, распознаваемые дрожжами, представлены регуляторными последовательностями, расположенными с 3'-стороны от стоп - кодона трансляции: т.е. они наряду с промотором фланкируют кодирующую последовательность. Указанные последовательности обеспечивают транскрипцию мРНК, которая может быть затем транслирована в полипептид, кодируемый ДНК. Примерами последовательности терминации транскрипции и других распознаваемых дрожжами последовательностей терминации являются те элементы, которые входят в состав генов, кодирующих гликолитические ферменты.

Обычно описанные выше компоненты, включая промотор, лидер (если он желателен), интересующую кодирующую последовательность и последовательность терминации транскрипции, вместе вносят в экспрессирующие конструкции. Экспрессирующие конструкции обычно поддерживаются в виде репликона, такого, как внехромосомный элемент (например, плазида), способного стабильно существовать в организме-хозяине, таком, как дрожжи или бактерия. Такой репликон может включать две репликационные системы: это обеспечит поддержание, например, в дрожжах с целью экспрессии и в

прокариотической клетке с целью клонирования и амплификации. Примерами таких бифункциональных бактериально-дрожжевых векторов являются плазмиды YEp24 [Botstein et al., 1979, Gene, 8, 17-24], pCl/1 [Brake et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 4642-4646] и YRp17 [Stinchcomb et al., 1982, J. Mol. Biol., 158, 157]. Кроме того, репликон
 5 может являться либо высококопийной, либо низкокопийной плазмидой. Высококопийная плаزمида в принципе будет характеризоваться числом копий от примерно 5 до примерно 200, а обычно от примерно 10 до примерно 150. Клетка-хозяин, несущая высококопийную плазмиду, предпочтительно должна нести, по крайней мере, примерно 10 и более предпочтительно, по крайней мере, примерно 20 копий. Присутствие высококопийного или
 10 низкокопийного вектора может быть отобрано, исходя из того влияния, которое оказывает такой вектор и кодируемый им чужеродный белок на организм-хозяин: см., например. Brake et al., цит. выше.

Альтернативно экспрессирующие конструкции могут быть встроены в дрожжевой геном с использованием интегрирующего вектора. Обычно интегрирующие векторы включают, по
 15 крайней мере, одну последовательность, гомологичную участку дрожжевой хромосомы, которая и обеспечивает встраивание этого вектора, а предпочтительно включает две гомологичные последовательности, фланкирующие экспрессирующую конструкцию. Считается, что интеграция является следствием рекомбинации между гомологичными участками ДНК вектора и дрожжевой хромосомы [Orr-Weaver et al., 1983, Meth. Enzymol.,
 20 101, 228-245]. Интегрирующий вектор может быть направлен в конкретный локус генома дрожжей путем выбора соответствующей гомологичной последовательности, включаемой в состав этого вектора: см. Orr-Weaver et al., цит. выше. Одна или большее число конструкций могут встраиваться так, что, возможно, обусловят изменение уровня выработки рекомбинантного белка [Rine et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 6750].
 25 Хромосомные последовательности, включаемые в состав данного вектора, могут находиться в нем либо в виде единственного сегмента, который обуславливает интеграцию всего вектора, либо в виде двух сегментов, которые гомологичны соседним сегментам хромосомы и фланкируют экспрессирующую конструкцию данного вектора - тогда в результате произойдет стабильное встраивание только самой экспрессирующей
 30 конструкции.

Обычно внехромосомные и интегрирующие экспрессирующие конструкции могут нести селективные маркеры, обеспечивающие отбор дрожжевых штаммов, прошедших успешную трансформацию. Селективными маркерами могут являться гены, кодирующие ферменты биосинтетических путей, которые будут экспрессироваться в клетках-хозяевах дрожжей,
 35 такие, как гены ADE2, HIS4, LEU2, TRP1 и ALG7, а также ген резистентности к G418, который определяет резистентность клеток дрожжей к туникамцину и G418, соответственно. Кроме того, подходящий селективный маркер также может придавать дрожжам способность расти в присутствии токсичных веществ, таких, как ионы металлов. Например, присутствие гена CUP1 обеспечивает дрожжам рост в присутствии ионов меди
 40 [Butt et al., 1987, Microbiol. Rev., 51, 351].

Альтернативно, некоторые из описанных выше компонентов могут быть включены вместе друг с другом в состав трансформирующих векторов. Трансформирующие векторы обычно включают селективный маркер, который либо поддерживается в виде репликона, либо преобразуется в интегрирующий вектор в соответствии с описанным выше.

Экспрессирующие и трансформирующие векторы (в виде либо внехромосомных репликонов, либо интегрирующих векторов) были сконструированы для трансформации многих видов дрожжей. Например, экспрессирующие векторы были сконструированы, помимо прочего, для следующих видов дрожжей: *Candida albicans* [Kurtz et al., 1986, Mol. Cell. Biol., 6, 142], *Candida maltosa* [Kunze et al., 1985, J. Basic Microbiol., 25, 141],
 50 *Hansenula polymorpha* [Gleeson et al., 1986, J. Gen. Microbiol., 132, 3459; Roggenkamp et al., 1986, Mol. Gen. Genet., 202, 302], *Kluyveromyces fragilis* [Das et al., 1984, J. Bacteriol., 158, 1165], *Kluyveromyces lactis* [De Louvencourt et al., 1983, J. Bacteriol., 154, 737; Van den Berg et al., 1990, Bio/Technology, 8, 135], *Pichia guilliermondii* [Kunze et al., 1985, J. Basic

Microbiol., 25, 141], *Pichia pastoris* [Cregg et al., 1985, Mol. Cell. Biol., 5, 3376; патенты США №№4837148 и 4929555], *Saccharomyces cerevisiae* [Hinnen et al., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 1929; Ito et al., 1983, J. Bacteriol., 153, 163], *Schizosaccharomyces pombe* [Beach & Nurse, 1981, Nature, 300, 706] и *Yarrowia lipolytica* [Davidow et al., 1985, Curr. Genet., 10, 38047; Gaillardin et al., 1985, Curr. Genet., 10, 49].

Способы внесения экзогенной ДНК в дрожжевые клетки-хозяева хорошо известны в данной области техники и обычно включают трансформацию либо сферопластов, либо интактных дрожжевых клеток, обработанных щелочными катионами. Процедуры трансформации обычно варьируются в зависимости от вида дрожжей, трансформация которого осуществляется: см., например, Kurtz et al., 1986, Mol. Cell. Biol., 6, 142; Kunze et al., 1985, J. Basic Microbiol., 25, 141 (дрожжи рода *Candida*); Gleeson et al., 1986, J. Gen. Microbiol., 132, 3459; Roggenkamp et al., 1986, Mol. Gen. Genet., 202, 302 (под *Hansenula*); Das et al., 1984, J. Bacteriol., 158, 1165; De Louvencourt et al., 1983, J. Bacteriol., 154, 1165; Van den Berg et al., 1990, Bio/Technology, 8, 135 (под *Kluyveromyces*); Cregg et al., 1985, Mol. Cell. Biol., 5, 3376; Kunze et al., 1985, J. Basic Microbiol., 25, 141; патенты США №№4837148 и 4929555 (под *Pichia*); Hinnen et al., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 1929; Ito et al., 1983, J. Bacteriol., 153, 163 (под *Saccharomyces*); Beach & Nurse, 1981, Nature, 300, 706 (под *Schizosaccharomyces*); Davidow et al., 1985, Curr. Genet., 10, 39; Gaillardin et al., 1985, Curr. Genet., 10, 49 (под *Yarrowia*).

Антитела

По использованию в данном тексте термин “антитело” обозначает полипептид или группу полипептидов, включающих, по крайней мере, один антиген - связывающий сайт (паратоп). Понятие “антиген -связывающий сайт (паратоп)” обозначает пространственную структуру, параметры поверхности и распределение заряда у которой комплементарны параметрам эпитопа антигена: это обеспечивает связывание антитела с соответствующим антигеном. Понятие “антитело” охватывает, например, антитела позвоночных животных, гибридные антитела, химерные антитела, гуманизованные антитела, измененные антитела, моновалентные антитела, белки Fab и мономерные антитела.

Антитела, специфичные в отношении белков по настоящему изобретению, применимы в аффинной хроматографии, иммунологических тестах и в выявлении и идентификации белков нейссерий.

Антитела, специфичные в отношении белков по настоящему изобретению, как поликлональные, так и моноклональные, могут быть получены с применением стандартных методов. В целом, вначале белок используют для иммунизации подходящего животного, предпочтительно мыши, крысы, кролика или козы. Кролики и козы являются предпочтительными объектами для получения поликлональных сывороток благодаря получению значительного объема сыворотки крови, а также доступности помеченных антикроличьих и антикозьих антител. Иммунизацию обычно проводят путем перемешивания или эмульгирования конкретного белка в физиологическом растворе, предпочтительно с адъювантом, таким, как полный адъювант Фройнда, с последующим инъектированием полученной смеси или эмульсии парентеральным путем (обычно путем подкожной или внутримышечной инъекции). Обычно достаточными дозами являются по 50-200 мкг за одну инъекцию. Иммунизацию обычно бустируют (т.е. повторяют) через 2-6 недель путем одной или нескольких дополнительных инъекций белка в физиологическом растворе, предпочтительно с включением неполного адъюванта Фройнда. Также антитела могут быть получены альтернативным путем с помощью иммунизации *in vitro* с применением известных в данной области техники методов, которые, с точки зрения целей настоящего изобретения, эквивалентны иммунизации *in vivo*. Поликлональные антисыворотки получают путем отбора крови у иммунизированных животных в стеклянную или пластиковую емкость с последующей инкубацией крови при 25°C в течение 1 часа и затем инкубацией при 4°C в течение 2-18 часов. Сыворотку выделяют центрифугированием (например, при 1000 g в течение 10 минут). У кроликов за один раз можно получить 20-50 мл крови.

Моноклональные антитела получают с использованием стандартного метода Келера-Мильштейна (Kohler & Milstein, 1975, Nature, 256, 495-496) или его модификаций. Обычно в соответствии с описанным выше иммунизируют мышь или крысу. Однако, в отличие от взятия крови у животных с целью получения сыворотки, в данном методе удаляют селезенку (и, что необязательно, некоторые крупные лимфатические узлы) и мацерируют ткань с целью разделения отдельных клеток. Если желательно, клетки селезенки могут быть подвергнуты скринингу (после удаления неспецифических адгезионных клеток) путем нанесения клеточной суспензии на планшет или в отдельную планшетную лунку, покрытые белком-антигеном. В - лимфоциты, экспрессирующие связанный с мембраной иммуноглобулин, специфичный в отношении тестируемого антигена, связываются на планшете таким образом, что с остатком суспензии не смываются с него. Затем проводят слияние полученных в результате В - лимфоцитов или же всех дифференцированных спленоцитов с миеломными клетками, в результате чего образуются гибридомы: их затем культивируют в селективной среде (например, в среде НАТ, содержащей гипоксантин, аминоптерин и тимидин). Полученные в результате гибридомы высевает в ограниченном разведении и тестируют на выработку антител, которые специфическим образом связываются с использовавшимся для иммунизации антигеном (и которые не связываются с посторонними антигенами). Отобранные гибридомы, секретирующие моноклональные антитела (mAb), затем культивируют либо *in vitro* (например, в ферментерах в виде пучка полых волокон или стеклянных емкостях для тканевых культур), либо *in vivo* (в асцитной жидкости у мышей).

Если желательно, антитела (как поликлональные, так и моноклональные) могут быть помечены с применением стандартных методов. Подходящими метками являются флуорофоры, хромофоры, радионуклиды (в частности, ^{32}P и ^{125}I), электронно-плотные реагенты, ферменты и лиганды, для которых известны партнеры по связыванию. Ферменты обычно выявляют по их каталитической активности. Например, пероксидазу хрена обычно выявляют по ее способности превращать 3, 3', 5, 5'- тетраметилбензидин (ТМВ) в синий пигмент, количественно оцениваемый на спектрофотометре. Термин "специфичный партнер по связыванию" обозначает белок, способный связывать молекулу - лиганд, проявляя при этом высокий уровень специфичности, как, например, в случае с антигеном и специфичным в отношении него моноклональным антителом. Другими примерами специфичных партнеров по связыванию являются биотин и авидин или стрептавидин, иммуноглобулин-G (IgG) и протеин - А, а также многочисленные пары рецепторов и их лигандов, известные в данной области техники. Должно быть понятно, что приведенное выше описание не претендует на классификацию маркеров с разделением их на какие-либо классы, поскольку одна и та же метка может быть использована в различных подходах. Например, изотоп ^{125}I может служить в качестве радиоактивной метки или в качестве электронно-плотного агента. Пероксидаза хрена может являться и ферментом, и антигеном для моноклонального антитела. Кроме того, можно для достижения желаемого эффекта сочетать различные метки. Например, mAb и авидин в одинаковой степени нуждаются в мечении в связи с настоящим изобретением: следовательно, можно пометить mAb биотином и выявлять его присутствие с использованием авидина, помеченного, в свою очередь, изотопом ^{125}I , или с помощью антиавидинового моноклонального антитела, помеченного пероксидазой хрена. Другие варианты и возможности будут очевидны специалистам в данной области техники и в масштабе настоящего изобретения рассматриваются как эквивалентные.

Фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции могут включать полипептиды, антитела или нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению. Фармацевтические композиции должны содержать терапевтически эффективное количество полипептидов, антител или полинуклеотидов, заявленных настоящим изобретением.

Термин "терапевтически эффективное количество" по использованию в данном тексте обозначает количество терапевтического средства, предназначенное для лечения,

облегчения симптомов или профилактики конкретного заболевания или состояния или обеспечения проявления выявляемого лечебного или профилактического эффекта. Такой эффект может быть выявлен, например, по уровням химических маркеров или антигенов. Лечебные эффекты также включают ослабление физических симптомов, например, понижение температуры тела. Точное эффективное количество в отношении конкретного индивидуума будет зависеть от массы тела и состояния здоровья, от природы и степени выраженности болезненного состояния, а также от типов лекарственных средств или их сочетаний, выбранных для применения. Следовательно, отсутствует необходимость в изначальном точном определении эффективного количества. Однако эффективное количество для конкретной ситуации может быть определено с помощью стандартных испытаний: такой подход находится в области компетенции лечащего врача.

Для целей настоящего изобретения эффективная доза должна находиться в пределах от примерно 0,01 мг/кг до 50 мг/кг или от 0,05 мг/кг до примерно 10 мг/кг конструкций ДНК в приложении к конкретному субъекту, которому она будет назначена.

Фармацевтическая композиция также может содержать фармацевтически приемлемый носитель. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" обозначает носитель, используемый для введения лекарственного средства, такого, как антитела или полипептид, гены или другие лекарственные средства. Данный термин обозначает любой фармацевтический носитель, который сам по себе не индуцирует выработки антител, опасных для индивидуума, получающего фармацевтическую композицию, и который может быть введен при отсутствии нежелательной токсичности. Подходящими носителями могут быть крупные, медленно метаболизируемые макромолекулы, такие, как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, аминокислотные сополимеры и инактивированные вирусные частицы. Такие носители хорошо известны специалистам в данной области техники.

Могут быть использованы фармацевтически приемлемые соли: например, соли неорганических кислот, такие, как гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты, сульфаты и подобное, и соли органических кислот, такие, как ацетаты, пропионаты, малонаты, бензоаты и подобное. Детальное обсуждение фармацевтически приемлемых наполнителей можно найти в справочнике Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publ. Co., N.J., 1991).

Фармацевтически приемлемые носители в составе терапевтических композиций могут содержать жидкости, такие, как вода, солевой раствор, глицерин и этиловый спирт. Кроме того, в таких составах могут присутствовать вспомогательные компоненты, такие, как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные компоненты, используемые для регуляции pH, и подобное. Обычно терапевтические композиции получают в виде составов для инъекций, имеющих форму растворов или суспензий; также могут быть получены твердые формы, пригодные для растворения или суспендирования в жидких наполнителях непосредственно перед инъектированием. Также в определение фармацевтически приемлемого носителя включаются липосомы.

Способы доставки

После получения композиции по настоящему изобретению могут быть введены больному напрямую. Пациентами, лечение которых проводится, могут быть животные; в частности, лечение может проводиться в отношении человека.

Прямая доставка композиций в принципе должна осуществляться инъектированием - подкожным, внутрибрюшинным, внутривенным или внутримышечным, или путем доставки в интерстициальное пространство ткани. Также композиции могут быть введены в места повреждения. Другие пути введения включают пероральное и внутривенное, в виде суппозитория и трансдермальное применение или применение "через кожу" (см., например, WO 98/20734), с помощью игл, "генных ружей" или гипоспреев. Дозировки могут включать в себя режимы однократных или многократных доз.

Вакцины

Вакцины в соответствии с настоящим изобретением могут быть либо

профилактическими (т.е. для недопущения инфицирования), либо терапевтическими (т.е. лечить заболевание после инфицирования).

Такие вакцины включают иммунизирующий антиген (антигены), иммуноген (иммуногены), полипептид (полипептиды), белок (белки) или нуклеиновую кислоту, обычно в сочетании с "фармацевтически приемлемыми носителями", включающими любые носители, которые сами по себе не индуцируют выработку антител, опасных для субъекта, получающего данную композицию. Подходящими носителями обычно являются крупные, медленно метаболизируемые макромолекулы, такие, как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, аминокислотные сополимеры, липидные агрегаты (такие, как масляные капли или липосомы) и инаktivированные вирусные частицы. Такие носители хорошо известны специалистам в данной области техники. Кроме того, указанные носители могут функционировать в качестве иммуностимуляторов ("адъювантов"). Более того, антиген или иммуноген может быть соединен с бактериальным анатоксином, таким, как дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, холерный анатоксин, анатоксин *H.pylori* и других патогенов.

Предпочтительными адъювантами, предназначенными для усиления эффективности конкретной композиции, являются, тем самым не ограничиваясь: (1) соли алюминия (квасцы), такие, как гидроксид алюминия, фосфат алюминия, сульфат алюминия и т.п.; (2) препараты эмульсий "масло в воде" (вместе с другими специфичными иммуностимуляторами, такими, как мурамиловые пептиды [см. ниже], или компоненты бактериальных клеточных стенок, или без них), такие, как, например, (а) препарат

MF59TM (WO 90/14837; глава 10 в "Vaccine design: the subunit and adjuvant approach", eds. Powell & Newman, Plenum Press, 1995), содержащий 5% сквалена, 0,5% Твин-80 и 0,5% Span-85 (необязательно включающий различные количества MTP-PE [см. ниже], хотя это и не является необходимым), приготавливаемый в виде субмикронных частиц с использованием микродиспергатора, такого, как микродиспергатор модели 110Y (Microfluidics, Newton, MA); (b) препарат SAF, содержащий 10% сквалана, 0,4% Твин-80, 5% заблокированного полимера L121 и треонил-MDP (см. ниже) либо микродиспергированный в субмикронную эмульсию, либо перемешанный с получением эмульсии более крупных частиц, и (c) адъювантная система RibitTM (RAS) (Ribit Immunochem, Hamilton, MT), содержащая 2% сквалена, 0,2% Твин-80 и один или несколько компонентов бактериальных клеточных стенок, представленных группой, включающей монофосфориллипид - A (MPL), димиколаттрегалозу (TDM) и препарат скелета клеточных стенок (CWS), предпочтительно MPL+CWS (DetoxTM); (3) сапониновые адъюванты, такие, как StimulonTM (Cambridge Bioscience, Worcester, MA), могут быть использованы, равно как и сформированные на их основе частицы, такие, как ISCOM (иммуностимулирующие комплексы); (4) полный адъювант Фройнда (CFA) и неполный адъювант Фройнда (IFA); (5) цитокины, такие, как интерлейкины (например, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 и др.), интерфероны (например, γ -интерферон), колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), фактор некроза опухолей (TNF) и др.; и (6) другие вещества и соединения, которые действуют как иммуностимуляторы, усиливающие эффективность данной композиции. Предпочтительными являются квасцы и препарат MF59TM.

Как указывалось выше, мурамиловые пептиды включают, тем самым не исчерпываясь, N-ацетилмурамил-L-треонил-D-изоглутамин (треонил-MDP), N-ацетилнормурамил-L-аланил-D-изоглутамин (нор-MDP), N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутаминил-L-аланин-2-(1'-2'-пальмитоил-sn-глицеро-3-гидрокси-фосфорилокси)этиламин (MTP-PE) и т.п.

Иммуногенные композиции (например, иммунизирующий антиген или иммуноген, или полипептид, или белок, или нуклеиновая кислота, фармацевтически приемлемый носитель и адъювант) обычно должны содержать разбавители, такие, как вода, физиологический раствор, глицерин, этанол и т.п. Кроме того, в таких наполнителях могут присутствовать вспомогательные компоненты, такие, как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферы для поддержания pH и подобное.

Обычно иммуногенные композиции получают в инъекционной форме в виде либо жидких растворов, либо суспензий; в твердых формах, пригодных для растворения или суспендирования в жидких носителях перед инъекцией. Препараты также могут быть эмульгированы или инкапсулированы в липосомы для усиления действия адъюванта, что обсуждалось выше в связи с фармацевтически приемлемыми носителями.

Иммуногенные композиции, используемые в качестве вакцин, содержат иммунологически эффективное количество антигенных или иммуногенных полипептидов, а также любые иные упоминавшиеся выше компоненты, если это необходимо. Понятие "иммунологически эффективного количества" указывает на то, что введение такого количества субъекту в виде либо однократной дозы, либо многократных доз эффективно с точки зрения лечения или профилактики. Данное количество зависит от физического состояния и состояния здоровья индивидуума, к которому оно применяется, от таксономической принадлежности индивидуума (например, принадлежности к нечеловекообразным приматам, вообще к приматам и т.п.), способности иммунной системы индивидуума вырабатывать антитела, желаемой степени защиты, состава вакцины, оценки ситуации лечащим врачом и других влияющих факторов. Можно ожидать, что данное количество будет попадать в весьма широкий диапазон, который можно установить с применением стандартных испытаний.

Иммуногенные композиции стандартным образом вводят парентерально, например, с помощью инъекции подкожно, внутримышечно или трансдермально/"через кожу" (например, WO 98/20734). Дополнительными препаратами, пригодными для иных путей введения, являются пероральные и легочные готовые формы, суппозитории и препараты для трансдермального применения. Режим доз может включать однократную или многократные дозы. Вакцина может быть введена в сочетании с другими иммунорегуляторными средствами.

В качестве альтернативы вакцине, основанной на белковом компоненте, может быть применена ДНК-вакцинация [см., например, Robinson & Torres, 1997, *Seminars in Immunology*, 9, 271-283; Donnelly et al., 1997, *Annu. Rev. Immunol.*, 15, 617-648: см. далее в данном тексте].

Приспособления для доставки генов

Генотерапевтические приспособления, предназначенные для доставки конструкций, несущих кодирующую последовательность терапевтического назначения по настоящему изобретению, которая предназначена для введения млекопитающему для экспрессии в его организме, могут быть введены либо местно, либо системно. Указанные конструкции могут быть связаны с подходами, осуществляемыми *in vivo* или *ex vivo* и основанными на вирусных или невирусных векторах. Экспрессию такой кодирующей последовательности можно индуцировать с использованием эндогенных промоторов млекопитающих или гетерологичных промоторов. Экспрессия кодирующей последовательности *in vivo* может носить как конститутивный, так и индуцибельный (регулируемый) характер.

Настоящее изобретение включает приспособления для доставки генов, способные экспрессировать нуклеотидные последовательности данного изобретения. Приспособление для доставки генов предпочтительно основывается на вирусном векторе, и, что более предпочтительно, на ретровирусном, аденовирусном, адено-ассоциированном (AAV) вирусном, герпесвирусном и альфавирусном векторе. Вирусный вектор также может быть астровирусным, коронавирусным, ортомиксовирусным, паповавирусным, парамиксовирусным, парвовирусным, пикорнавирусным, поксвирусным или тогавирусным вектором: в качестве обзоров см. Jolly, 1994, *Cancer Gene Therapy*, 1, 51-64; Kimura, 1994, *Human Gene Therapy*, 5, 845-852; Connolly, 1995, *Human Gene Therapy*, 6, 185-193 и Kaplitt, 1994, *Nature Genetics*, 6, 148-153.

Ретровирусные векторы хорошо известны в данной области техники, включая ретровирусы типов В, С и D, ксенотропные ретровирусы, например, штаммы NZB-X1, NZB-X2 и NZB9-1 (см. O'Neill, 1985, *J. Virol.*, 53, 160), политропные ретровирусы, например, MCF и MCF-MLV (см. Kelly, 1983, *J. Virol.*, 45, 291), спумавирусы и лентивирусы; см. "RNA

Tumor Viruses", 2d ed.. Cold Spring Harbor Lab., 1985.

Фрагменты ретровирусного генотерапевтического вектора могут происходить от различных ретровирусов. Например, входящие в состав ретровирусного вектора длинные концевые повторы (LTR) могут происходить от вируса саркомы мышей, сайт связывания тРНК - от вируса саркомы Рауса, "упаковочный сигнал" - от вируса лейкоза мыши, а сайт начала репликации второй цепи - от вируса птичьего лейкоза.

Эти рекомбинантные ретровирусные векторы могут быть использованы для создания компетентных по трансдукции ретровирусных векторных частиц, что достигается путем внесения их в подходящую "упаковочную клеточную линию" (см. патент США №5591624).

Ретровирусные векторы могут быть сконструированы с целью обеспечения сайт-специфичной интеграции в ДНК клетки-хозяина, что достигается включением гена химерного интегразного фермента в состав ретровирусной частицы (см. WO 96/37626). Предпочтительно, чтобы такой рекомбинантный вирусный вектор являлся рекомбинантным вирусом, дефектным по репликации.

"Упаковочные клеточные линии", пригодные для использования для описанных выше ретровирусных векторов, хорошо известны в данной области техники и могут быть легко созданы (см. WO 95/30763 и WO 92/05266) и использованы для создания продукционных клеточных линий (также называемых "векторными клеточными линиями", или "VCL"), необходимых для выработки рекомбинантных векторных частиц. Предпочтительно упаковочные клеточные линии формируют на основе родительских клеток человека (например, клеток линии HT 1080) или на основе родительских клеток норки, которые исключают инактивацию в сыворотке человека.

Предпочтительными ретровирусами, пригодными для конструирования ретровирусных генотерапевтических векторов, являются вирус птичьего лейкоза, вирус лейкоза крупного рогатого скота, вирус лейкоза мыши, вирус очаговой индукции в клетках норки, вирус саркомы мыши, вирус ретикулоэндотелиоза и вирус саркомы Рауса. Конкретно предпочтительными вирусами лейкоза мыши являются штаммы 4070A и 1504A (Hartley & Rowe, 1976, J. Virol., 19, 19-25), вирус саркомы Абельсона (ATCC №VR-999), вирус саркомы Фрэнда (ATCC №VR-245), вирусы сарком Грэффи и Гросса (ATCC №VR-590), вирусы сарком Кирстена, Харви и Раушера (ATCC №VR-998) и вирус лейкоза мышей Молони (ДТСС №VR-190). Такие ретровирусы могут быть получены из депозитариев и коллекций, таких, как Американская коллекция типовых культур ("ATCC"), находящаяся в Роквилле (штат Мэриленд), или выделены из известных источников с применением стандартных методик.

Примерами известных ретровирусных генотерапевтических векторов, применимых в практике настоящего изобретения, являются те векторы, которые описаны в патентных заявках - GB 2200651, EP 0415731, EP 0345242, EP 0334301, WO 89/02468, WO 89/05349, WO 89/09271, WO 90/02806, WO 90/07936, WO 94/03622, WO 93/25698, WO 93/25234, WO 93/11230, WO 93/10218, WO 91/02805, WO 91/02825, WO 95/07994, патентах США №№5219740, 4405712, 4861719, 4980289, 4777127, 5591624, см. также Vile, 1993, Cancer Res., 53, 3860-3864; Vile, 1993, Cancer Res., 53, 962-967; Ram, 1993, Cancer Res., 53, 83-88; Takamiya, 1992, J. Neurosci. Res., 33, 493-503; Baba, 1993, J. Neurosurg, 79, 729-735; Mann, 1983, Cell, 33, 153; Cane, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci., 81, 6349; Miller, 1990, Human Gene Therapy, 1.

Векторы для генотерапии, основанные на аденовирусах человека, также хорошо известны в данной области техники и применимы в связи с настоящим изобретением: см., например, Berkner, 1988, Biotechniques, 6, 616 и Rosenfeld, 1991, Science, 252, 431, а также WO 93/07283, WO 93/06223 и WO 93/07282. Примерами известных аденовирусных генотерапевтических векторов, применимых для целей настоящего изобретения, являются те векторы, которые описаны в цитируемых выше источниках и в WO 94/12649, WO 93/03769, WO 93/19191, WO 94/28938, WO 95/11984, WO 95/00655, WO 95/27071, WO 95/29993, WO 95/34671, WO 96/05320, WO 94/08026, WO 94/11506, WO 93/06223, WO 94/24299, WO 95/14102, WO 95/24297, WO 95/02697, WO 94/28152, WO 94/24299, WO

95/09241, WO 95/25807, WO 95/05835, WO 94/18922 и WO 95/09654. Альтернативно, может быть применено внесение ДНК, соединенной с убитым аденовирусом, описанное у Curiel, 1992, Hum. Gene Therapy, 3, 147-154. Приспособления для доставки генов по настоящему изобретению также могут основываться на адено-ассоциированных вирусах (AAV).

5 Ведущими и предпочтительными примерами таких векторов в связи с их использованием по настоящему изобретению являются векторы, основанные на штамме AAV-2, заявленные Srivastava в WO 93/09239. Наиболее предпочтительные AAV-векторы включают два инвертированных концевых повтора из генома AAV, в которых нативные D-последовательности модифицированы путем нуклеотидных замен таким образом, чтобы, по крайней мере, пять нативных нуклеотидов и вплоть до 18 нативных нуклеотидов, а предпочтительно, по крайней мере, 10 нативных нуклеотидов и вплоть до 18 нативных нуклеотидов, а наиболее предпочтительно 10 нативных нуклеотидов сохранялись, а остальные нуклеотиды из состава D-последовательности делетируют или заменяют на ненативные нуклеотиды. Нативные D-последовательности из состава инвертированных концевых повторов AAV являются 20-нуклеотидными мотивами, имеющимися в каждом инвертированном концевом повторе AAV (т.е. в каждом концевом участке имеется один такой мотив), которые не участвуют в образовании хелперных частиц. Ненативный заменяющий нуклеотид может быть любым нуклеотидом, помимо нуклеотида, имеющегося в составе нативной D-последовательности в том же положении. Другими применимыми примерами векторов на основе вирусов AAV являются pWP-19 и pWN-1: оба они описаны у Nahreini, 1993, Gene, 124, 257-262. Другим примером такого AAV-вектора является вектор psub201 (см. Samulski, 1987, J. Virol., 61, 3096). Другим примером AAV-вектора является вектор Double-D-ITR. Конструирование вектора Double-D-ITR описано в патенте США №5478745. Другими векторами являются векторы, заявленные Carter в патенте США №4797368 и Muzyczka в патенте США №5139941, а также Chartejee в патенте США №5474935 и Kotin WO 94/288157. Еще одним примером AAV-вектора, применимого в связи с настоящим изобретением, является конструкция SSV9AFABTKneo: она включает энхансер AFP и промотор гена альбумина и обеспечивает экспрессию преимущественно в печени. Ее структура и конструирование описаны у Su, 1996, Human Gene Therapy, 7, 463-470. Еще ряд AAV-векторов для генотерапии описан в патентах США №№5354678, 5173414, 5139941 и 5252479.

Генотерапевтические векторы по настоящему изобретению также охватывают векторы на основе герпесвируса. Ведущими и предпочтительными примерами являются векторы на основе вируса простого герпеса, включающие последовательность, кодирующую полипептид тимидинкиназы, например, векторы, описанные в патенте США №5288641 и EP 0176170 (Roizman). Дополнительными примерами векторов на основе вируса простого герпеса являются HFEM/ICP6-LacZ, заявленный в WO 95/04139 (Wistar Institute), pHSVlac, описанный у Geller, 1988, Science, 241, 1667-1669 и в WO 90/09441 и WO 92/07945; вектор HSV Us3::pgC-lacZ, описанный у Fink, 1992, Human Gene Therapy, 3, 11-19, и векторы HSV 7134, 2-RH-105 и GAL4, описанные в EP 0453242 (Breakefield), а также те, которые внесены в коллекцию ATCC под депозитарными №№ATCC VR-977 и ATCC VR-260.

Также представляются генотерапевтические векторы на основе альфавирусов, которые могут быть использованы в связи с настоящим изобретением. К предпочтительным векторам на основе альфавирусов относятся векторы на основе вирусов Синдбис. Тогавирусы, вирус Semliki Forest (ATCC VR-67; ATCC VR-1247), вирус Мидлберга (ATCC VR-370), вирус лихорадки реки Росс (ATCC VR-373; ATCC VR-1246), вирус венесуэльского энцефалита лошадей (ATCC VR-923; ATCC VR-1250; ATCC VR-1249; ATCC VR-532) и те тогавирусы, которые описаны в патентах США №№5091309 и 5217879 и в WO 92/10578. Более конкретно, применимы альфавирусные векторы, которые описаны в заявке на патент США №08/405627, поданной 15 марта 1995 г., в WO 94/21792, WO 92/10578 и WO 95/07994 и в патентах США №№5091309 и 5217879. Такие альфавирусы могут быть доступны из депозитариев или коллекций, таких, как коллекция ATCC в Роквилле (штат Мэриленд), или выделены из известных естественных источников с применением стандартных методов.

Предпочтительно должны использоваться альфавирусные векторы, характеризующиеся пониженной цитотоксичностью (см. заявку на патент США №08/679640).

ДНК - векторные системы, такие, как эукариотические “послойные” экспрессионные системы, также применимы для экспрессии нуклеиновых кислот по настоящему изобретению. В WO 95/07994 имеется подробное описание эукариотических “послойных” экспрессионных систем. Предпочтительно эукариотические “послойные” экспрессионные системы по настоящему изобретению основываются на альфавирусных векторах, а наиболее предпочтительно - на векторах на основе вируса Синдбис.

Другие вирусные векторы, пригодные для использования в настоящем изобретении, включают векторы, происходящие от полиовирусов, например, DTCC VR-58 и тех, которые описаны у Evans, 1989, *Nature*, 339, 385 и Sabin, 1973, *J. Biol. Standardization.*, 1, 115; от риновирусов, например, ATCC VR-1110 и тех, которые описаны у Arnold, 1990, *J. Cell. Biochem.*, L401; от поксвирусов, таких, как канареечный поксivirus или вирус коровьей оспы, например, ATCC VR-111 и ATCC VR-2010 и тех, которые описаны у Fisher-Hoch, 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 86, 317; Flexner, 1989, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 569, 86; Flexner, 1990, *Vaccine*, 8, 17; в патентах США №№4603112 и 4769330 и WO 89/01973; от вируса SV40, например, ATCC VR-305 и тех, которые описаны у Mulligan, 1979, *Nature*, 277, 108 и Madszak, 1992, *J. Gen. Virol.*, 73, 1533; от вируса гриппа, например, ATCC VR-797 и рекомбинантных вирусов гриппа, которые использовались в методиках обратной генетики в соответствии с описанным в патенте США №5166057 и у Enami, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 3802-3805; Enami & Palese, 1991, *J. Virol.*, 65, 2711-2713 и Luytjes, 1989, *Cell*, 59, 110 (см. также McMichael, 1983, *New England J. Med.*, 309, 13 и Yap, 1978, *Nature*, 273, 238 и *Nature*, 1979, 277, 108); от вируса иммунодефицита человека в соответствии с описанным в EP 0386882 и у Buchschacher, 1992, *J. Virol.*, 66, 2731; от вируса кори, например, ATCC VR-67 и ATCC VR-1247 и тех, которые описаны в EP 0440219; от вирусов Аура, например, ATCC VR-368; от вируса Бебару, например, ATCC VR-600 и ATCC VR-1240; от вируса Кабассу, например, ATCC VR-922; от вируса Чикункунья, например, ATCC VR-64 и ATCC VR-1241; от вируса Форт-Морган, например, ATCC VR-924; от вируса Гетах, например, ATCC VR-369 и ATCC VR-1243; от кызылагачского вируса, например, ATCC VR-927; от вируса Майяро, например, ATCC VR-66; от вируса Мукамбо, например, ATCC VR-580 и ATCC VR-1244; от вируса Ндumu, например, ATCC VR-371; от вируса Пиксуна, например, ATCC VR-372 и ATCC VR-1245; от вируса Тонат, например, ATCC VR-925; от вируса Тринити, например, ATCC VR-469; от вируса Уна, например, ATCC VR-374; от вируса Ватароа, например, ATCC VR-926; от вируса Y-62-33, например, ATCC VR-375; от вируса лихорадки Ньонг-Ньонг, вируса восточного энцефалита, например, ATCC VR-65 и ATCC VR-1242; от вируса западного энцефалита, например, ATCC VR-70, ATCC VR-1251, ATCC VR-622 и ATCC VR-1252; и от коронавирусов, например, ATCC VR-740 и тех, которые описаны у Harare, 1966, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 121, 190.

Доставка композиций по настоящему изобретению в клетки не ограничивается использованием описанных выше вирусных векторов. Могут быть также применены и другие доставочные методы и среды, такие, как, например, нуклеотидные экспрессирующие векторы, поликатионно упакованная ДНК, соединенная или не соединенная с убитым аденовирусом: см., например, заявку на патент США №08/366787, поданную 30 декабря 1994 года и Curiel, 1992, *Hum. Gene Therapy*, 3, 147-154; ДНК, соединенная с лигандом: см., например, Wu, 1989, *J. Biol. Chem.*, 264, 16985-16987; доставочные клеточные системы для эукариотических клеток: см., например, патентную заявку США №08/240030, поданную 9 мая 1994 года, и патентную заявку США №08/404796; внесение светополимеризующегося гидрогелевого материала; применение “ручного генного ружья” в соответствии с описанным в патенте США №5149655; использование ионизирующих излучений в соответствии с описанным в патенте США №5206152 и WO 92/11033; применение “нейтрализации заряда нуклеотида” или прикрепление к клеточной мембране. Другие подобные подходы описаны у Philip, 1994, *Mol. Cell. Biol.*, 14, 2411-2418 и у Woffendin, 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 1581-1585.

Может быть применен метод доставки генов частицами: см., например, заявку на патент США №60/023867. Вкратце, последовательность может быть встроена в состав подходящих векторов, в которых имеются подходящие регуляторные последовательности, обеспечивающие высокоинтенсивную экспрессию; затем проводят инкубацию с синтетическими ген-переносщими молекулами, такими, как полимерные ДНК - связывающие катионы, например, полилизин, протамин и альбумин, связанные с лигандами, маркирующими клетки, такими, как асиалооросомукоид, в соответствии с описанным у Wu & Wu, 1987, J. Biol. Chem., 262, 4429-4432, или инсулин в соответствии с описанным у Hucked, 1990, Biochem. Pharmacol., 40, 253-263, или галактоза в соответствии с описанным у Plank, 1992, Bioconjugate Chem., 3, 533-539, или лактоза, или трансферрин.

Также может быть использована "голая" ДНК. Примерами способов внесения "голой" ДНК являются те способы, которые описаны в WO 90/11092 и в патенте США №5580859. Эффективность поглощения может быть повышена с использованием шариков из латекса, которые разрушаются в биологической среде. ДНК, загруженная на шарики из латекса, эффективно переносится в клетки в результате эндоцитоза, который инициируется этими шариками. Данный способ может быть улучшен путем дополнительной обработки шариков с целью повышения гидрофобности, что тем самым облегчает разрушение эндосомы и выход данной ДНК в цитоплазму.

Липосомы, которые могут выполнять роль приспособлений для доставки генов, описаны в патенте США №5422120, в WO 95/13796, WO 94/23697 и WO 91/14445 и EP 524968. В соответствии с невирусным способом доставки, описанным в американской патентной заявке №60/023867, последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие полипептид, могут быть встроены в подходящие векторы, которые включают подходящие регуляторные последовательности, обеспечивающие интенсивную экспрессию, с последующей инкубацией с синтетическими ген-переносщими молекулами, такими, как полимерные ДНК - связывающие катионы, например, полилизин, протамин и альбумин, связанные с лигандами, маркирующими клетки, такими, как асиалооросомукоид, инсулин, галактоза, лактоза или трансферрин. В других доставочных системах липосомы используют с целью инкапсуляции ДНК, включающей ген под контролем различных тканеспецифичных или повсеместно активных промоторов. Другими пригодными для использования невирусными доставочными системами являются механические доставочные системы, такие, как описанные у Woffendin et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91(24), 11581-11585. Более того, кодирующая последовательность и продукт ее экспрессии могут быть доставлены путем использования светополимеризующихся гидрогелевых материалов. Можно использовать другие подходящие способы доставки генов, включающих кодирующие последовательности, которые, например, основываются на применении "ручного генного ружья" в соответствии с описанным в патенте США №5149655, на применении ионизирующих излучений, обеспечивающих активацию переносимых генов, в соответствии с описанным в патенте США №5206152 и WO 92/11033.

Примерами липосомных и поликатионных приспособлений для доставки генов являются те, которые описаны в патентах США №№5422120 и 4762915, в WO 95/13796, WO 94/23697 и WO 91/14445, в EP 0524968 и у Stryer, 1975, "Biochemistry", ed. W.H.Freeman, San Francisco, pp. 236-240; Szoka, 1980, Biochem. Biophys. Acta, 600, 1; Bayer, 1979, Biochem. Biophys. Acta, 550, 464; Rivnay, 1987, Meth. Enzymol., 149, 119; Wang, 1987, Proc. Natl. Acad. Sci., 84, 7851; Plant, 1989, Anal. Biochem., 176, 420.

Полинуклеотидная композиция может включать терапевтически эффективное количество генотерапевтической системы в соответствии с термином, определенным выше. Для целей настоящего изобретения эффективная доза должна находиться в пределах от примерно 0,01 мг/кг до 50 мг/кг или от 0,05 мг/кг до примерно 10 мг/кг ДНК-конструкций в приложении к субъекту, которому они вводятся.

Способы доставки

Приготовленные полинуклеотидные композиции по настоящему изобретению могут быть (1) непосредственно введены субъекту; (2) доставлены ex vivo в клетки, производные от

субъекта; или (3) использованы для экспрессии рекомбинантных белков *in vitro*. Субъектами, которые могут подвергаться лечению, являются млекопитающие или птицы. Также лечение может быть проведено в отношении людей.

5 Непосредственное введение композиций в принципе должно осуществляться путем инъекций - подкожных, внутривенных, внутримышечных, - или же они должны вводиться в интерстициальное пространство ткани. Также эти композиции могут быть введены в поврежденные участки. Другими путями введения являются пероральное и внутривенное введение, использование суппозитория, а также трансдермальное введение или введение "через кожу" (см., например, WO 98/20734), или
10 введение с использованием игл, "генных ружей" или гипоспреев. Дозировки могут быть составлены однократными или многократными дозами.

Способы доставки *ex vivo* с последующей реимплантацией трансформированных клеток субъекту хорошо известны в данной области техники и описаны, например, в WO 93/14778. Примерами клеток, применимых в способах *ex vivo*, являются, например, стволовые клетки,
15 в частности, кроветворные клетки, лимфатические клетки, макрофаги, дендритные клетки или опухолевые клетки.

В целом, доставка нуклеиновых кислот в вариантах применения *ex vivo* и *in vitro* может быть осуществлена с помощью, например, таких процедур, как трансфекция, опосредуемая декстраном, осаждение с фосфатом кальция, трансфекция с полибренном, слияние
20 протопластов, электропорация, инкапсуляция полинуклеотида(ов) в липосомы и прямое микроинъектирование ДНК в ядра - все эти способы хорошо известны в данной области техники.

Фармацевтические композиции, содержащие полинуклеотиды и полипептиды.

В дополнение к фармацевтически приемлемым носителям и солям, которые были
25 описаны выше, следующие вспомогательные компоненты могут быть использованы для полинуклеотидных и/или полипептидных композиций.

А. Полипептиды

Одним из примеров являются полипептиды, которые, тем самым не ограничиваясь, включают: асиалооросомукоид (ASOR); трансферрин; асиалогликопротеины; антитела;
30 фрагменты антител; ферритин; интерлейкины; интерфероны; колоние-стимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), колоние-стимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), колоние-стимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), фактор стволовых клеток и эритропоэтин. Также могут быть использованы вирусные антигены, такие, как капсидные белки. Также могут быть использованы белки других инвазивных
35 организмов, такие, как 17-аминокислотный пептид кольцевого белка спорозоита малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum*, известный как RII.

В. Гормоны, витамины и т.п.

Другие группы соединений, которые могут быть включены в состав, включают, например, гормоны, стероиды, андрогены, эстрогены, тиреоидный гормон или витамины, например,
40 фолиевую кислоту.

С. Полиалкилены, полисахариды и т.п.

Также полиалкиленгликоль может быть включен вместе с желаемыми полинуклеотидами или полипептидами. В предпочтительном варианте полиалкиленгликолем является полиэтиленгликоль. Кроме того, в состав могут быть включены моно-, ди- или
45 полисахариды. В предпочтительном варианте данного аспекта полисахаридом является декстран или DEAE -декстран. Также могут быть использованы хитозан и сополимер молочной и гликолевой кислот.

Д. Липиды и липосомы

Желательные полинуклеотиды или полипептиды могут быть инкапсулированы в липиды
50 или липосомы перед доставкой их субъекту или в производные от него клетки.

Липидную инкапсуляцию обычно осуществляют с использованием липосом, которые способны стабильно связывать, включать и удерживать нуклеиновую кислоту. Соотношение упакованного полинуклеотида и липидного материала может варьироваться,

но в принципе близко к 1:1 (мг ДНК к мкмоль липида), или же количество липида несколько выше. Данные по использованию липосом для целей доставки нуклеиновых кислот обобщены у Hug & Sleight, 1991, *Biochim. Biophys. Acta*, 1097, 1-17; Straubinger, 1983, *Meth. Enzymol.*, 101, 512-527.

- 5 Липосомные препараты для применения по настоящему изобретению включают катионные (т.е. положительно заряженные), анионные (т.е. отрицательно заряженные) и нейтральные препараты. Катионные липосомы, как было показано, опосредуют внутриклеточную доставку плазмидной ДНК (Felgner, 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 7413-7416), мРНК (Malone, 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 6077-6081) и
10 очищенных транскрипционных факторов (Debs, 1990, *J. Biol. Chem.*, 265, 10189-10192), сохраняющих свою функциональность.

- Катионные липосомы являются легкодоступными. Например, N-[1,2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триэтиламмонийные (DOTMA) липосомы доступны под
15 торговой маркой "липофектин" от фирмы Gibco BRL (Grand Island, NY) (см. также Felgner, цит. выше). Другими имеющимися в продаже липосомами являются трансфектаторы (DDAB/DOPE) и DOTAP/DOPE (Boehringer). Другие катионные липосомы могут быть получены из легкодоступных материалов с использованием методик, хорошо известных в
данной области техники: см., например, Szoka, 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 4194-4198; а синтез 1,2-бис(олеилокси)-3-(триметиламмоний)пропановых (DOTAP)
20 липосом описан в WO 90/11092.

- Сходным образом легкодоступными являются анионные и нейтральные липосомы, такие, как получаемые от фирмы Avanti Polar Lipids (Birmingham, AL), или их можно получить с использованием легкодоступных материалов. Такие материалы включают, помимо прочего, фосфатидилхолин, холестерин, фосфатидилэтаноламин
25 диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE). Указанные материалы также могут быть смешаны с исходными материалами DOTMA и DOTAP в подходящих отношениях. Способы приготовления липосом из этих материалов хорошо известны в данной области техники.

- Липосомы могут включать многослойные везикулы (MLV), маленькие однослойные
30 везикулы (SUV) или крупные однослойные везикулы (LUV). Различные комплексы липосом и нуклеиновых кислот получают с применением методов, хорошо известных в данной области техники: см., например, Straubinger, 1983, *Meth. Immunol.*, 101, 512-527; Szoka, 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 4194-4198; Papahadjopoulos, 1975, *Biochim. Biophys. Acta*, 394, 483; Wilson, 1979, *Cell*, 17, 77; Deamer & Bangham, 1976, *Biochim. Biophys. Acta*,
35 443, 629; Ostro, 1977, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 76, 836; Fraley, 1979, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76, 3348; Enoch & Strittmatter, 1979, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76, 145; Fraley, 1980, *J. Biol. Chem.*, 255, 10431; Szoka & Papahadjopoulos, 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 145; Schaefer-Ridder, 1982, *Science*, 215, 166.

Е. Липопротеины

- 40 Кроме того, в композицию вместе с полинуклеотидом или полипептидом, предназначенным к доставке, могут быть включены липопротеины. Примерами липопротеинов, которые можно использовать, являются: хиломикроны, HDL, IDL, LDL и VLDL. Также можно использовать мутанты, фрагменты и химеры названных белков. Также можно использовать модификации природных липопротеинов, такие, как ацетилированные
45 LDL. Эти липопротеины могут обеспечивать доставку полинуклеотидов к конкретным клеткам, экспрессирующим рецепторы липопротеинов. Предпочтительно, чтобы, в случае включения в композицию липопротеинов наряду с предназначенным для доставки полинуклеотидом, другие лиганды, обеспечивающие направленную доставку к мишеням, в состав такой композиции не включались.

- 50 Встречающиеся в природе липопротеины включают липидную и белковую части. Белковая часть известна под названием "апопротеин". В настоящее время выделены и идентифицированы апопротеины А, В, С, D и Е. По крайней мере, в двух из этих классов имеется по несколько дифференцированных белков, которые обозначаются римскими

цифрами: AI, AII, AIV; CI, CII, CIII.

В составе липопротеина может присутствовать более одного апопротеина. Например, встречающиеся в естественных условиях хиломикроны включают апопротеины А, В, С и Е, причем с течением времени они утрачивают апопротеин-А и приобретают апопротеины С и Е. В состав VLDL входят апопротеины А, В, С и Е, в состав LDL - апопротеин-В, а в состав HDL входят апопротеины А, С и Е.

Аминокислотный состав указанных апопротеинов известен и описан, например, у Breslow, 1985, Annu. Rev. Biochem., 54, 699; Law, 1986, Adv. Exp. Med. Biol., 151, 162; Chen, 1986, J. Biol. Chem., 261, 12918; Kane, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 2465; Utermann, 1984, Hum. Genet., 65, 232.

В состав липопротеинов входят различные липиды, включая триглицериды, холестерин (свободный или в виде сложных эфиров) и фосфолипиды. Состав липидов во встречающихся в естественных условиях липопротеинах варьируется. Например, хиломикроны в основном состоят из триглицеридов. Более подробное описание липидного состава встречающихся в естественных условиях липопротеинов можно найти, например, в "Meth. Enzymol." 128 (1986). Состав липидов подбирается таким образом, чтобы соответствовать конформации апопротеина, обеспечивая тем самым активность по связыванию на соответствующем рецепторе. Состав липидов также может быть подобран так, чтобы облегчить гидрофобное взаимодействие и связывание с молекулой, связывающей полинуклеотид.

Встречающиеся в естественных условиях липопротеины могут, например, быть выделены из сыворотки крови путем ультрацентрифугирования. Некоторые способы описаны в "Meth. Enzymol." (цит. выше) и у Pitas, 1980, J. Biochem., 255, 5454-5460 и Mahey, 1979, J. Clin. Invest., 64, 743-750. Липопротеины также могут быть получены *in vitro* или с помощью рекомбинантных технологий путем экспрессии генов апопротеинов в желательной клетке-хозяине: см., например, Atkinson, 1986, Annu. Rev. Biophys. Chem., 15, 403 и Padding, 1958, Biochim. Biophys. Acta, 30, 443. Также липопротеины можно приобрести у коммерческих поставщиков, таких как Biomedical Technologies Inc. (Stoughton, Massachusetts, США). Дополнительное описание липопротеинов можно найти в WO 98/06437.

Г. Поликатионные агенты

В состав композиции для доставки, включающей желательный полинуклеотид или полипептид, могут быть включены поликатионные агенты, как вместе с липопротеинами, так и без них.

Обычно поликатионные компоненты при физиологических значениях pH имеют суммарный положительный заряд и способны нейтрализовать электрический заряд нуклеиновых кислот, что должно облегчать доставку к желательному месту. Указанные агенты могут применяться как *in vitro* и *ex vivo*, так и *in vivo*. Поликатионные агенты можно использовать для доставки нуклеиновых кислот пациентам прижизненно путем внутримышечного, подкожного введения и т.п.

Следующие полипептиды являются примерами применимых поликатионных агентов: полилизин, полиаргинин, полиорнитин и протамин. Другими примерами являются гистоны, протамины, сывороточный альбумин человека, ДНК-связывающие белки, негистоновые хромосомные белки, капсидные белки ДНК-вирусов, таких, как вирус фХ174; транскрипционные факторы также включают участки связывания ДНК, и поэтому они также могут быть использованы в качестве агентов, конденсирующих нуклеиновую кислоту. Вкратце, транскрипционные факторы, такие, как C/EBP, c-jun, c-fos, AP-1, AP-2, AP-3, CPF, Prot-1, Sp-1, Oct-1, Oct-2, CREP и TFIID содержат базовые домены и связываются с последовательностью ДНК.

Органическими поликатионными агентами являются спермин, спермидин и путресцин.

Размеры и физические свойства поликатионного агента могут быть экстраполированы исходя из приведенного выше перечня с целью конструирования других поликатионных агентов полипептидной природы или с целью получения синтетических поликатионных

агентов.

Применимые синтетические поликатионные агенты, включают, например, DEAE-декстран и полибрен. ЛипофектинTM и липофектаминTM являются мономерами, которые образуют поликатионные комплексы в случае их комбинирования с

5 полинуклеотидами или полипептидами.

Иммунологические диагностические тесты

Антигены нейссерий по настоящему изобретению могут быть использованы в иммунологических тестах, нацеленных на определение уровней антител (или, напротив, антитела к антигенам нейссерий могут быть использованы для определения уровней

10 антигенов). Иммунологические тесты, базирующиеся на точно определенных рекомбинантных антигенах, могут быть разработаны с целью замены инвазивных диагностических тестов. Антитела к белкам нейссерий могут быть выявлены в составе биологических образцов, таких, как, например, кровь или сыворотка крови. В результате разработки подобных иммунологических тестов появляются их многочисленные

15 модификации, широкий круг которых известен в данной области техники. Прописи таких иммунологических тестов могут быть основаны, например, на конкурентном связывании или прямом взаимодействии, или на принципе “сэндвич”-метода. В указанных протоколах также, например, могут быть использованы твердые подложки или иммунопреципитация. Во многих тестах используются помеченные антитело или полипептид; метки могут быть,

20 например, флуоресцентными, хемоллюминесцентными, радиоактивными молекулами или молекулами красителя. Также известны тесты, в которых применяется амплификация сигналов на основе соответствующего зонда: примерами в этом случае являются тесты, в которых используются биотин и авидин, а также иммунологические тесты, основанные на использовании ферментов или мечении ферментами, такие, как ТИФА (твердофазный

25 иммуноферментный анализ).

Наборы, применимые для иммунодиагностики, включающие подходящие помеченные реагенты, конструируют путем упаковки подходящих материалов, включая композиции по настоящему изобретению, в пригодные контейнеры, наряду с другими материалами и реагентами (например, подходящими буферами, растворами солей и т.п.), необходимыми

30 для проведения данного теста, равно как и необходимыми инструкциями.

Гибридизация нуклеиновых кислот

Термин “гибридизация” обозначает связывание двух нуклеотидных последовательностей друг с другом водородными связями. Обычно одну последовательность фиксируют на твердой подложке, а другая находится в растворе в

35 свободном состоянии. Затем обеспечивают контакт между этими двумя последовательностями в таких условиях, которые благоприятствуют образованию водородных связей. Факторами, которые влияют на образование таких связей, являются: тип и объем растворителя; температура реакции; продолжительность гибридизации; агенты, которые блокируют неспецифическое связывание находящейся в жидкой фазе

40 последовательности с твердой подложкой (раствор Денхардта или реактив BLOTTO); концентрация последовательностей; применение соединений, которые способны увеличивать скорость связывания последовательностей (декстрансульфат или полиэтиленгликоль); и жесткость условий промывки после гибридизации (см. Sambrook et al., цит. выше, том 2, глава 9, стр.9.47-9.57).

Под “жесткостью” понимаются условия проведения гибридизации, которые благоприятствуют связыванию очень сходных последовательностей в отличие от различающихся последовательностей. Например, сочетание температуры и концентрации солей должно выбираться таким образом, чтобы оно было на 120-200 °C ниже расчетной температуры диссоциации (T_m) анализируемого гибрида. Параметры температуры и

50 концентрации солей могут быть, как правило, определены эмпирическим путем в предварительных экспериментах, в которых образцы геномной ДНК, иммобилизованной на фильтрах, гибридизуют с анализируемой последовательностью и затем промывают в условиях различной степени жесткости (см. Sambrook et al., стр.9.50).

Переменные, которые необходимо учитывать при осуществлении, например, Саузерн-блоттинга, таковы: (1) сложность структуры ДНК, которая будет подвергнута блоттингу, и (2) уровень гомологии зонда и выявляемых последовательностей. Общее количество исследуемого фрагмента (фрагментов) может варьироваться на порядок - от 0,1 до 1 мкг для плазмиды или фага или от 10^{-9} до 10^{-8} г для однокопийного гена из состава сложноорганизованного эукариотического генома. Для менее сложных полинуклеотидов можно использовать существенно менее продолжительные периоды времени блоттинга, гибридизации и экспозиции, меньшие количества исходных полинуклеотидов и меньшие специфические активности зондов. Например, однокопийный дрожжевой ген можно выявить при времени экспозиции всего 1 час при количестве исходной дрожжевой ДНК 1 мкг, блоттинге в течение 2 часов и гибридизации в течение 4-8 часов с зондом, имеющим активность 10^8 имп./мин на 1 мкг. Для однокопийного гена млекопитающего аналогичный подход будет начинаться с 10 мкг ДНК, блоттинга в течение ночи и гибридизации в течение ночи в присутствии 10% декстрансульфата с использованием зонда со специфической активностью свыше 10^8 имп./мин на 1 мкг, в результате чего время экспозиции составит примерно 24 часа.

Некоторые факторы могут влиять на температуру диссоциации (T_m) гибрида ДНК/ДНК, образующегося между зондом и анализируемым фрагментом, а, следовательно, и на подходящие условия проведения гибридизации и промывки. Во многих случаях зонд гомологичен данному фрагменту на 100%. Другие обычно учитываемые переменные - это общее содержание пары G+C в гибридизующих последовательностях и их длина, а также ионная сила гибридизационного буфера и содержание формамида в нем. Влияние всех этих факторов может быть учтено с помощью общего уравнения: $T_m = 81 + 16,6 \cdot (\log_{10} C_i) + 0,4 \cdot [\%(G+C)] - 0,6 \cdot (\% \text{ формамида}) - 600/n - 1,5 \cdot (\% \text{ ошибок})$, где C_i - концентрация солей (одновалентных ионов), а n - длина данного гибрида, выраженная в числе пар нуклеотидов (формула незначительно модифицирована по сравнению с опубликованным у Meinkoth & Wahl, 1984, Anal. Biochem., 138, 267-284).

При конструировании схемы гибридизационного эксперимента по соображениям удобства могут быть изменены некоторые факторы, влияющие на гибридизацию нуклеиновых кислот. Наиболее просты, с точки зрения доведения до оптимума, температура гибридизации и промывки и концентрация солей, используемых при промывке. При увеличении температуры проведения реакции гибридизации (т.е. жесткости) становится менее вероятной гибридизация между цепями, которые негомологичны друг другу - соответственно, снизится фоновый "шум". Если радиоактивно помеченный зонд не полностью гомологичен иммобилизованному фрагменту (ситуация, обычная в анализе генных семейств и проведении экспериментов по межвидовой гибридизации), то температуру гибридизации нужно снизить - тогда фоновый "шум" возрастет. Температура промывки сходным образом влияет на интенсивность гибридизационного сигнала и уровень фона. Жесткость условий промывки также возрастает при снижении концентраций солей.

В целом, подходящими температурами гибридизации в присутствии 50% формамида являются 42 °C для зонда, гомологичного фрагменту-мишени на 95-100%, 37 °C при гомологии на уровне 90-95% и 32°C при уровне гомологии 85-90%. Для более низких уровней гомологии содержание формамида должно быть снижено с последующей соответствующей корректировкой температуры на основе вышеприведенного уравнения. Если уровень гомологии между зондом и фрагментом-мишенью неизвестен, то наиболее простым подходом является проведение эксперимента изначально в нежестких условиях гибридизации и промывки. Если после автордиографического анализа оказываются интенсивными бэнды неспецифического связывания и уровень фонового "шума", то фильтр может быть промыт при высоком уровне жесткости и проэкспонирован повторно. Если время, необходимое для экспозиции, делает данный подход непрактичным, то несколько вариантов жесткости гибридизации и (или) промывки можно протестировать одновременно.

Краткое описание чертежей

На фигурах 1-7 показано сопоставление по типу “обведения в закрашенные прямоугольники” ORF40 (1), ORF4 (2), 225 (3), 235 (4), 287 (5), 519 (6), 919 (7). Консервативные аминокислоты показаны на черном фоне.

5 На фигуре 8 показано филогенетическое древо.

На фигуре 9А отображена изменчивость аминокислотных последовательностей N.meningitidis ORF4, ORF40, 225, 235, 287, 519 и 919. Данные последовательности были использованы для конструирования филогенетического древа, показанного на фигуре 9В.

10 На фигурах 10-19 показано сопоставление по типу “обведения в закрашенные прямоугольники” ORF4 (10), ORF40 (11), ORF46 (12), 225 (13), 235 (14), 287 (15), 519 (16), 726 (17), 919 (18), 953 (19).

На фигуре 20 показаны Вестерн-блоты для ORF4, 225, 235, 519 и 919.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

15 Пример 1 по WO 99/36544 описывает клонирование и экспрессию белка нейссерии, обозначенного как “ORF40”. Представлены последовательности белка и ДНК серогрупп А и В N.meningitidis, а последовательности полноразмерного белка проявляют 83,7%-ную идентичность на 601-аминокислотном участке.

20 ORF40 была секвенирована для ссылочной популяции 21 штамма N.meningitidis (см. табл.1).

Таблица 1		
Идентификационный номер	Штамм	Ссылка
Группа В		
zn02_1	BZ198	Seiler et al. (1996)
zn03_1	NG3/88	Seiler et al. (1996)
zn04_1	297-0	Seiler et al. (1996)
zn06_1	BZ147	Seiler et al. (1996)
zn07_1	BZ169	Seiler et al. (1996)
zn08_1	528	Seiler et al. (1996)
zn10_1	BZ133	Seiler et al. (1996)
zn11_lass	NGE31	Seiler et al. (1996)
zn14_1	NGH38	Seiler et al. (1996)
zn16_1	NGH15	Seiler et al. (1996)
zn18_1	BZ232	Seiler et al. (1996)
zn19_1	BZ83	Seiler et al. (1996)
zn20_1	44/76	Seiler et al. (1996)
zn21_1	MC58	Virji et al. (1992)
Группа А		
zn22_1	205900	Chiron SpA
zn23_1	F6124	Chiron SpA
z2491_1	Z2491	Maiden et al. (1998)
Группа С		
zn24_1	90/18311	Chiron SpA
zn25_lass	93/4286	Chiron SpA
Другие		

zn28 _lass	860800 (группа Y)	Maiden et al. (1998)
zn29 _lass	E32 (группа Z)	Maiden et al. (1998)

Сопоставление указанной 21 последовательности показано на фигуре 1. Видны мотивы консервативных аминокислот. Первые 17 аминокислот, например, консервативны (MNKIYRIIWNALNAWV), хотя серин в 11-м положении не присутствует у 100% нейссерий. После этого расположена аминокислота, не являющаяся консервативной, после которой, в свою очередь, находится мотив из 16 консервативных аминокислот (VSELTRNHTKRASATV). С-концевой участок белка состоит из 116 консервативных аминокислот.

Консервативные участки, идентифицированные в данном примере, подтверждают, что фрагменты полноразмерного белка ORF40 пригодны для полиспецифичных вакцин или диагностических реагентов.

ORF40 была повторно секвенирована в целом для 31 штамма, и полученные последовательности подвергли сопоставлению. Полученные результаты показаны на фигуре 11.

Консервативные участки, представляющие конкретный интерес, таковы:

- MNKIYRIIWNALNAWV
- VSELTRNHTKRASATV
- TAVLATLL
- TLKAGDNLKIKQ
- FTYSLKKDLTDLTSV
- TEKLSFGANG
- KVNITSDTKGLNFAKETAGTNGD
- TVHLNGIGSTLTDTL
- RAAS(V/I)KDVLNAGWNIKGVK
- NVDFVRTYDTVEFLSADTKTTTVNVESKDNGKKTEVKIGAKTSVIKEKDGLVTGK
- KGENGSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGQTGQADKFETVTSQT
- GTTATVSKDDQGNITV

YDVNVGDALNVNQLQNSGWNLDKAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNINAGNNIEITRNGK NIDIATSM

- PQFSSVSLGAGADAPTLSDV

NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQNLNNRIDNVDGNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGKS MMAI GGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWIKGTASGNSRGHFGASASVGYQW.

Пример 2

Пример 26 по WO 99/24578 описывает клонирование и экспрессию белка нейссерий, обозначенного как "ORF4". Представлены последовательности белка и ДНК серогрупп А и В N.meningitidis, а также последовательности N.gonorrhoeae.

Идентичность последовательностей на уровне: аминокислот такова:

	N.meningitidis A	N.gonorrhoeae
N.meningitidis B	99,7% по 287 аминокислотам	97,6% по 288 аминокислотам

ORF4 была секвенирована для сылочной популяции 32 штаммов Neisseria (см. табл.2).

Таблица 2		
Идентификационный номер	Штамм	Ссылка
Группа В		
zv01 _4	NG6/88	Seiler et al. (1996)
zv02 _4	BZ198	Seiler et al. (1996)
zv03 _4ass	NG3/88	Seiler et al. (1996)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

zv04_4	297.0	Seiler et al. (1996)
zv05_4	1000	Seiler et al. (1996)
zv06_4	BZ147	Seiler et al. (1996)
zv07_4	BZ169	Seiler et al. (1996)
zv08_4	528	Seiler et al. (1996)
zv09_4	NGP165	Seiler et al. (1996)
zv10_4	BZ133	Seiler et al. (1996)
zv11_4	NGE31	Seiler et al. (1996)
zv12_4ass	NGF26	Seiler et al. (1996)
zv13_4	NGE28	Seiler et al. (1996)
zv15_4	SWZ107	Seiler et al. (1996)
zv16_4	NGH15	Seiler et al. (1996)
zv17_4	NGH36	Seiler et al. (1996)
zv18_4	BZ232	Seiler et al. (1996)
zv19_4	BZ83	Seiler et al. (1996)
zv20_4	44/76	Seiler et al. (1996)
zv21_4	MC58	Virji et al. (1992)
zv96_4	2996	Chiron SpA
Группа А		
zv22_4	205900	Chiron SpA
zv2491_4	Z2491	Maiden et al. 1998
Группа С		
zv24_4	90/18311	Chiron SpA
zv25_4	93/4286	Chiron SpA
Другие		
zv26_4ass	A22 (группа W)	Maiden et al. (1998)
zv27_4	E26 (группа X)	Maiden et al. (1998)
zv28_4	860800 (группа Y)	Maiden et al. (1998)
zv29_4	E32 (группа Z)	Maiden et al. (1998)
N.gonorrhoeae		
zv32_4	NgF62	Maiden et al. (1998)
zv33_4	NgSN4	R.Moxon
fa1090_4	FA1090	Dempsey et al. (1991)

Сопоставление последовательностей, проведенное в программе PILEUP, показано на фигуре 2. Видны мотивы консервативных аминокислот. Первые 34 аминокислоты, например, консервативны, хотя серин в 26-м положении не присутствует у 100% нейссерий. С-концевая часть белка состоит из 228 консервативных аминокислот.

Консервативные участки, идентифицированные в данном примере, подтверждают, что фрагменты полноразмерного белка ORF4 пригодны для полиспецифичных вакцин или диагностических реагентов.

ORF4 была повторно секвенирована в целом для 35 штаммов, и полученные последовательности подвергли сопоставлению. Полученные результаты показаны на фигуре 10.

Консервативные участки, представляющие конкретный интерес, таковы:

- MKTFFKTL SAAALALILAACGGQKDSAPAASASAAADNGA
- KKEIVFGTTVGDFGDMVKE

ELEKKG YTVKLVEFTDYVRPNLALAE GELDINVFQHKPYLDDFKKEHNLDITEVFQVPTAPLGLYP
GK

LKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLKNIKIVELEAAQ
L

PRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSFAYVNWSAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDA
FKAYA HKRFEGYKSPA AWNEGAAK

Пример 3

Пример 16 по WO 99/57280 описывает клонирование и экспрессию белка нейссерий, обозначенного как "225". Представлены последовательности белка и ДНК серогрупп А и В *N.meningitidis*, а также последовательности *N.gonorrhoeae*.

Белок 225 был секвенирован для ссылочной популяции 34 штаммов *Neisseria* (см. табл.3).

Таблица 3		
Идентификационный номер	Штамм	Ссылка
Группа В		
zo 01 _ 225	NG6/88	Seiler et al., 1996
zo 02 _ 225	BZ198	Seiler et al., 1996
zo 03 _ 225	NG3/88	Seiler et al., 1996
zo 04 _ 225	297-0	Seiler et al., 1996
zo 05 _ 225	1000	Seiler et al., 1996
zo 06 _ 225	BZ147	Seiler et al., 1996
zo 07 _ 225	BZ169	Seiler et al., 1996
zo 08 _ 225	528	Seiler et al., 1996
zo 09 _ 225	NGP165	Seiler et al., 1996
zo 10 _ 225	BZ133	Seiler et al., 1996
zo 11 _ 225	NGE31	Seiler et al., 1996
zo 12 _ 225	NGF26	Seiler et al., 1996
zo 13 _ 225	NGE28	Seiler et al., 1996
zo 14 _ 225	NGH38	Seiler et al., 1996
zo 15 _ 225	SWZ107	Seiler et al., 1996
zo 16 _ 225	NGH15	Seiler et al., 1996
zo 17 _ 225	NGH36	Seiler et al., 1996
zo 18 _ 225	BZ232	Seiler et al., 1996
zo 19 _ 225	BZ83	Seiler et al., 1996
zo 20 _ 225	44/76	Seiler et al., 1996
zo 21 _ 225	MC58	Chiron SpA

5

10

15

20

zo 96 _ 225	2996	Chiron SpA
Группа А		
zo 22 _ 225	205900	Chiron SpA
zo 23 _ 225	F6124	Chiron SpA
z2491	Z2491	Maiden et al., 1998
Группа С		
zo 24 _ 225	90/18311	Chiron SpA
zo 25 _ 225	93/4286	Chiron SpA
Другие		
zo 26 _ 225	A22 (группа W)	Maiden et al., 1998
zo 27 _ 225	E26 (группа X)	Maiden et al., 1998
zo 28 _ 225	860800 (группа Y)	Maiden et al., 1998
zo 29 _ 225	E32 (группа Z)	Maiden et al., 1998
Gonococcus		
zo 32 _ 225	NgF62	Maiden et al., 1998
zo 33 _ 225	NgSN4	Chiron SpA
fa1090	FA1090	Chiron SpA

25

Сопоставление последовательностей, проведенное в программе PILEUP, показано на фигуре 3. Видны мотивы консервативных аминокислот. Первые 74 аминокислоты, например, консервативны, хотя изолейцин в 51-м положении не присутствует у 100% нейссерий. С-концевая часть белка состоит из 148 консервативных аминокислот. Сходное сопоставление показано на фигуре 13.

30

Консервативные участки, идентифицированные в данном примере, подтверждают, что фрагменты полноразмерного белка 225 пригодны для полиспецифичных вакцин или диагностических реагентов.

Пример 4

Пример 16 по WO 99/57280 описывает клонирование и экспрессию белка нейссерий, обозначенного как "235". Представлены последовательности белка и ДНК серогрупп А и В N.meningitidis, а также последовательности N.gonorrhoeae.

35

Белок 235 был секвенирован для сылочной популяции 31 штамма Neisseria (см. табл.4).

40

45

50

Таблица 4		
Идентификационный номер	Штамм	Ссылка
Группа В		
gnmzq01	NG6/88	Seiler et al., 1996
gnmzq02	BZ198	Seiler et al., 1996
gnmzq03	NG3/88	Seiler et al., 1996
gnmzq04	1000	Seiler et al., 1996
gnmzq05	1000	Seiler et al., 1996
gnmzq07	BZ169	Seiler et al., 1996
gnmzq08	528	Seiler et al., 1996
gnmzq09	NGP165	Seiler et al., 1996
gnmzq10	BZ133	Seiler et al., 1996
gnmzq11	NGE31	Seiler et al., 1996
gnmzq13	NGE28	Seiler et al., 1996
gnmzq14	NGH38	Seiler et al., 1996
gnmzq15	SWZ107	Seiler et al., 1996
gnmzq16	NGH15	Seiler et al., 1996
gnmzq17	NGH36	Seiler et al., 1996
gnmzq18	BZ232	Seiler et al., 1996
gnmzq19	BZ83	Seiler et al., 1996

gnmqz21	MC58	Virji et al., 1992
Группа А		
gnmqz22	205900	Chiron SpA
gnmqz23	F6124	Chiron SpA
z2491	Z2491	Maiden et al., 1998
Группа С		
gnmqz24	90/18311	Chiron SpA
gnmqz25	93/4286	Chiron SpA
Другие		
gnmqz26	A22 (группа W)	Maiden et al., 1998
gnmqz27	A26 (группа X)	Maiden et al., 1998
gnmqz28	860800 (группа Y)	Maiden et al., 1998
gnmqz29	E32 (группа Z)	Maiden et al., 1998
gnmqz31	N.lactamica	Chiron SpA
Gonococcus		
gnmqz32	NgF62	Maiden et al., 1998
gnmqz33	NgSN4	Chiron SpA
fa1090	PA 1090	Dempsey et al., 1991

Сопоставление последовательностей, проведенное в программе PILEUP, показано на фигуре 4. Видны мотивы консервативных аминокислот. Белок полностью консервативен, хотя серин в 168-м положении проявляет некоторый уровень изменчивости.

Консервативные участки, идентифицированные в данном примере, подтверждают, что фрагменты полноразмерного белка 235 пригодны для полиспецифичных вакцин или диагностических реагентов.

Белок 235 был повторно секвенирован в целом у 35 штаммов, а полученные последовательности подвергали сопоставлению. Полученные результаты показаны на фигуре 14.

Пример 5

Пример 16 по WO 99/57280 описывает клонирование и экспрессию белка нейссерий, обозначенного как "287". Представлены последовательности белка и ДНК серогрупп А и В N.meningitidis, а также последовательности N.gonorrhoeae.

Белок 287 был секвенирован для ссылочной популяции 6 штаммов Neisseria (см. табл.5).

Таблица 5		
Идентификационный номер	Штамм	Ссылка
Группа В		
287_2	BZ198	Seiler et al. (1996)
287_9	NGP165	Seiler et al. (1996)
287_14	NGH38	Seiler et al. (1996)
287_21	MC58	Virji et al. (1992)
Группа А		
z2491	Z2491	Maiden et al. (1998)
Gonococcus		
fa1090	FA1090	Dempsey et al., (1991)

Сопоставление последовательностей, проведенное в программе PILEUP, показано на фигуре 5. Видны мотивы консервативных аминокислот. Первые 42 аминокислоты, например, отчетливо консервативны, а также длинный консервативный участок можно видеть в С-концевой части белка.

Консервативные участки, идентифицированные в данном примере, подтверждают, что фрагменты полноразмерного белка 287, пригодны для полиспецифичных вакцин или диагностических реагентов.

Белок 287 был повторно секвенирован в целом для 35 штаммов (включая штамм С11 серогруппы С N.meningitidis), и полученные последовательности подвергли сопоставлению. Полученные результаты показаны на фигуре 15.

Консервативные участки, представляющие конкретный интерес, таковы:

- MFKRSVIAMACI
- ALSACGGGGGGSPDVKSADT
- SKPAAPVV
- QDMAAVS
- ENTGNGGAATTD
- QNDMPQ
- DGPSQNITLTHCK
- KSEFE
- RRSARSRRLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHSNIFAPEGNYRYLTYGAEKL
- GGSYAL
- VQGLPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFFH
- GRFAAKVDFGSKSVDGIIDSGDDLHMG

QKFKAAIDGNGFKGTWTENG GGDVSG(R/K)FYGPAGEEVAGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKD
RD

Пример 6

Пример 16 по WO 99/57280 описывает клонирование и экспрессию белка нейссерий, обозначенного как "519". Представлены последовательности белка и ДНК серогрупп А и В N.meningitidis, а также последовательности N.gonorrhoeae.

Белок 519 был секвенирован для ссылочной популяции 22 штаммов Neisseria (см. табл.6).

Таблица 6		
Идентификационный номер	Штамм	Ссылка
Группа В		
zv 01 _ 519	NG6/88	Seiler et al., 1996
zv 02 _ 519	BZ198	Seiler et al., 1996
zv 03 _ 519 _{ass}	NG3/88	Seiler et al., 1996
zv 04 _ 519	297-0	Seiler et al., 1996
zv 05 _ 519	1000	Seiler et al., 1996
zv 06 _ 519 _{ass}	BZ147	Seiler et al., 1996
zv 07 _ 519	BZ169	Seiler et al., 1996
zv 11 _ 519	NGE31	Seiler et al., 1996
zv 12 _ 519	NGF26	Seiler et al., 1996
zv 18 _ 519	BZ232	Seiler et al., 1996
zv 19 _ 519	BZ83	Seiler et al., 1996
zv 20 _ 519 _{ass}	44/76	Seiler et al., 1996
zv 21 _ 519 _{ass}	MC58	Chiron SpA
zv 96 _ 519	2996	Chiron SpA
Группа А		
zv 22 _ 519 _{ass}	205900	Chiron SpA
z2491 _ 519	Z2491	Maiden et al., 1998
Другие		
zv 26 _ 519	A22 (группа W)	Maiden et al., 1998
zv 27 _ 519	E26 (группа X)	Maiden et al., 1998

zv28_519	860800 (группа Y)	Maiden et al., 1998
zv29_519ass	E32 (группа Z)	Maiden et al., 1998
Gonococcus		
zv32_519	NgF62	Maiden et al., 1998
fa1090_519	FA1090	Chiron SpA

Сопоставление последовательностей, проведенное в программе PILEUP, показано на фигуре 6. Видны мотивы консервативных аминокислот, и белок проявляет консерватизм по всей своей длине.

Консервативные участки, идентифицированные в данном примере, подтверждают, что фрагменты полноразмерного белка 519 пригодны для полиспецифичных вакцин или диагностических реагентов.

Белок 519 был повторно секвенирован в целом для 33 штаммов, и полученные последовательности подвергли сопоставлению. Полученные результаты показаны на фигуре 16.

Консервативные участки, представляющие конкретный интерес, таковы:

- MEFFIILL

-

AVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRD
N TQLTVDGIIFYQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVV

-

ALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEILPSMQAQITAEREKRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEI
Q

QSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLRLVAEANAENRQIAAALQTQSGADAVNLKIAGQ
YVT AFKNLAKEDNTRIKPAKVAEIGNPNFRRHEKFSPEAKTAK

Пример 7

Пример 16 по WO 99/57280 описывает клонирование и экспрессию белка нейссерий, обозначенного как "919". Представлены последовательности белка и ДНК серогрупп А и В N.meningitidis, а также последовательности N.gonorrhoeae.

Белок 919 был секвенирован для ссылочной популяции 35 штаммов Neisseria (табл.7).

Таблица 7		
Идентификационный номер	Штамм	Ссылка
Группа В		
zm01	NG6/88	Seiler et al., 1996
zm02	BZ198	Seiler et al., 1996
zm03	NG3/88	Seiler et al., 1996
zm04	297-0	Seiler et al., 1996
zm05	1000	Seiler et al., 1996
zm06	BZ147	Seiler et al., 1996
zm07	BZ169	Seiler et al., 1996
zm08n	528	Seiler et al., 1996
zm09	NGP165	Seiler et al., 1996
zm10	BZ133	Seiler et al., 1996
zm11asbc	NGE31	Seiler et al., 1996
zm12	NGF26	Seiler et al., 1996
zm13	NGE28	Seiler et al., 1996
zm14	NGH38	Seiler et al., 1996
zm15	SWZ107	Seiler et al., 1996
zm16	NGH15	Seiler et al., 1996
zm17	NGH36	Seiler et al., 1996
zm18	BZ232	Seiler et al., 1996
zm19	BZ83	Seiler et al., 1996
zm20	44/76	Seiler et al., 1996
zm21	MC58	Chiron SpA

zm96	2996	Chiron SpA
Группа А		
zm22	205900	Chiron SpA
zm23asbc	F6124	Chiron SpA
z2491	Z249I	Maiden et al., 1998
Группа С		
zm24	90/18311	Chiron SpA
zm25	93/4286	Chiron SpA
Другие		
zm26	A22 (группа W)	Maiden et al., 1998
zm27bc	E26 (группа X)	Maiden et al., 1998
zm28	860800 (группа Y)	Maiden et al., 1998
zm29asbc	E32 (группа Z)	Maiden et al., 1998
zm31asbc	N.lactamica	Chiron SpA
Gonococcus		
zm32asbc	NgF62	Maiden et al., 1998
zm33asbc	NgSN4	Chiron SpA
fa1090	FA1090	Chiron SpA

Сопоставление последовательностей, проведенное в программе PILEUP, показано на фигуре 7. Другое сопоставление показано на фигуре 18. Видны мотивы консервативных аминокислот. Белок проявляет практически полный консерватизм.

Консервативные участки, идентифицированные в данном примере, подтверждают, что фрагменты полноразмерного белка 919 пригодны для полиспецифичных вакцин или диагностических реагентов.

Консервативные участки, представляющие конкретный интерес, таковы:

- MKKYLFRAL

-

GIAAAILAACQSKSIQTFPQPDTSVINGPDRPVGIPDPAGTTV(G/A)GGGAVYTVVPHLSLPHWAA
Q

DFAKSLQSFRLGCANLKNRQGWQDVCAQAFQTPVHSFQAKQFFERYFTPWQVAGNGSLAGTV
TGYEP VLKDDRRTAQARFPIYGIPDDFISVPLPAGLRSGKALVRIRQTGKNSGTIDN

- GGTHTADLS

-

FPITARTTAIKGRFEGSRFLPYHTRNQINGGALDGKAPILGYAEDPVELFFMHQSGRLKTPSGK
YI RIGYADKNEHPYVSIG(R/K)YMADKGYLKLGGTSMQGIK

- YMRQNPQRLAEVLGQNPSYIFFREL

-NDGPVGALGTPLMGEYAGAVDRHYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVR
VDYFWG YGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP

Пример 8

Пример 55 по WO 99/23578 описывает клонирование и экспрессию белка нейссерий, обозначенного как "ORF46". Представлены последовательности белка и ДНК серогрупп А и В N.meningitidis, а также последовательности N.gonorrhoeae.

Полноразмерный ORF46 был секвенирован для сылочной популяции 6 штаммов серогруппы В. Сопоставление указанных последовательностей показано на фигуре 12, из которой видны мотивы консервативных аминокислот.

Консервативные участки, представляющие конкретный интерес, таковы:

- RKISLILSILAVCLPMHAHASDLANDSFIRQVLDQRHFEPDGKYHLFGSRGELAERSGHIGLG

-

IQSHQLGNLMIQQAIAIKGNIGYIVRFSDHGHGHEVHSPFDNHASHSDSDEAGSPVDGFSLYRIHWDG
YEH HPADGYDGPOGGGYAPKGAARDIYSYDIKGVAQNIRLNLTDNRSTGQRLADRFHNAG

-

MLTQGVGDGFKRATRYSPELDRSGNAAEFNGTADIVKNIIGAAGEIVGAGDAVQGISSEGSNIAV
MHG LGLLSTENKMARINDLADMAQLKDYAAAAIRDWAVQNPNAQAQIEAVSNIF

- IPIKGIGAVRGKYGLGGITAH(V/I)KRSQMGEIALPKGKSAVS

-

NFADAAAYAKYPSPYHSRNIRSLEQRYGKENITSSTVPPSNGKNVLANKRHPKTKVPFDGKGF
PNFE KDVKY

Консервативные участки в ORF46 подтверждают, что фрагменты данного белка пригодны в качестве полиспецифичных вакцин или диагностических реагентов.

5 Пример 9

В WO 99/57280 описаны клонирование и экспрессия белка нейссерий, обозначенного как "726". Представлены последовательности белка и ДНК описаны для серогрупп А и В *N.meningitidis*.

10 Белок 726 был секвенирован для ссылочной популяции 7 штаммов *N.meningitidis* серогрупп А, В и С. Сопоставление указанных последовательностей показано на фигуре 17, из которой видны мотивы консервативных аминокислот.

Консервативные участки, представляющие конкретный интерес, таковы:

- IYFKNGFYDDTLG

- IPEGAVAVRAEEYAALLAGQAQGGQIAADSDGRPVLTTPRPS(D/E)YHEWDGKKW

15 - AAAAARFAEQKTATAFRLA

- KADELKNSLLAGYPQVEIDSFYRQEKEALARQADNNAPTMLAQIAAARGVELDVLEIKV(I/V)
EKS ARLAVAAGAIIGKRQQLLEDKLN

- IETAPGLDALEKEIEEWT

20 Консервативные участки в 726 подтверждают, что фрагменты данного белка пригодны в качестве полиспецифичных вакцин или диагностических реагентов.

Пример 10

В WO 99/57280 описаны клонирование и экспрессия белка нейссерий, обозначенного как "953". Представлены последовательности белка и ДНК для серогрупп А и В *N.meningitidis* наряду с последовательностями *N.gonorrhoeae*.

25 Белок 953 был секвенирован для ссылочной популяции 8 штаммов *N.meningitidis* серогрупп А, В и С. Сопоставление указанных последовательностей показано на фигуре 19, из которой видны мотивы консервативных аминокислот. Указанный белок высококонсервативен.

Консервативные участки, представляющие конкретный интерес, таковы:

30 -

MKKIIFAALAAAVGTASAATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAKRDGKID
IT

IP(I/V)ANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQYPDIRFVSTKFNFGKKLVSDGNLTMHGKTAPVKL
K AEKFNCYQSPM

35 -

ATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAKRDGKIDITIP(I/V)ANLQSGSQHFT
D HLKSADIFDAAQYPDIRFVSTKFNFGKKLVSDGNLTMHGKTAPVKLKA EKFNCYQSPM

- KTEVCGGDFSTTIDRTKWG(M/V)DYLVNVGMTKSVRIDIQIEAAKQ

40 Консервативные участки в 953 подтверждают, что фрагменты данного белка пригодны в качестве полиспецифичных вакцин или диагностических реагентов.

Филогенетическое древо

На фигуре 8 приведена дендрограмма, отражающая генетические отношения между 107 штаммами *N.meningitidis*, определенные путем анализа шести генных фрагментов в программе MLST [адаптировано по Maiden et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 3140].

45 Дендрограмму можно использовать для отбора штаммов, представленных в серогруппе В менингококка (стрелки). Пять дополнительных штаммов, для которых генетическое соответствие гипервирулентным эволюционным линиям было подтверждено независимо у Wang et al., 1993, J. Infect. Dis., 167, 1320; Seiler et al., 1996, Mol. Microbiol., 19, 841 и Virji et al., 1992, Mol. Microbiol., 6, 1271, наложены на дендрограмму и отмечены
50 звездочками. Дополнительно к 22 штаммам MenB использовали три штамма MenA, два штамма MenC и по одному штамму Men Y, X, Z и W135. Это отмечено перед названием буквами, набранными жирным шрифтом. При недоступности филогенетических данных штаммы приведены за пределами древа. Отмечены гипервирулентные штаммы ET-5,

ET-37 и IV-1.

Изменчивость последовательностей

На фигуре 9а схематически отображена изменчивость аминокислотных последовательностей белков 225, 235, 287, 519, 919, ORF4 и ORF40 у *N.meningitidis*.

5 Горизонтальная ось представляет последовательность MC58. Различия аминокислот в пределах штаммов MenB отмечены вертикальными линиями поверх горизонтальной оси; различия в пределах серогрупп A, C, Y, X, Z и W135 показаны линиями ниже оси. Высота вертикальных линий соответствует числу штаммов с различиями по аминокислотам. Следовательно, пики показывают изменчивые участки. Отметки под графиками белков 225
10 и 287 указывают на сегменты последовательностей, которые в некоторых штаммах пропущены.

На фигуре 9b приведена дендрограмма штаммов *N.meningitidis*, выстроенная по параметрам тех же 7 белков. В результате филогенетического анализа указанных генов была получена дендрограмма, на которой кластеры гипервирулентных штаммов
15 соответствуют отмеченному на фигуре 8. Линии указывают на штаммы, кластер которых в своем исходном основании на 100% соответствует данным MLST-анализа. Цифры в основании каждого узла соответствуют величинам начального сходства (приведены только те величины, которые превышают 80%). Генные последовательности разных штаммов были сопоставлены в программе PILEUP пакета GCG. Филогенетический анализ был
20 проведен с использованием алгоритма "соседних связей" [Saitou & Nei, 1987, Mol. Biol. Evol., 4, 406] в соответствии с программой NEIGHBOR из пакета PHYLIP. Попарные расстояния подсчитывали с использованием парного параметра Кимуры [Kimura, 1980, J. Mol. Evol., 16, 111] по 31 штамму *N.meningitidis*. Из анализа были исключены N-концевой участок ORF40, белок 287 целиком и тандемные повторы из состава 225. Для оценки
25 величины основания использовали всего 1000 начальных реплик. Кластеризация гипервирулентных штаммов была подтверждена с помощью анализа методом наибольшей экономии.

Вестерн-блоты

Антигены ORF4, 225, 235, 519 и 919 анализировали методом Вестерн-блоттинга у
30 различных штаммов. Полученные результаты показаны на фигуре 20. В случае с белком 225 блоты показывают наличие фрагментов разного размера у различных штаммов: стрелки указывают на бэнд точного размера. Белок 225 включает участки делеции и вставки определенного повтора, а размер фрагментов на блотах соответствует данным по генной изменчивости.

35 Используемые на фигуре 20 штаммы таковы.

N.meningitidis серогруппы B:

1=NG6/88 2=BZ198 3=NG3/88 4=297-0 5=1000
6=BZ147 7=BZ169 8=528 9=NGP165 10=BZ133
11=NGE31 12=NGF26 13=NGE28 14=NGH38 15=SWZ107
40 16=NGH15 17=NGH36 18=BZ232 19=BZ83 20=44/76
21=MC58 96=2996

N.meningitidis серогруппы A:

22=205900 23=F6124

45 *N.meningitidis* серогруппы C:

24=90/18311 25=93/4286

Другие *N.meningitidis*:

26=A22 (серогруппа W)

27=E26 (серогруппа X)

50 28=860800 (серогруппа Y)

29=E32 (серогруппа Z)

Другие *Neisseria*

30=N.cinerea

L17=N.lactamica

L19=N.lactamica

31=N.gonorrhoeae F62

32=N.gonorrhoeae SN4

- 5 Должно быть понятно, что настоящее изобретение было описано только в виде примеров и что могут быть внесены модификации, которые останутся соответствующими сути и объему настоящего изобретения.

Формула изобретения

- 10 1. Белок, полученный из *Neisseria meningitidis* и проявляющий свойства антигена, включающий фрагмент белка ORF 40, причем (a) указанный фрагмент состоит из 7 или более расположенных подряд консервативных аминокислот, которые обнаружены в ORF 40 у по крайней мере 50% контрольной популяции *Neisseria*, (b) ORF 40 имеет аминокислотную последовательность:

15 MNKIYRIIWNNSALNAWVVSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLFATVQASANNEEQEEDLYLDP
VQRTVAVLIVNS

DKEGTGEKEKVEENS DWAVYFNEKGVLTAREITLKAGDNLKIKQNGTNFTYSLKKDLTDLT
SV GTEKLSFSANGNK

VNITSDTKGLNFAKETAGTNGDTTVHLNGIGSTLTDTLLNTGATTNVTNDNVTDDEKKRAASV

20 KDVLNAGWNIKGV

KPGTTASDNVDFVRTYDTVEFLSADTKTTTVNVESKDNGKKTEVKIGAKTSVIKEKDGLVTG
KDKGENGSSTDEG

EGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKT TANGQTGQADKFETVTS GTNVTFASGKGTATVSKDDQ
GNITVMYDVNVGDAL

25 NVNQLQNSGWNLD SKAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNINAGNNIEITRNGKNIDIATSM
TPQFSSVSLGAGA

DAPTLSVDGDALNVGSKKDNKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQNLNNRIDNVDGNAR
AGIAQAIATAGLVQ

AYLPGKSMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWIIGKTASGNSRGHFGASASVGYQW

- 30 в штамме MC58 серогруппы B *N.meningitidis*, и (c) указанный белок не имеет аминокислотной последовательности указанного штамма MC58 ORF40.

2. Белок по п.1, отличающийся тем, что контрольная популяция состоит из штаммов BZ198, NG3/88, 297-0, BZ147, BZ169, 528, BZ133, NGE31, NGH38, NGH15, BZ232, BZ83, 44/76, MC58, 205900, F6124, Z2491, 90/18311, 93/4286, 860800 и E32.

- 35 3. Белок по п.1, отличающийся тем, что указанный фрагмент состоит из 20 или более расположенных подряд консервативных аминокислот.

4. Белок по любому из пп.1-3 для использования в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

5. Белок по любому из пп.1-3 для использования в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

40 6. Белок по любому из пп.1-3 для использования в производстве диагностического реагента для выявления инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

7. Белок, полученный из *Neisseria meningitidis* и проявляющий свойства антигена, включающий фрагмент из 7 или более расположенных подряд консервативных аминокислот, причем указанный фрагмент присутствует по крайней мере в 2 аминокислотных последовательностях, показанных на фиг.1 и 11.

8. Белок по п.7, отличающийся тем, что указанный фрагмент присутствует по крайней мере в 10 аминокислотных последовательностях, показанных на фиг.1.

9. Белок по п.8, отличающийся тем, что указанный фрагмент присутствует во всех аминокислотных последовательностях, показанных на фиг.1.

10. Белок по п.7, отличающийся тем, что указанный фрагмент присутствует по крайней мере в 10 аминокислотных последовательностях, показанных на фиг.11.

11. Белок по п.10, отличающийся тем, что указанный фрагмент присутствует во всех

аминокислотных последовательностях, показанных на фиг.11.

12. Белок по п.7, отличающийся тем, что указанный фрагмент состоит из 20 или более расположенных подряд консервативных аминокислот.

13. Белок по любому из пп.7-12 для использования в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

14. Белок по любому из пп.7-12 для использования в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

15. Белок по любому из пп.7-12 для использования в производстве диагностического реагента для выявления инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

16. Белок, полученный из *Neisseria meningitidis*, включающий одну или более из следующих аминокислотных последовательностей:

MNKIYRIIWNSALNAWV;

VSELTRNHTKRASATV;

TAVLATLL;

15 TLKAGDNLKIKQ;

FTYSLKKDLTDLTSV;

TEKLSFGANG;

KVNITSDTKGLNFAKETAGTNGD;

TVHLNGIGSTLTDTL;

20 RAASVKDVLNAGWNIKGVK;

RAASIKDVLNAGWNIKGVK;

NVDFVRTYDTVEFLSADTKTTTVNVEKDNKGKTEVKIGAKTSVIKEKDGLVTGK;

KGENGSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTTTANGQTGQADKFETVTSQT;

GTTATVSKDDQGNITV;

25 YDVNVGDALNVNQLQNSGWNLDKAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNINAGNNIEITRN
GKNIDIATSM;

PQFSSVSLGAGADAPTLSDV;

NKPVRIITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQNLNNRIDNVDGNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
SMMAIGG

30 GTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWIIGKTASGNSRGHFGASASVGYQW.

17. Белок по п.16 для использования в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

18. Белок по п.16 для использования в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

35 19. Белок по п.16 для использования в производстве диагностического реагента для выявления инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

20. Белок, полученный из *Neisseria meningitidis*, включающий одну из аминокислотных последовательностей, показанных на Фиг.1 или 11.

40 21. Белок по п.20 для использования в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

22. Белок по п.20 для использования в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

23. Белок по п.20 для использования в производстве диагностического реагента для выявления инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

45 24. Нуклеиновая кислота, кодирующая белок по любому из пп.1-3, 7-12, 16 и 20.

25. Нуклеиновая кислота по п.24 для использования в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

26. Нуклеиновая кислота по п.24 для использования в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

50 27. Нуклеиновая кислота по п.24 для использования в производстве диагностического реагента для выявления инфекции, вызванной бактерией *Neisseria*.

```

zn07_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQASANNEEQEEDL
zn20_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQASANNEEQEEDL
zn21_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQASANNEEQEEDL
zn06_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQASANNEEQEEDL
zn19_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQASANNEEQEEDL
zn03_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQASTT...D...DDDL
zn18_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQASTT...D...DDDL
zn11_ass 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQASTT...D...DDDL
zn02_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQANAT...D...DDDL
zn04_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQANAT...D...DDDL
zn16_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQANAT...D...DDDL
zn14_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQANAT...DEDEEE
z2491 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQANATDEDEEE...
zn10_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQANATDEDEEE...
zn22_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQANATDEDEEE...
zn23_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQANATDEDEEE...
zn28_ass 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLLFATVQANATDEDEEE...
zn24_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLSFATVQANATDTDEEE...
zn25_ass 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLSFATVQANATDTDEEE...
zn08_1 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLSFATVQANATDTDEEE...
zn29_ass 1 MNKIYRIIWNLSALNAWV VSELTRNHTKRASATVKTAVLATLLSFATVQANATDEEDNEE...

```

ФИГ. 1А

```

zn07_1 61 YLEPVRQTVAVLIVNSDKEGGEKEKVEENSDDWAVYNEKGVLTARETLKAGDNLKIKO
zn20_1 61 YLEPVRQTVAVLIVNSDKEGGEKEKVEENSDDWAVYNEKGVLTARETLKAGDNLKIKO
zn21_1 61 YLEPVRQTVAVLIVNSDKEGGEKEKVEENSDDWAVYNEKGVLTARETLKAGDNLKIKO
zn06_1 61 YLEPVRQTVAVLIVNSDKEGGEKEKVEENSDDWAVYNEKGVLTARETLKAGDNLKIKO
zn19_1 61 YLEPVRQTVAVLIVNSDKEGGEKEKVEENSDDWAVYNEKGVLTARETLKAGDNLKIKO
zn03_1 58 YLEPVRQTVAVLSFHADSEGGEKE.VTEDSNWGVYEDKKGVLTAGTTLKAGDNLKIKO
zn18_1 58 YLEPVRQTVAVLSFHADSEGGEKE.VTEDSNWGVYEDKKGVLTAGTTLKAGDNLKIKO
zn11_ass 58 YLEPVRQTVAVLSFHADSEGGEKE.VTEDSNWGVYEDKKGVLTAGTTLKAGDNLKIKO
zn02_1 58 YLEPVRQTVAVLSFRSDKEGGEKE.GTEDSNWAVYDEKRVLKAGATLKAGDNLKIKO
zn04_1 58 YLEPVRQTVAVLSFRSDKEGGEKE.GTEDSNWAVYDEKRVLKAGATLKAGDNLKIKO
zn16_1 58 YLEPVRQTVAVLSFRSDKEGGEKE.GTEDSNWAVYDEKRVLKAGATLKAGDNLKIKO
zn14_1 59 YLEPVRQTVAVLSFRSDKEGGEKE.GTEDSNWAVYDEKRVLKAGATLKAGDNLKIKO
z2491 60 .LESVQRS.VVGSIQASMEGSGELETTISLSMTND...SKEFVDPYIVTLKAGDNLKIKO
zn10_1 60 .LESVQRS.VVGSIQASMEGSGELETTISLSMTND...SKEFVDPYIVTLKAGDNLKIKO
zn22_1 60 .LESVQRS.VVGSIQASMEGSGELETTISLSMTND...SKEFVDPYIVTLKAGDNLKIKO
zn23_1 60 .LESVQRS.VVGSIQASMEGSGELETTISLSMTND...SKEFVDPYIVTLKAGDNLKIKO
zn28_ass 60 .LESVQRS.VVGSIQASMEGSGELETTISLSMTND...SKEFVDPYIVTLKAGDNLKIKO
zn24_1 60 .LESVQRS.VVGSIQASMEGSGELETTISLSMTND...SKEFVDPYIVTLKAGDNLKIKO
zn25_ass 60 .LESVQRS.VVGSIQASMEGSGELETTISLSMTND...SKEFVDPYIVTLKAGDNLKIKO
zn08_1 60 .LESVQRS.VVGSIQASMEGSGELETTISLSMTND...SKEFVDPYIVTLKAGDNLKIKO
zn29_ass 60 .LESVQRS.VVGSIQASMEGSGELETTISLSMTND...SKEFVDPYIVTLKAGDNLKIKO

```

ФИГ. 1А (продолжение)

```

zn07_1 121 .....NGLNFTYSLKKDLTDLTSVGTTEKLSEFANGNKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn20_1 121 .....NGLNFTYSLKKDLTDLTSVGTTEKLSEFANGNKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn21_1 121 .....NGLNFTYSLKKDLTDLTSVGTTEKLSEFANGNKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn06_1 121 .....NGLNFTYSLKKDLTDLTSVGTTEKLSEFANGNKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn19_1 121 .....NGLNFTYSLKKDLTDLTSVGTTEKLSEFANGNKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn03_1 117 ....NTDENTNASSFTYSLKKDLTDLTSVETEKLSEFGANGKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn18_1 117 ....NTDENTNASSFTYSLKKDLTDLTSVETEKLSEFGANGKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn11_ass 117 ....NTDENTNASSFTYSLKKDLTDLTSVETEKLSEFGANGKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn02_1 117 ....NTNENTNASSFTYSLKKDLTDLTSVETEKLSEFGANGKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn04_1 117 ....NTNENTNASSFTYSLKKDLTDLTSVETEKLSEFGANGKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn16_1 117 NTNENTNENTNASSFTYSLKKDLTDLTSVETEKLSEFGANGKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn14_1 118 NTNKNNTNENTNASSFTYSLKKDLTDLTSVETEKLSEFGANGKVNITSDDTKGLNFAKETAG
z2491 115 ....NTNENTNASSFTYSLKKDLTGLINVETEKLSEFGANGKVNIIISDDTKGLNFAKETAG
zn10_1 115 ....NTNENTNASSFTYSLKKDLTGLINVETEKLSEFGANGKVNIIISDDTKGLNFAKETAG
zn22_1 115 ....NTNENTNASSFTYSLKKDLTGLINVETEKLSEFGANGKVNIIISDDTKGLNFAKETAG
zn23_1 115 ....NTNENTNASSFTYSLKKDLTGLINVETEKLSEFGANGKVNIIISDDTKGLNFAKETAG
zn28_ass 115 ....NTNENTNASSFTYSLKKDLTGLINVETEKLSEFGANGKVNIIISDDTKGLNFAKETAG
zn24_1 118 .....SGKDFTYSLKKDLTDLTSVETEKLSEFGANGKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn25_ass 118 .....SGKDFTYSLKKDLTDLTSVETEKLSEFGANGKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn08_1 118 ....NTDENTNASSFTYSLKKDLTDLTSVETEKLSEFGANGKVNITSDDTKGLNFAKETAG
zn29_ass 119 NTNENTNENTNASSFTYSLKKDLTGLINVETEKLSEFGANGKVNIIISDDTKGLNFAKETAG

```

ФИГ. 1А (продолжение)

zn07_1	171	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP		
zn20_1	171	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP		
zn21_1	171	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP		
zn06_1	171	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP		
zn19_1	171	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP		
zn03_1	173	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP		
zn18_1	173	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP		
zn11_ ass	173	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP		
zn02_1	173	TNGD	P	TVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP	
zn04_1	173	TNGD	P	TVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP	
zn16_1	177	TNGD	P	TVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP	
zn14_1	178	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP		
z2491	171	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LAG	S	A	HVD	AGN	OST	..HYT	RAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KT	
zn10_1	171	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LAG	S	A	HVD	AGN	OST	..HYT	RAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KT	
zn22_1	171	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LAG	S	A	HVD	AGN	OST	..HYT	RAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KT	
zn23_1	171	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LAG	S	A	HVD	AGN	OST	..HYT	RAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KT	
zn28_ ass	171	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	M	LN	GAT	TNV	TND	NVT	DDEK	KRAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KP		
zn24_1	168	TNGD	P	TVHL	NGIGS	TLTD	TL	LAG	S	A	HVD	AGN	OST	..HYT	RAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KT
zn25_ ass	168	TNGD	P	TVHL	NGIGS	TLTD	TL	LAG	S	A	HVD	AGN	OST	..HYT	RAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KT
zn08_1	174	TNGD	TTVHL	NGIGS	TLTD	TL	LAG	S	A	HVD	AGN	OST	..HYT	RAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KT	
zn29_ ass	179	TNGD	P	TVHL	NGIGS	TLTD	TL	LAG	S	A	HVD	AGN	OST	..HYT	RAAS	KDVL	NAGWN	IKGV	KT

zn07_1	231	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn20_1	231	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn21_1	231	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn06_1	231	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn19_1	231	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn03_1	233	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn18_1	233	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn11_ass	233	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn02_1	233	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn04_1	233	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn16_1	237	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn14_1	238	GT	TA..	S	NVDFV	HTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK
z2491	229	GS	TGQ	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn10_1	229	GS	TGQ	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn22_1	229	GS	TGQ	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn23_1	229	GS	TGQ	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn28_ass	231	GT	TA..	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn24_1	226	GS	TGQ	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn25_ass	226	GS	TGQ	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn08_1	232	GS	TGQ	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL
zn29_ass	237	GS	TGQ	S	NVDFVRTYD	TVEFLSADT	KTTTVN	VESKDNGK	TEVKIGAKTSVIKEKDGKL

ФИГ. 1В (продолжение)

zn07_1	289	VTGKD	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn20_1	289	VTGKD	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn21_1	289	VTGKD	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn06_1	289	VTGKD	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn19_1	289	VTGKD	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn03_1	291	VTGKD	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTKV
zn18_1	291	VTGKD	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTKV
zn11_ass	291	VTGKD	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTKV
zn02_1	291	VTGKG	KDENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn04_1	291	VTGKG	KDENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn16_1	295	VTGKG	KDENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTKV
zn14_1	296	VTGKG	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
z2491	289	VTGKG	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn10_1	289	VTGKG	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn22_1	289	VTGKG	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn23_1	289	VTGKG	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn28_ass	289	VTGKG	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn24_1	286	VTGKG	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTKV
zn25_ass	286	VTGKG	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTKV
zn08_1	292	VTGKG	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTNV
zn29_ass	297	VTGKG	KGENGSSSTDEGEGLVTAKEVIDAVNKA	GWRMKT	TTANGOTGQADKFETVTS	SGTKV

ФИГ. 1В (продолжение)

zn07_1	349	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn20_1	349	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn21_1	349	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn06_1	349	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn19_1	349	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn03_1	351	TFASGN	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn18_1	351	TFASGN	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn11_ass	351	TFASGN	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn02_1	351	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn04_1	351	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn16_1	355	TFASGN	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn14_1	356	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
z2491	349	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn10_1	349	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn22_1	349	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn23_1	349	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn28_ass	349	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn24_1	346	TFASGN	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn25_ass	346	TFASGN	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn08_1	352	TFASGK	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN
zn29_ass	357	TFASGN	GTTATVSKDDQGNITV	MYDVNVGDALNVNQLQNSGWNLD	SKAVAGSSGKVISGN

ФИГ. 1C

zn07_1	409	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn20_1	409	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn21_1	409	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn06_1	409	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn19_1	409	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn03_1	411	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn18_1	411	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn11_ass	411	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn02_1	411	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn04_1	411	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn16_1	415	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn14_1	416	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
z2491	409	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn10_1	409	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn22_1	409	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn23_1	409	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn28_ass	409	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn24_1	406	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn25_ass	406	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn08_1	412	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA
zn29_ass	417	VSPSKGK	MDET	VNINAGNNIEITRNGKNID	IATSMTPQFSSVSLGAGADAPT	LSVDG	GA

ФИГ. 1C (продолжение)

zn07_1	468	LNVGSK	KD	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn20_1	468	LNVGSK	KD	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn21_1	468	LNVGSK	KD	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn06_1	468	LNVGSK	KD	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn19_1	468	LNVGSK	KD	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn03_1	471	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn18_1	471	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn11_ass	471	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn02_1	471	LNVGSK	DT	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn04_1	471	LNVGSK	DT	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn16_1	475	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn14_1	476	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
z2491	469	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn10_1	469	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn22_1	469	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn23_1	469	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn28_ass	469	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn24_1	466	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn25_ass	466	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn08_1	472	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT
zn29_ass	477	LNVGSK	DA	NKPVRITNVAPGVKEGDVTNVAQLKGVAQN	LNNRIDNVDGNARAGIAQAIAT

ФИГ. 1C (продолжение)

zn07_1	528	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn20_1	528	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn21_1	528	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn06_1	528	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn19_1	528	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn03_1	531	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn18_1	531	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn11_ass	531	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn02_1	531	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn04_1	531	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn16_1	535	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn14_1	536	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
z2491	529	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn10_1	529	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn22_1	529	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn23_1	529	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn28_ass	529	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn24_1	526	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn25_ass	526	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn08_1	532	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV
zn29_ass	537	AGLVQAYLPGKSMMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASV

ФИГ. 1D

zn07_1	588	GYQW*
zn20_1	588	GYQW*
zn21_1	588	GYQW*
zn06_1	588	GYQW*
zn19_1	588	GYQW*
zn03_1	591	GYQW*
zn18_1	591	GYQW*
zn11_ass	591	GYQW*
zn02_1	591	GYQW*
zn04_1	591	GYQW*
zn16_1	595	GYQW*
zn14_1	596	GYQW*
z2491	589	GYQW*
zn10_1	589	GYQW*
zn22_1	589	GYQW*
zn23_1	589	GYQW*
zn28_ass	589	GYQW*
zn24_1	586	GYQW*
zn25_ass	586	GYQW*
zn08_1	592	GYQW*
zn29_ass	597	GYQW*

ФИГ. 1D (продолжение)

fa1090_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASAAA	PS	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv32_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASAAA	PS	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv33_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASAAA	PS	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv02_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv15_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv03_4ass	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv04_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv05_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv09_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv16_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv18_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv26_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv28_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv08_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv10_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv25_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv17_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv96_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv06_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	
zv19_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv20_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
z2491_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv13_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv27_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv01_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv07_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv21_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv11_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv29_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv22_4	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	A	KKEI	VFGTTVG	
zv12_4ass	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	ASE	NGA	A	KKEI	VFGTTVG
zv24_4ass	1	MKTFFKTL	SAAA	LALI	LAACGGQKDS	SAPAASASA	.	AADNGA	E	KKEI	VFGTTVG	

ФИГ. 2А

fa1090_4	61	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv32_4	61	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv33_4	61	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv02_4	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv15_4	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv03_4ass	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv04_4	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv05_4	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv09_4	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv16_4	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv18_4	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv26_4	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv28_4	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv08_4	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv10_4	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv25_4	60	EQIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv17_4	60	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv96_4	60	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv06_4	60	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv19_4	60	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv20_4	60	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
z2491_4	60	EQIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv13_4	60	EQIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv27_4	60	EQIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv01_4	60	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv07_4	60	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv21_4	60	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN

ФИГ. 2А (продолж.)

zv11_4	60	EQIQVELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv29_4	60	EQIQVELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv22_4	60	EQIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv12_4ass	60	EQIQAELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN
zv24_4ass	60	EHIQPELEKKGYTVKLVEFTDYVRPNLALAEGELDINVFQHKPYLDDFKKEHN

ФИГ. 2В

fa1090_4	121	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARALVMLNELGWIKLKDG
zv32_4	121	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARALVMLNELGWIKLKDG
zv33_4	121	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARALVMLNELGWIKLKDG
zv02_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv15_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv03_4ass	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv04_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv05_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv09_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv16_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv18_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv26_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv28_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv08_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv10_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv25_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARALVMLDELGWIKLKDG
zv17_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv96_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv06_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv19_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv20_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
z2491_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv13_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv27_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv01_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv07_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv21_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv11_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv29_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv22_4	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv12_4ass	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG
zv24_4ass	120	QVPTAPLGLYPGKLKSLEEVKDGSTVSAPNDPSNFARVLVMLDELGWIKLKDG

ФИГ. 2В (продолж.)

fa1090_4	181	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv32_4	181	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv33_4	181	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv02_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv15_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv03_4ass	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv04_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv05_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv09_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv16_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv18_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv26_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv28_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv08_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv10_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv25_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv17_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv96_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv06_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv19_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
zv20_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP
z2491_4	180	KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLT EALFQEP

ФИГ. 2В (продолж.)

```

zv13_4 180 KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEP
zv27_4 180 KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEP
zv01_4 180 KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEP
zv07_4 180 KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEP
zv21_4 180 KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEP
zv11_4 180 KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEP
zv29_4 180 KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEP
zv22_4 180 KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEP
zv12_4ass 180 KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEP
zv24_4ass 180 KADIAENLKNI KIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEP

```

ФИГ. 2С

```

fa1090_4 241 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKYPAAWNEGAAK*
zv32_4 241 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKYPAAWNEGAAK*
zv33_4 241 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKYPAAWNEGAAK*
zv02_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAARNEGAAK*
zv15_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAGNEGAAK*
zv03_4ass 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv04_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv05_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv09_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv16_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv18_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv26_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv28_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv08_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv10_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv25_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv17_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv96_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv06_4 240 SAVKTAHKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv19_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv20_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
z2491_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv13_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv27_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv01_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv07_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv21_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv11_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv29_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv22_4 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv12_4ass 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*
zv24_4ass 240 SAVKTADKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNNEGAAK*

```

ФИГ. 2С (продолж.)

zo05_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo08_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
z2491	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo11_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo20_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo01_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo09_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo12_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo22_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo23_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo24_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo25_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo26_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo96_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo02_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo04_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo06_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo07_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo10_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo14_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo16_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo17_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo18_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo19_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo21_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo27_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo28_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo29_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo13_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo03_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo15_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
fa1090	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo32_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG
zo33_225	1	MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAG

ФИГ. 3А

zo05_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo08_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
z2491	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo11_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo20_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo01_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo09_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo12_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo22_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo23_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo24_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo25_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo26_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo96_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo02_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo04_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo06_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo07_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo10_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo14_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo16_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo17_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo18_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo19_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo21_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo27_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo28_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo29_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo13_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo03_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo15_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
fa1090	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo32_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA
zo33_225	61	NADELIGSAMGLNE	QPVLFPVNRVPARRAGNA

ФИГ. 3А (продолжение)

zo05_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo08_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
z2491	241	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo11_225	241	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo20_225	241	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo01_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo09_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo12_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo22_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo23_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo24_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo25_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo26_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo96_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo02_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo04_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo06_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo07_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo10_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo14_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo16_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo17_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo18_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo19_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo21_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo27_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo28_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo29_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo13_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo03_225	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo15_225	183	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
fa1090	183	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo32_225	183	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*
zo33_225	183	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDPSRFLN*

ФИГ. 3С

gnmzq09	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq31	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
fa1090	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq32	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq33	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq01	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq05	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq08	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq02	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq03	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq04	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq07	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq10	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq11	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq13	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq15	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq16	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq17	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq19	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq21	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq22	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq23	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq24	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq25	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq27	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq28	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq29	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
z2491	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq14	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq18	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST
gnmzq26	1	MKPLILGLAAVLALSACQVQKAPDFDYTSFKESKPASILVVPPLNESPDVNGTWGVLAST

ФИГ. 4А


```

gnmzq09 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq31 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
fa1090 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq32 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq33 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq01 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq05 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq08 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq02 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq03 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq04 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq07 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq10 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq11 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq13 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq15 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq16 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq17 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq19 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq21 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq22 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq23 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq24 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq25 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq27 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq28 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq29 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
z2491 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq14 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq18 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*
gnmzq26 181 DRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGPRFVEEQPK*

```

ФИГ. 4В (продолжение)

```

287_14 1 MFKRSVIAMACIFALSACGGGGGGSPDVKSADTLSPKPAAPVVSE.....KETEA
287_2 1 MFKRSVIAMACIFALSACGGGGGGSPDVKSADTLSPKPAAPVVSE.....KETEA
287_21 1 MFKRSVIAMACIFALSACGGGGGGSPDVKSADTLSPKPAAPVVSE.....KETEA
z2491 1 MFKRSVIAMACIFALSACGGGGGGSPDVKSADTLSPKPAAPVVSE.....KETEA
287_9 1 MFKRSVIAMACIFALSACGGGGGGSPDVKSADTLSPKPAAPVVSE.....KETEA
fa1090 1 MFKRSVIAMACIFALSACGGGGGGSPDVKSADTLSPKPAAPVVSE.....KETEA

```

```

287_14 50 KEDAPQAGSQQGQGPSAQGGQDMAAVSEENTGNNGGAATDKPKNEDEGAQNDMFQNAADT
287_2 50 KEDAPQAGSQQGQGPSAQGGQDMAAVSEENTGNNGGAATDKPKNEDEGAQNDMFQNAADT
287_21 50 KEDAPQAGSQQGQGPSAQGGQDMAAVSEENTGNNGGAATDKPKNEDEGAQNDMFQNAADT
z2491 50 KEDAPQAGSQQGQGPSAQGGQDMAAVSEENTGNNGGAATDKPKNEDEGAQNDMFQNAADT
287_9 61 VSGAPQADT...QDATAQGGQDMAAVSAENTGNNGGAATTDNPKNEDEGAQNDMFQNAADT
fa1090 61 AGGAPQADT...QDATAQGGQDMAAVSAENTGNNGGAATTDNPKNEDEGAQNDMFQNAADT

```

```

287_14 110 DSLTPNHTPASNMPAGNMENQAPDAGESEQPANQPDMAANTADGMQGGDDPSAGGENAGNTA
287_2 110 DSLTPNHTPASNMPAGNMENQAPDAGESEQPANQPDMAANTADGMQGGDDPSAGGENAGNTA
287_21 110 DSLTPNHTPASNMPAGNMENQAPDAGESEQPANQPDMAANTADGMQGGDDPSAGGENAGNTA
z2491 110 DSLTPNHTPASNMPAGNMENQAPDAGESEQPANQPDMAANTADGMQGGDDPSAGGENAGNTA
287_9 119 DSLTPNHTPASNMPAGNMENQAPDAGESEQPANQPDMAANTADGMQGGDDPSAGGENAGNTA
fa1090 117 .....

```

ФИГ. 5

```

287_14 170 A Q S T N Q A E N N Q T A G S Q N P A S S T N P S A T N S G G D F G R T N V G N S V V I D G P S Q N I T L T H C K G D S
287_2 170 A Q S T N Q A E N N Q T A G S Q N P A S S T N P S A T N S G G D F G R T N V G N S V V I D G P S Q N I T L T H C K G D S
287_21 170 A Q G A N Q A G N N Q A A G S S D E I P A S N P A P A N G G S N F G R V D L A N G V I D G P S Q N I T L T H C K G D S
z2491 170 A Q G A N Q A G N N Q A A G S S D E I P A S N P A P A N G G S N F G R V D L A N G V I D G P S Q N I T L T H C K G D S
287_9 178 D Q A N Q A E N N Q V G S Q N E A S S T N P N A T N G G S D F G R I N V A N G I K E D S G S E N T L T H C R D K V
fa1090 117 . E S A N Q T G N N Q P A G S S D S A P A S N P A P A N G G S D F G R T N V G N S V V I D G P S Q N I T L T H C K G D S

```

```

287_14 230 C S G N N F L D E E V Q L K S E F E K L S D A P K I S N Y K K D G K N D G K N D K F V G L V A D S V Q M K G I N Q Y I I
287_2 230 C S G N N F L D E E V Q L K S E F E K L S D A P K I S N Y K K D G K N D G K N D K F V G L V A D S V Q M K G I N Q Y I I
287_21 230 C S G N N F L D E E V Q L K S E F E K L S D A P K I S N Y K K . . . . D G K N D K F V G L V A D S V Q M K G I N Q Y I I
z2491 230 C S G N N F L D E E V Q L K S E F E K L S D A P K I S N Y K K . . . . D G K N D K F V G L V A D S V Q M K G I N Q Y I I
287_9 238 C D R D . F L D E E A P P K S E F E K L S D E P K I N K Y K K . . . . D E Q R E N F V G L V A D R V E K N G T N K Y I I
fa1090 176 C N G D N L D E E A P S K S E F E K L S D E P K I K R Y K K . . . . D E Q R E N F V G L V A D R V K K D G T N K Y I I

```

```

287_14 290 F Y K P K P . . . . S F A R F R R S A R S R R S L P A E M P L I P V N Q A D T L I V D G E A V S L T G H S G N I F A P E G
287_2 290 F Y K P K P . . . . S F A R F R R S A R S R R S L P A E M P L I P V N Q A D T L I V D G E A V S L T G H S G N I F A P E G
287_21 286 F Y K P K P . . . . S F A R F R R S A R S R R S L P A E M P L I P V N Q A D T L I V D G E A V S L T G H S G N I F A P E G
z2491 286 F Y K P K P . . . . S F A R F R R S A R S R R S L P A E M P L I P V N Q A D T L I V D G E A V S L T G H S G N I F A P E G
287_9 293 I Y K D K S A S . . . . S S A R F R R S A R S R R S L P A E M P L I P V N Q A D T L I V D G E A V S L T G H S G N I F A P E G
fa1090 232 E Y T D K E P T . . . . . R S A R S R R S L P A E M P L I P V N Q A D T L I V D G E A V S L T G H S G N I F A P E G

```

ФИГ. 5 (продолжение)

```

287_14 348 N Y R Y L T Y G A E K L P G G S Y A L R V Q G E P A K G E M L A G T A V Y N G E V L H F H T E N G R F S P S R G R F A A
287_2 348 N Y R Y L T Y G A E K L P G G S Y A L R V Q G E P A K G E M L A G T A V Y N G E V L H F H T E N G R F S P S R G R F A A
287_21 344 N Y R Y L T Y G A E K L P G G S Y A L R V Q G E P A K G E M L A G T A V Y N G E V L H F H T E N G R F Y P A R G R F A A
z2491 344 N Y R Y L T Y G A E K L P G G S Y A L R V Q G E P A K G E M L A G T A V Y N G E V L H F H T E N G R F Y P A R G R F A A
287_9 353 N Y R Y L T Y G A E K L S G G S Y A L S V Q G E P A K G E M L A G T A V Y N G E V L H F H M E N G R F S P S G R F A A
fa1090 285 N Y R Y L T Y G A E K L P G G S Y A L R V Q G E P A K G E M L V C T A V Y N G E V L H F H M E N G R F Y P S G R F A A

```

```

287_14 408 K V D F G S K S V D G I I D S G D G L H M G T Q K F K A A I D G N G F K G T W T E N G C G D V S G F Y G P A G E E V A
287_2 408 K V D F G S K S V D G I I D S G D G L H M G T Q K F K A A I D G N G F K G T W T E N G C G D V S G F Y G P A G E E V A
287_21 404 K V D F G S K S V D G I I D S G D D L H M G T Q K F K A A I D G N G F K G T W T E N G S G D V S G F Y G P A G E E V A
z2491 404 K V D F G S K S V D G I I D S G D D L H M G T Q K F K A A I D G N G F K G T W T E N G S G D V S G F Y G P A G E E V A
287_9 413 K V D F G S K S V D G I I D S G D D L H M G T Q K F R A V I D G N G F K G T W T E N G C G D V S G F Y G P A G E E V A
fa1090 345 K V D F G S R S V D G I I D S G D D L H M G T Q K F K A A I D G N G F K G T W T E N G C G D V S G F Y G P A G E E V A

```

```

287_14 468 G K Y S Y R P T D A E K G G F G V F A G K K E Q D *
287_2 468 G K Y S Y R P T D A E K G G F G V F A G K K E Q D *
287_21 464 G K Y S Y R P T D A E K G G F G V F A G K K E Q D *
z2491 464 G K Y S Y R P T D A E K G G F G V F A G K K E Q D *
287_9 473 G K Y S Y R P T D A E K G G F G V F A G K K E Q D *
fa1090 405 G K Y S Y R P T D A E K G G F G V F A G K K E R D *

```

ФИГ. 5 (продолжение)

z2491_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv26_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv22_519ass	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
fa1090_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv32_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv11_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv28_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv96_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv02_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv03_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv04_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv05_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv01_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv07_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv12_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv18_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv19_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv21_519ass	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv27_519	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv20_519ass	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv06_519ass	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL
zv29_519ass	1	MEFFIILLAAVAVFGFKSFVVIPQQEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSL

ФИГ. 6А

z2491_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv26_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv22_519ass	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
fa1090_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv32_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv11_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv28_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv96_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv02_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv03_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv04_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv05_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv01_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv07_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv12_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv18_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv19_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv21_519ass	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv27_519	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv20_519ass	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv06_519ass	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG
zv29_519ass	61	KEIPLDVPSQVCITRDNTQLTVDGIIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIG

ФИГ. 6А (продолжение)

z2491_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv26_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv22_519ass	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
fa1090_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv32_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv11_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv28_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv96_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv02_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv03_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv04_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv05_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv01_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv07_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv12_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv18_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv19_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv21_519ass	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv27_519	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv20_519ass	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv06_519ass	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE
zv29_519ass	121	RMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAWGVKVLRYEIKDLVPPQEIILRSMQAQITAERE

ФИГ. 6А (продолжение)

z2491_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv26_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv22_519ass	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
fa1090_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv32_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv11_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv28_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv96_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv02_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv03_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv04_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv05_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv01_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv07_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv12_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv18_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv19_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv21_519ass	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv27_519	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv20_519ass	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv06_519ass	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
zv29_519ass	181	KRARIAESEGRKIEQINLASGQREAEIQQSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR

ФИГ. 6В

z2491_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv26_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv22_519ass	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
fa1090_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv32_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv11_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv28_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv96_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv02_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv03_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv04_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv05_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv01_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv07_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv12_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv18_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv19_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv21_519ass	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv27_519	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv20_519ass	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv06_519ass	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL
zv29_519ass	241	LVAEANAEAIROIAAALQTQGGADAVNLKIAEQYVAAFNNLAKESNTLIMPANVADIGSL

ФИГ. 6В (продолжение)

z2491_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv26_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv22_519ass	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
fa1090_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv32_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv11_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv28_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv96_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv02_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv03_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv04_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv05_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv01_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv07_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv12_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv18_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv19_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv21_519ass	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv27_519	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv20_519ass	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv06_519ass	301	ISAGMKIIDSSKTAK*
zv29_519ass	301	ISAGMKIIDSSKTAK*

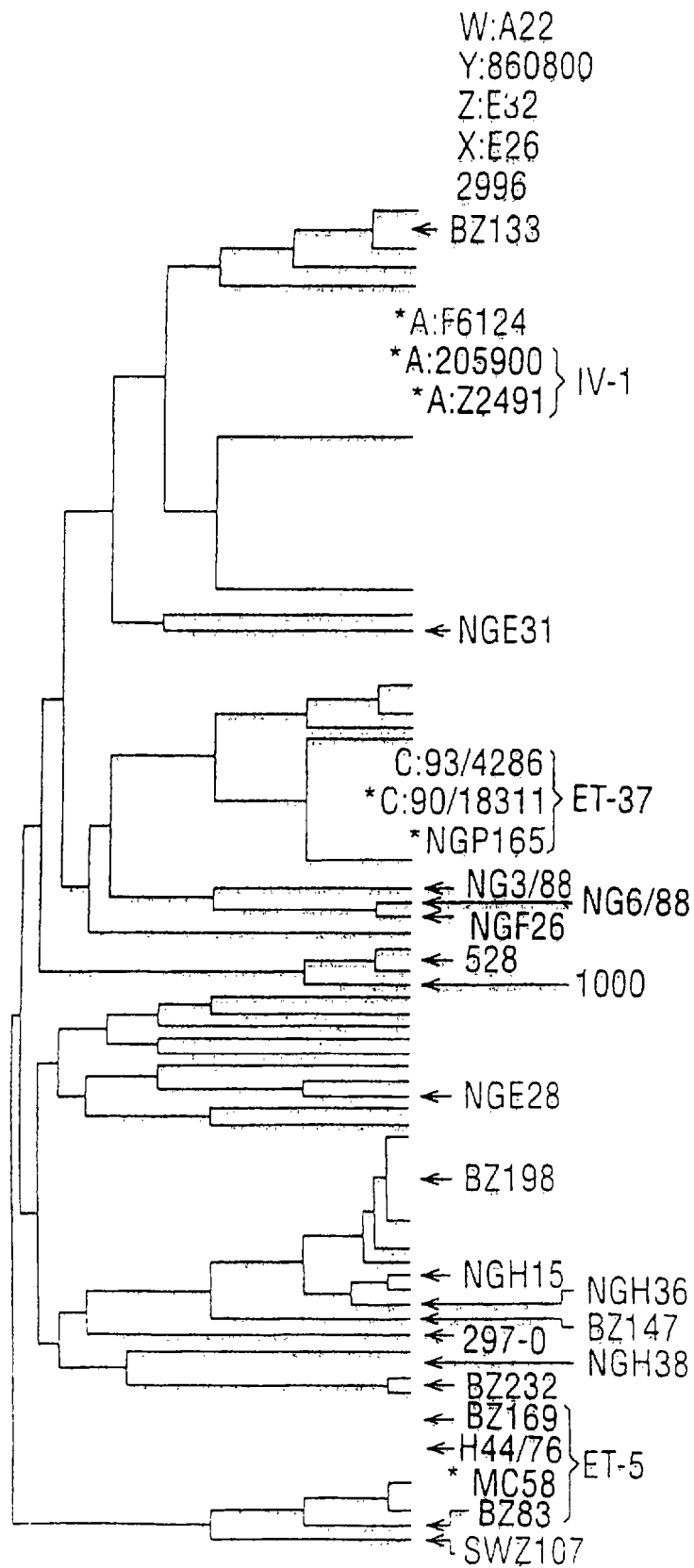
ФИГ. 6В (продолжение)

fa1090	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm33asbc	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm32asbc	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm23asbc	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm27bc	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm09	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm10	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm24	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm25	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm14	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm04	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm11asbc	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm08n	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm96	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm01	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm02	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm03	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm07	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm12	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm18	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm19	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm20	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm21	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm06	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm17	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm13	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm05	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
z2491	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm22	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm26	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm28	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm29asbc	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm16	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm15	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK
zm31asbc	361	VDREYITLGAPLFVATAHPVTRKALNRLIMAQDTGSAIKGAVRVDYFWGYGDEAGELAGK

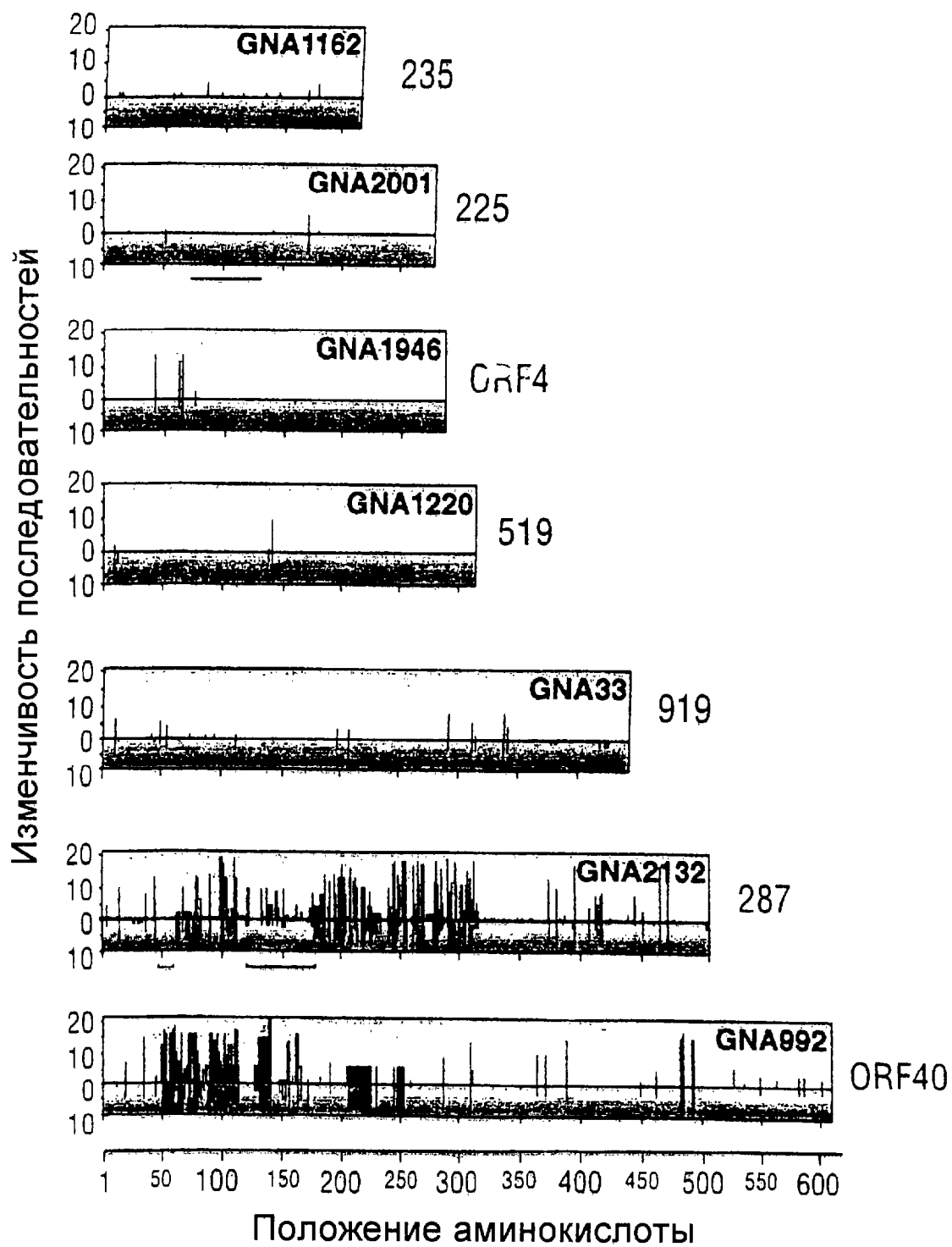
ФИГ. 7D

fa1090	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm33asbc	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm32asbc	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm23asbc	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm27bc	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm09	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm10	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm24	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm25	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm14	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm04	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm11asbc	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm08n	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm96	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm01	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm02	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm03	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm07	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm12	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm18	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm19	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm20	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm21	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm06	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm17	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm13	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm05	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
z2491	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm22	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm26	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm28	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm29asbc	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm16	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm15	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*
zm31asbc	421	OKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP*

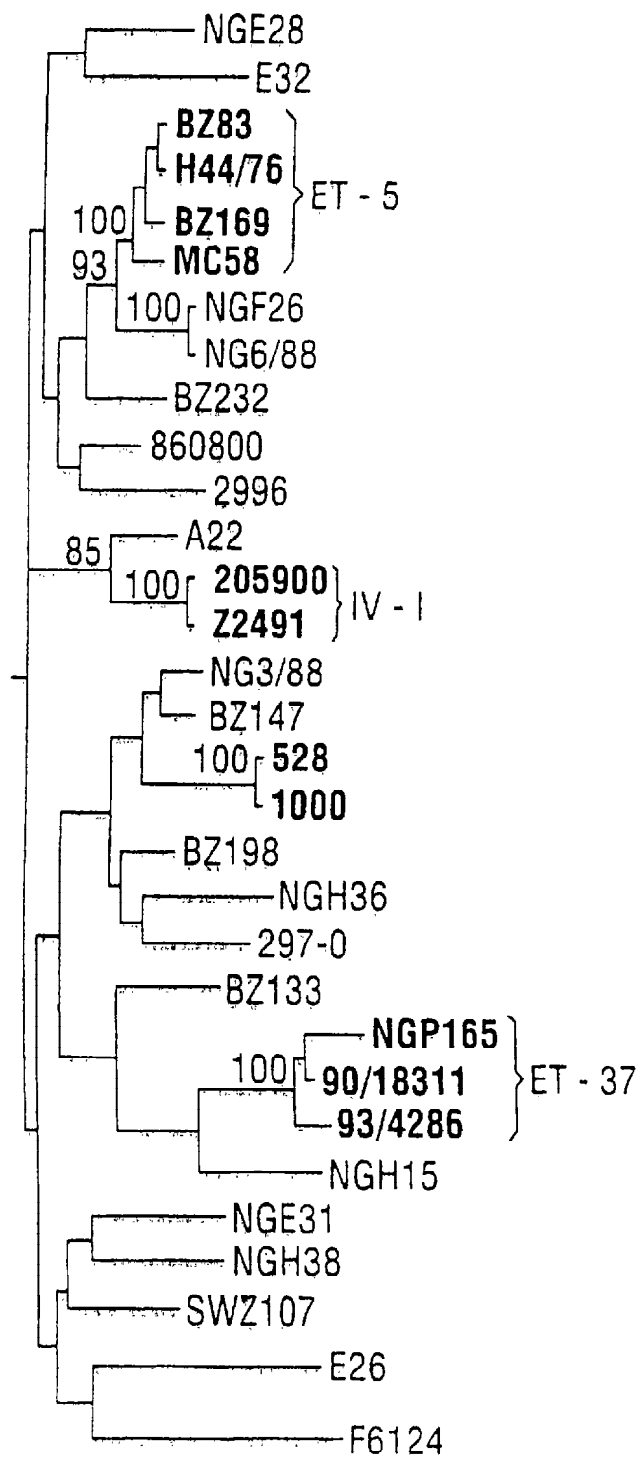
ФИГ. 7D (продолжение)



ФИГ. 8



ФИГ. 9a



ФИГ. 9b

BZ147 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 NGH36 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 2996 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 BZ83 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 44-76 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 NG6-88 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 BZ169 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 NGF26 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 MC58 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 NGE31 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 E32 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 NGE28 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 Z2491 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 E26 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 205900 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 F6124 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 BZ198 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 NG3-88 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 297-0 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 1000 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 528 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 NGP165 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 NGH38 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 SWZ107 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 NGH15 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 BZ232 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 90-18311 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 A22 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 860800 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 BZ133 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 93-4286 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 Ng-F62 161 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 Ng-SN4 161 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 FA1090 161 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW
 N_lactam 160 MLDELGWIKLKDGINPLTASKADIAENLNKIKIVELEAAQLPRSRADVDFAVVNGNYAISSGMKLTEALFQEPSPFAYVNW

ФИГ. 10В

BZ147 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 NGH36 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 2996 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 BZ83 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 44-76 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 NG6-88 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 BZ169 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 NGF26 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 MC58 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 NGE31 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 E32 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 NGE28 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 Z2491 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 E26 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 205900 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 F6124 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 BZ198 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 NG3-88 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 297-0 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 1000 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 528 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 NGP165 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 NGH38 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 SWZ107 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 NGH15 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 BZ232 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 90-18311 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 A22 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 860800 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 BZ133 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 93-4286 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 Ng-F62 241 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 Ng-SN4 241 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 FA1090 241 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*
 N_lactam 240 SAVKTAQKDSQWLKDVTEAYNSDAFKAYAHKRFEGYKSPAAWNEGAAG*

ФИГ. 10В (продолжение)

ORF 40

```

bz169 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQASAN...NEEQEEDLYDPVQRTAVVLIVNS
bz83 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQASAN...NEEQEEDLYDPVQRTAVVLIVNS
44-76 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQASAN...NEEQEEDLYDPVQRTAVVLIVNS
mc58 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQASAN...NEEQEEDLYDPVQRTAVVLIVNS
bz147 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQASAN...NEEQEEDLYDPVQRTAVVLIVNS
nge28 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLSATVQANAT...DEEDEED...LDPVQRTAVVLIVNS
ng6-88 1 -----MI
ngf26 1 -----MI
ngh38 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDEDEEED...EPVVR...SALVLFQFMI
ng3-88 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQAST...TDDDDLYLEPVQRTAPVLSFHA
bz232 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQAST...TDDDDLYLEPVQRTAPVLSFHA
nge31 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQAST...TDDDDLYLEPVQRTAPVLSFHA
ngh15 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDDDDLYLEPVQRTAVVLSFRS
2996 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDDDDLYLEPVQRTAVVLSFRS
bz198 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDDDDLYLEPVQRTAVVLSFRS
297-0 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDDDDLYLEPVQRTAVVLSFRS
ngh36 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDDDDLYLEPVQRTAVVLSFRS
e26 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQASADNVQASADNKEEY...EPVVR...APVLSFYS
bz133 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDEDEEED...ESVQRS...VVGSIQA
205900 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDEDEEED...ESVQRS...VVGSIQA
f6124 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDEDEEED...ESVQRS...VVGSIQA
z2491 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDEDEEED...ESVQRS...VVGSIQA
860800 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDEDEEED...ESVQRS...VVGSIQA
1000 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDTDEDEED...EPVVR...SALVLFQFMI
528 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQANA...TDTDEDEED...EPVVR...SALVLFQFMI
ngp165 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLSATVQANA...TDTDEDEED...ESVVR...SALVLFQFMI
90-18311 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLSATVQANA...TDTDEDEED...ESVVR...SALVLFQFMI
93-4286 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLSATVQANA...TDTDEDEED...ESVVR...SALVLFQFMI
swz107 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLFATVQAST...TD...DDDLYLEPVQRTAPVLSFHA
a22 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLSATVQANT...TDEEDDEY...LDPVQRTAVVLSFRS
e32 1 MNKIYRIIWNNSALNAWV VSELTRNHTKRASATV KAVLATLLSATVQANA...TDEEDNED...LDPVVR...APVLSFHS

```

ФИГ. 11А

```

bz169 77 DKEGTGCEKEKVEENSDWAYVENEKGVLTAREITLKAGDNLKIKO...NGTNFTYSLKKDLTDLTSVGT
bz83 77 DKEGTGCEKEKVEENSDWAYVENEKGVLTAREITLKAGDNLKIKO...NGTNFTYSLKKDLTDLTSVGT
44-76 77 DKEGTGCEKEKVEENSDWAYVENEKGVLTAREITLKAGDNLKIKO...NGTNFTYSLKKDLTDLTSVGT
mc58 77 DKEGTGCEKEKVEENSDWAYVENEKGVLTAREITLKAGDNLKIKO...NGTNFTYSLKKDLTDLTSVGT
bz147 77 DKEGTGCEKEKVEENSDWAYVENEKGVLTAREITLKAGDNLKIKO...NGTNFTYSLKKDLTDLTSVGT
nge28 75 DKEGTGCEKEKVEENSDWAYVENEKGVLTAREITLKAGDNLKIKO...NGTNFTYSLKKDLTDLTSVGT
ng6-88 3 DKEGNGENE...STGNIGWSEYDDHNTLHGATVTLKAGDNLKIKONTNK...NTNENTNDSEFTYSLKKDLTDLTSVGT
ngf26 3 DKEGNGENE...STGNIGWSEYDDHNTLHGATVTLKAGDNLKIKONTNK...NTNENTNDSEFTYSLKKDLTDLTSVGT
ngh38 75 DKEGNGENE...STGNIGWSEYDDHNTLHGATVTLKAGDNLKIKONTNK...NTNENTNDSEFTYSLKKDLTDLTSVGT
ng3-88 74 DKEGTGCEKE...VTEDSNWGYVDEKKGVLTA...GTTLKAGDNLKIKO...NTDENTNAESFTYSLKKDLTDLTSVGT
bz232 74 DKEGTGCEKE...VTEDSNWGYVDEKKGVLTA...GTTLKAGDNLKIKO...NTDENTNAESFTYSLKKDLTDLTSVGT
nge31 74 DKEGTGCEKE...VTEDSNWGYVDEKKGVLTA...GTTLKAGDNLKIKO...NTDENTNAESFTYSLKKDLTDLTSVGT
ngh15 74 DKEGTGCEKE...GTEDSNWAYVDEKRVLKA...GATLKAGDNLKIKONTN...ENTNENTNDSEFTYSLKKDLTDLTSVGT
2996 74 DKEGTGCEKE...GTEDSNWAYVDEKRVLKA...GATLKAGDNLKIKONTN...ENTNENTNDSEFTYSLKKDLTDLTSVGT
bz198 74 DKEGTGCEKE...GTEDSNWAYVDEKRVLKA...GATLKAGDNLKIKO...NTNENTNDSEFTYSLKKDLTDLTSVGT
297-0 74 DKEGTGCEKE...GTEDSNWAYVDEKRVLKA...GATLKAGDNLKIKO...NTNENTNDSEFTYSLKKDLTDLTSVGT
ngh36 74 DKEGTGCEKE...GTEDSNWAYVDEKRVLKA...GATLKAGDNLKIKONTN...ENTNENTNDSEFTYSLKKDLTDLTSVGT
e26 81 DAEEDTGCEKE...VTENTNWGYVDEKNGVILKA...GTTLKAGDNLKIKO...NTDENTNAESFTYSLKKDLTDLTSVGT
bz133 74 SMEGSGELET...ISLSMTNDSKEFYDPYIVVTLKAGDNLKIKO...NTNENTNAESFTYSLKKDLTGLINVT
205900 77 SMEGSGELET...ISLSMTNDSKEFYDPYIVVTLKAGDNLKIKO...NTNENTNAESFTYSLKKDLTGLINVT
f6124 74 SMEGSGELET...ISLSMTNDSKEFYDPYIVVTLKAGDNLKIKO...NTNENTNAESFTYSLKKDLTGLINVT
z2491 74 SMEGSGELET...ISLSMTNDSKEFYDPYIVVTLKAGDNLKIKO...NTNENTNAESFTYSLKKDLTGLINVT
860800 74 SMEGSGELET...ISLSMTNDSKEFYDPYIVVTLKAGDNLKIKO...NTNENTNAESFTYSLKKDLTGLINVT
1000 75 DKEGNGEISTG...DIGWSEYDDHNTLHGATVTLKAGDNLKIKO...NTDENTNAESFTYSLKKDLTDLTSVGT
528 75 DKEGNGEISTG...DIGWSEYDDHNTLHGATVTLKAGDNLKIKO...NTDENTNAESFTYSLKKDLTDLTSVGT
ngp165 75 DKEGNGEISTG...DIGWSEYDDHNTLHGATVTLKAGDNLKIKO...SGKDFTYSLKKDLTDLTSVGT
90-18311 75 DKEGNGEISTG...DIGWSEYDDHNTLHGATVTLKAGDNLKIKO...SGKDFTYSLKKDLTDLTSVGT
93-4286 75 DKEGNGEISTG...DIGWSEYDDHNTLHGATVTLKAGDNLKIKO...SGKDFTYSLKKDLTDLTSVGT
swz107 74 DKEGTGCEKEVIC...NTNLGCVYDEKRVLKA...GTTLKAGDNLKIKONTD...ENTDENTNAESFTYSLKKDLTDLTSVGT
a22 75 DKEGTGCEKEVTE...DSHWGVYDEKGVILKA...GTTLKAGDNLKIKONTD...ENTDENTNAESFTYSLKKDLTDLTSVGT
e32 75 DKEGTGCEKEVVGASSNLTYVDEKRVILKA...GTTLKAGDNLKIKONTN...ENTNENTNAESFTYSLKKDLTGLINVT

```

ФИГ. 11А (продолжение)

h2169	142	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
bz83	142	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
44-76	142	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
mc58	142	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
bz147	142	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
ngc28	140	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
ng6-88	77	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
ngf26	81	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
ngb38	149	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
ng3-88	144	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
bz232	144	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
ngc31	144	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
ngb15	148	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
2996	148	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
bz198	144	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
297-0	144	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
ngb36	148	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
e26	151	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
bz133	142	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
205900	142	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
f6124	142	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
z2491	142	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
860800	142	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
1000	145	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
528	145	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
ngp165	139	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
90-18311	139	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
93-4286	139	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
sw107	148	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
a22	149	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA
e32	150	EKLSEFANGN	KVNITS	SDTRGLNFAKETAGTNGDT	TVELNGIGSTLTDTL	LNTGAT	TNVTNDNV	TDEKKRAAS	VKDLVNA

ФИГ. 11В

bz169	222	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
bz83	222	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
44-76	222	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
mc58	222	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
bz147	222	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
ngc28	220	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
ng6-88	157	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
ngf26	161	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
ngb38	229	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
ng3-88	224	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
bz232	224	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
ngc31	224	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
ngb15	228	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
2996	228	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
bz198	224	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
297-0	224	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
ngb36	228	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
e26	231	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
bz133	220	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
205900	220	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
f6124	220	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
z2491	220	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
860800	222	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
1000	223	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
528	223	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
ngp165	217	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
90-18311	217	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
93-4286	217	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
sw107	226	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
a22	227	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS
e32	228	GNVIRGV	PGTA	SDNVDFV	RTYDTVEFLSADTKTTVN	VESKDNGR	TEVRIGAKTSVIKEKDGKLV	TGKG	KGNGS

ФИГ. 11В (продолжение)

bz169	300	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
bz83	300	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
44-76	300	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
mc58	300	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
bz147	300	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
ngc28	298	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
ng6-88	235	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
ngf26	239	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
ngb38	307	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
ng3-88	302	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
bz232	302	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
ngc31	302	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
ngb15	306	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
2996	306	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
bz198	302	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
297-0	302	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
ngb36	306	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
e26	309	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
bz133	300	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
205900	300	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
f6124	300	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
z2491	300	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
860800	300	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
1000	303	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
528	303	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
ngp165	297	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
90-18311	297	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
93-4286	297	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
swz107	306	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
a22	307	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA
e32	308	STDEGEGLVTAKEVIDAVNKAGWRMKTITANGOTGQADKFETVTSCTNVTFAASCKGTTATVSKDDQGNITVMYDQNVGDA

ФИГ. 11C

bz169	380	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
bz83	380	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
44-76	380	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
mc58	380	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
bz147	380	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
ngc28	378	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
ng6-88	315	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
ngf26	319	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
ngb38	387	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
ng3-88	382	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
bz232	382	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
ngc31	382	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
ngb15	386	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
2996	386	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
bz198	382	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
297-0	382	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
ngb36	386	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
e26	389	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
bz133	380	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
205900	380	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
f6124	380	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
z2491	380	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
860800	380	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
1000	383	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
528	383	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
ngp165	377	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
90-18311	377	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
93-4286	377	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
swz107	386	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
a22	387	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP
e32	388	LNUNQLONSGWNLDRAVAGSSGKVISGNVSPSKGKMDETVNIAGNNIEITRNGKNIDIAITSMPOFSSSVSLGAGADAP

ФИГ. 11C (продолжение)

bz 169	460	TLSVDGD	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
bz 83	460	TLSVDGD	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
44-76	460	TLSVDGD	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
mc 58	460	TLSVDGD	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
bz 147	460	TLSVDGD	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
ng e 28	458	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
ng 6-88	395	TLSVDG	DALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
ng f 26	399	TLSVDG	DALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
ng h 38	467	TLSVD	DKGALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
ng 3-88	462	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
bz 232	462	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
ng e 31	462	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
ng h 15	466	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
2996	466	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
bz 198	462	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
297-0	462	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
ng h 36	466	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
e 26	469	TLSVDGD	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
bz 133	460	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
205900	460	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
f 6124	460	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
z 2491	460	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
860800	460	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
1000	463	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
528	463	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
ng p 165	457	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
90-18311	457	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
93-4286	457	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
sw z 107	466	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
a 22	467	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK
e 32	468	TLSVDDEG	ALNVGSRKDN	KPVRITNVAPGVREGDVTNVAOLKGVQNLNNRIDNVGDNARAGIAQAIATAGLVQAYLPGK

ФИГ. 11D

bz 169	539	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
bz 83	539	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
44-76	539	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
mc 58	539	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
bz 147	539	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
ng e 28	538	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
ng 6-88	474	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
ng f 26	478	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
ng h 38	547	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
ng 3-88	542	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
bz 232	542	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
ng e 31	542	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
ng h 15	546	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
2996	546	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
bz 198	542	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
297-0	542	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
ng h 36	546	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
e 26	548	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
bz 133	540	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
205900	540	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
f 6124	540	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
z 2491	540	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
860800	540	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
1000	543	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
528	543	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
ng p 165	537	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
90-18311	537	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
93-4286	537	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
sw z 107	546	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
a 22	547	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*
e 32	548	SMMAIGGGTYRGEAGYAIGYSSISDGGNWI	IKGTASGNSRGHFGASASVGYQW*

ФИГ. 11D (продолжение)

ORF46

BZ133 1 LGISRKISLILSILAVCLPMHAHASDLANDSFIRQVLDROHFEPDGKYHLFGSRGELAER
 BZ232 1 ~~~~RKISLILSILAVCLPMHAHASDLANDSFIRQVLDROHFEPDGKYHLFGSRGELAER
 1000 1 ~~~~KISLILSILAVCLPMHAHASDLANDSFIRQVLDROHFEPDGKYHLFGSRGELAER
 NGH38 1 LGISRKISLILSILAVCLPMHAHASDLANDSFIRQVLDROHFEPDGKYHLFGSRGELAER
 2996 1 LGISRKISLILSILAVCLPMHAHASDLANDSFIRQVLDROHFEPDGKYHLFGSRGELAER
 MC58 1 LGISRKISLILSILAVCLPMHAHASDLANDSFIRQVLDROHFEPDGKYHLFGSRGELAER

BZ133 61 SGHIGLGNITQSHQLGNLMIQQAAIKGNIGYIVRFSDHGHEVHSPFDNHASHSDSDEAGSP
 BZ232 57 SGHIGLGNITQSHQLGNLMIQQAAIKGNIGYIVRFSDHGHEVHSPFDNHASHSDSDEAGSP
 1000 56 SGHIGLGNITQSHQLGNLMIQQAAIKGNIGYIVRFSDHGHEVHSPFDNHASHSDSDEAGSP
 NGH38 61 SGHIGLGNITQSHQLGNLMIQQAAIKGNIGYIVRFSDHGHEVHSPFDNHASHSDSDEAGSP
 2996 61 SGHIGLGNITQSHQLGNLMIQQAAIKGNIGYIVRFSDHGHEVHSPFDNHASHSDSDEAGSP
 MC58 61 SGHIGLGNITQSHQLGNLMIQQAAIKGNIGYIVRFSDHGHEVHSPFDNHASHSDSDEAGSP

BZ133 121 VDGFSLYRIHWDGYEHHPADGYDGPQGGGYPVPKGARDIYSYDIKQVAQNIRLNLTDNRS
 BZ232 117 VDGFSLYRIHWDGYEHHPADGYDGPQGGGYPAPKCARDIYSYDIKQVAQNIRLNLTDNRS
 1000 116 VDGFSLYRIHWDGYEHHPADGYDGPQGGGYPAPKCARDIYSYDIKQVAQNIRLNLTDNRS
 NGH38 121 VDGFSLYRIHWDGYEHHPADGYDGPQGGGYPAPKCARDIYSYDIKQVAQNIRLNLTDNRS
 2996 121 VDGFSLYRIHWDGYEHHPADGYDGPQGGGYPAPKCARDIYSYDIKQVAQNIRLNLTDNRS
 MC58 121 VDGFSLYRIHWDGYEHHPADGYDGPQGGGYPAPKCARDIYSYDIKQVAQNIRLNLTDNRS

ФИГ. 12А

BZ133 181 TGQRLADRFHNAGAMLTQGVGDGFKRATRYSPELDRSGNAAEAFNGTADIVKNIIGAAGE
 BZ232 177 TGQRLADRFHNAGAMLTQGVGDGFKRATRYSPELDRSGNAAEAFNGTADIVKNIIGAAGE
 1000 176 TGQRLADRFHNAGAMLTQGVGDGFKRATRYSPELDRSGNAAEAFNGTADIVKNIIGAAGE
 NGH38 181 TGQRLADRFHNAGAMLTQGVGDGFKRATRYSPELDRSGNAAEAFNGTADIVKNIIGAAGE
 2996 181 TGQRLADRFHNAGAMLTQGVGDGFKRATRYSPELDRSGNAAEAFNGTADIVKNIIGAAGE
 MC58 181 TGQRLADRFHNAGAMLTQGVGDGFKRATRYSPELDRSGNAAEAFNGTADIVKNIIGAAGE

BZ133 241 IVGAGDAVQGISSEGSNIAVMHGLGLLSTENKMARINDLADMAQLKDYAAAAIRDWAVQNP
 BZ232 237 IVGAGDAVQGISSEGSNIAVMHGLGLLSTENKMARINDLADMAQLKDYAAAAIRDWAVQNP
 1000 236 IVGAGDAVQGISSEGSNIAVMHGLGLLSTENKMARINDLADMAQLKDYAAAAIRDWAVQNP
 NGH38 241 IVGAGDAVQGISSEGSNIAVMHGLGLLSTENKMARINDLADMAQLKDYAAAAIRDWAVQNP
 2996 241 IVGAGDAVQGISSEGSNIAVMHGLGLLSTENKMARINDLADMAQLKDYAAAAIRDWAVQNP
 MC58 241 IVGAGDAVQGISSEGSNIAVMHGLGLLSTENKMARINDLADMAQLKDYAAAAIRDWAVQNP

BZ133 301 NAAQGI EAVSNIFTAVIPKIGIGAVRGKYGLGGITAHPKRSQMGAIALPKGKSAVSDNF
 BZ232 297 NAAQGI EAVSNIFTAVIPKIGIGAVRGKYGLGGITAHPKRSQMGAIALPKGKSAVSDNF
 1000 296 NAAQGI EAVSNIFTAVIPKIGIGAVRGKYGLGGITAHPKRSQMGAIALPKGKSAVSDNF
 NGH38 301 NAAQGI EAVSNIFTAVIPKIGIGAVRGKYGLGGITAHPKRSQMGAIALPKGKSAVSDNF
 2996 301 NAAQGI EAVSNIFTAVIPKIGIGAVRGKYGLGGITAHPKRSQMGAIALPKGKSAVSDNF
 MC58 301 NAAQGI EAVSNIFTAVIPKIGIGAVRGKYGLGGITAHPKRSQMGAIALPKGKSAVSDNF

ФИГ. 12А (продолжение)

BZ133 361 ADAAYAKYPSPYHSRNIRSNLEQRYGKENITSSSTVPPSNGKNVKLADQRHPKGTGVFFDGK
 BZ232 357 ADAAYAKYPSPYHSRNIRSNLEQRYGKENITSSSTVPPSNGKNVKLADQRHPKGTGVFFDGK
 1000 356 ADAAYAKYPSPYHSRNIRSNLEQRYGKENITSSSTVPPSNGKNVKLADQRHPKGTGVFFDGK
 NGH38 361 ADAAYAKYPSPYHSRNIRSNLEQRYGKENITSSSTVPPSNGKNVKLADQRHPKGTGVFFDGK
 2996 361 ADAAYAKYPSPYHSRNIRSNLEQRYGKENITSSSTVPPSNGKNVKLADQRHPKGTGVFFDGK
 MC58 361 ADAAYAKYPSPYHSRNIRSNLEQRYGKENITSSSTVPPSNGKNVKLADQRHPKGTGVFFDGK

BZ133 421 GFFNFEKHVKYDTKLDIQELSGGGIPKAKPVFDAKPRWEVDKRLNKLTTREQVEKNVQEI
 BZ232 417 GFFNFEKHVKY-----
 1000 416 GFFNFEKH-----
 NGH38 421 GFFNFEKHVKYDTKLDIQELSGGGIPKAKPVSDAKPRWEVDKRLNKLTTREQVEKNVQEI
 2996 421 GFFNFEKHVKYDTKLDIQELSGGGIPKAKPVSDAKPRWEVDKRLNKLTTREQVEKNVQEI
 MC58 421 GFFNFEKHVKYDTKLDIQELSGGGIPKAKPVFDAKPRWEVDKRLNKLTTREQVEKNVQEI

BZ133 481 RGNKNSNFSQHAQLEREINKLKSADENFADGMGKFTDSMNDKAFSRLVKS VKENGFTN
 BZ232 428 -----
 1000 424 -----
 NGH38 481 RGNKNSNFSQHAQLEREINKLKSADENFADGMGKFTDSMDDKAFSRLVKS VKENGFTN
 2996 481 RGNKNSNFSQHAQLEREINKLKSADENFADGMGKFTDSMNDKAFSRLVKS VKENGFTN
 MC58 481 RGNKNSNFSQHAQLEREINKLKSADENFADGMGKFTDSMNDKAFSRLVKS VKENGFTN

ФИГ. 12А (продолжение)

BZ133 541 PVVEYVEINGKAYIVRGNNRVFAEYLGRHELKFKKVDFFVPNTSWKNPTDVLNESGNV
 BZ232 428 -----
 1000 424 -----
 NGH38 541 PVVEYVEINGKAYIVRGNNRVFAEYLGRHELKFKKVDFFVPNTSWKNPTDVLNESGNV
 2996 541 PVVEYVEINGKAYIVRGNNRVFAEYLGRHELKFKKVDFFVPNTSWKNPTDVLNESGNV
 MC58 541 PVVEYVEINGKAYIVRGNNRVFAEYLGRHELKFKKVDFFVPNTSWKNPTDVLNESGNV

BZ133 601 KRPRYRSK
 BZ232 428 -----
 1000 424 -----
 NGH38 601 KRPRYRSK
 2996 601 KRPRYRSK
 MC58 601 KRPRYRSK

ФИГ. 12В

225

Ng-F62 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 FA1090 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 1000 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 528 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 NGH31 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 Z2491 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 44-76 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 NG6-88 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 NGP165 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 NGF26 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 2996 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 205900 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 F6124 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 90-18311 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 93-4286 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 A22 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 BZ198 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 297-0 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 BZ147 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 BZ169 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 BZ133 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 NGH38 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 NGH15 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 NGH36 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 BZ232 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 BZ83 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 MC58 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 E26 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 860800 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 E32 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 NGE28 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 NG3-88 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 SWZ107 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....
 Ng-SN4 1 MDSFFKPAVWAVLWLMFAVRPALADELTNLLSSREQILRQFAEDEQPVLPINRAPARRAGNADELIGSAMGLNE.....

ФИГ. 13А

Ng-F62	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
FA1090	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
1000	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
528	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
NGE31	81	NRVPARRAGNADELIGSAMGLNE	QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
Z2491	81	NRVPARRAGNADELIGSAMGLNE	QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
44-76	81	NRVPARRAGNADELIGSAMGLNE	QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
NG6-88	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
NGP165	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
NGF26	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
2996	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
205900	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
F6124	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
90-18311	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
93-4286	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
A22	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
BZ198	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
297-0	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
BZ147	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
BZ169	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
BZ133	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
NGH38	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
NGH15	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
NGH36	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
BZ232	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
BZ83	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
MC58	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
E26	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
860800	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
E32	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
NGE28	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
NG3-88	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
SWZ107	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLNEQPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL
Ng-SN4	75		QPVLNVNRVAPARRAGNADELIGSAMGLL

ФИГ. 13А (продолжение)

Ng-F62	103	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
FA1090	103	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
1000	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
528	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
NGE31	161	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
Z2491	161	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
44-76	161	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
NG6-88	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
NGP165	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
NGF26	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
2996	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
205900	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
F6124	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
90-18311	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
93-4286	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
A22	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
BZ198	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
297-0	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
BZ147	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
BZ169	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
BZ133	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
NGH38	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
NGH15	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
NGH36	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
BZ232	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
BZ83	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
MC58	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
E26	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
860800	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
E32	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
NGE28	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
NG3-88	132	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
SWZ107	103	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF
Ng-SN4	103	GIAYRYGGTSV	STGFDSCGFMQIFKRAMGINLPRTSAEQARMCTPVARSELQPGDMVFRTLGGSRIHSVGLYIGNNRF

ФИГ. 13В

Ng-F62	183	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
FA1090	183	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
1000	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
528	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
NGE31	241	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
22491	241	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
44-76	241	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
NG6-88	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
NGP165	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
NGF26	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
2996	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
205900	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
F6124	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
90-18311	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
93-4286	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
A22	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
BZ198	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
297-0	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
BZ147	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
BZ169	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
BZ133	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
NGH38	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
NGH15	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
NGH36	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
BZ232	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
BZ83	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
MC58	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
E26	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
860800	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
E32	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
NGE28	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
NG3-88	212	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
SWZ107	183	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*
Nq-SN4	183	IHAPRTGKNIEITSLSHKYWSGKYAFARRVKKNDDPSRFLN*

ФИГ. 13В (продолжение)

235

NGP165	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
N_lactam	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
Ng-F62	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDLDTYSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
Ng-SN4	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVRKAPDLDTYSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
FA1090	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVRKAPDLDTYSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
NG6-88	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
1000	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
528	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
NGF26	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
BZ198	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
NG3-88	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
297-0	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
BZ147	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
BZ169	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
BZ133	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
NGE31	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
NGE28	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
SWZ107	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
NGH15	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
NGH36	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
nzh83	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
44-76	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
MC58	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
2996	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
205900	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
F6124	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
72491	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
90-18311	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
93-4286	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
E26	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
86080	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
E32	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
NGH38	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
BZ232	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET
A22	1	MKPLILGLAAVLAALSACQVQKAPDFDYTSFKESKSPASILVVPPLNESPDVNGTGWGLASTAAPLSEAGYVFPAAVVEET

ФИГ. 14А

NGP165	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
N_lactam	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
Ng-F62	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
Ng-SN4	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
FA1090	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
NG6-88	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
1000	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
528	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
NGF26	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
BZ198	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
NG3-88	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
297-0	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
BZ147	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
BZ169	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
BZ133	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
NGE31	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
NGE28	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
SWZ107	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
NGH15	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
NGH36	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
BZ83	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
44-76	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
MC58	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
2996	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
205900	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
F6124	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
Z2491	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
90-18311	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
93-4286	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
E26	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
860800	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
E32	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
NGH38	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
BZ232	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN
A22	81	FKQNGLTNAADIHAVRPEKLHQIFGNDVLYITVTEYGTSYQILDSVTTVSAKARLVDSRNGKELWGSASIREGSNNNSN

ФИГ. 14А (продолжение)

NGP165	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
N_lactam	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYDLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
Ng-F62	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSRNGILKGRPFVVEEQPK*
Ng-SN4	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSRNGILKGRPFVVEEQPK*
FA1090	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSRNGILKGRPFVVEEQPK*
NG6-88	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
1000	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
528	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
NGF26	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
BZ198	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
NG3-88	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
297-0	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
BZ147	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
BZ169	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
BZ133	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
NGE31	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
NGE28	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
SWZ107	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
NGH15	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
NGH36	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
BZ83	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
44-76	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
MC58	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
2996	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
205900	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
F6124	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
Z2491	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
90-18311	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
93-4286	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
E26	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
860800	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
E32	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
NGH38	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
BZ232	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*
A22	161	SGLLGAIVSAVVNQIANSLTDRGYQVSKTAAYNLLSPYSHNGILKGRPFVVEEQPK*

ФИГ. 14В

2996	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
93-4286	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
BZ133	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
SWZ107	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
A22	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
E26	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
1000	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
528	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
E32	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
NG6-88	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
NGE31	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
NGF26	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
860800	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
NGH15	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
C11	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
BZ198	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
NGH38	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
BZ169	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
BZ83	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
H44-76	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
MC58	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
NG3-88	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
NGH36	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
BZ147	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
NGE28	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
FA1090	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
NG-F62	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
205900	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
90-18311	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
NGP165	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
Z2491	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
F6124	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
297-0	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
BZ232	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE
N_lactam	1	MFERSVIAMACIFALSACGGGGGG	SPDVKSADTLSKPAAPVVAE	KETE

ФИГ. 15А

2996	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
93-4286	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
BZ133	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
SWZ107	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
A22	50	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
E26	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSAQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
1000	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
528	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
E32	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
NG6-88	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
NGE31	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
NGF26	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
860800	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
NGH15	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
C11	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
BZ198	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSAQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
NGH38	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSAQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
BZ169	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSAQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
BZ83	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSAQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
H44-76	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSAQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
MC58	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSAQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
NG3-88	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSAQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
NGH36	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSAQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
BZ147	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSAQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
NGE28	49	VKEDAPQAGSQGQGAPSTQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
FA1090	60	AAGGAPQADT...QDATAGEGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
NG-F62	60	AAGGAPQADT...QDATAGEGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
205900	60	AVSGAPQADT...QDATAGKGGQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
90-18311	60	AVSGAPQADT...QDATAGKGGQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
NGP165	60	AVSGAPQADT...QDATAGKGGQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
Z2491	60	AVSGAPQADT...QDATAGKGGQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
F6124	60	AVSGAPQADT...QDATAGKGGQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
297-0	49	AKEDAPQAGSQGQGAPSAQGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
BZ232	60	AVSGAPQADT...QDATAGKGGQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	
N_lactam	60	AVSGAPQADT...QDATAGEGSQDMAAVSA	ENTGNGGAATTDKPKNEDEGPQNDMPQ	

ФИГ. 15А (продолжение)

2996	105		N
93-4286	105		N
BZ133	105		N
SWZ107	105		N
A22	106		N
E26	105		N
1000	105		NAGNT
528	105		NAGNT
E32	105		NAGNT
NG6-88	105		NAGNT
NGE31	105		NAGNT
NGF26	105		NAGNT
860800	105		NAGNT
NGH15	105		N
C11	105		N
BZ198	109	TDSLTPNHTPASNMPAGNMENQAPDAGESEQANQPDMAANTADGMQGGDDP SAGGEN	NAGNT
NGH38	109	TDSLTPNHTPASNMPAGNMENQAPDAGESEQANQPDMAANTADGMQGGDDP SAGGEN	NAGNT
BZ169	109	TDSSTPNHTPDPNMLAGNMENQATDAGESSQANQPDMAAADGMQGGDDP SAGGQ	NAGNT
BZ83	109	TDSLTPNHTPDPNMLAGNMENQATDAGESSQANQPDMAAADGMQGGDDP SAGGQ	NAGNT
H44-76	109	TDSSTPNHTPDPNMLAGNMENQATDAGESSQANQPDMAAADGMQGGDDP SAGGQ	NAGNT
MC58	109	TDSSTPNHTPDPNMLAGNMENQATDAGESSQANQPDMAAADGMQGGDDP SAGGQ	NAGNT
NG3-88	109	TDSLTPNHTPASNMPAVNMENQAPDTGESVQANQPDMAAADGMQGGDDP SAGGQ	NAGNT
NGH36	109	TDSLTPNHTPASNMPAGNMENQAPDAGESEQANQPDMAANTADGMQGGDDP SAGGEN	NAGNT
BZ147	109	TDSLTPNHTPASNMPAGNMENQATDAGESEQANQPDMAANTADGMQGGDDP SAGGEN	NAGNT
NGE28	109	TDSLTPNHTPASNMPGTGDMGNQAPDYGESAQPENQPDAAANAGDGIQGGDDP SAGGEN	NAGNT
FA1090	117		N
NG-F62	117		N
205900	118	TDSSTPNHTPASNMPTRDMGNQAPDAGESAQANQPDMAAADGMQGGDDP SA . GEN	NAGNT
90-18311	118	TDSSTPNHTPASNMPTRDMGNQAPDAGESAQANQPDMAAADGMQGGDDP SA . GEN	NAGNT
NGP165	118	TDSSTPNHTPASNMPTRDMGNQAPDAGESAQANQPDMAAADGMQGGDDP SA . GEN	NAGNT
Z2491	118	TDSSTPNHTPASNMPTRDMGNQAPDAGESAQANQPDMAAADGMQGGDDP SA . GEN	NAGNT
F6124	118	TDSSTPNHTPASNMPTRDMGNQAPDAGESAQANQPDMAAADGMQGGDDP SA . GEN	NAGNT
297-0	109	TDSSTPNHTPASNMPTRDMGNQAPDAGESAQANQPDMAAADGMQGGDDP SA . GEN	NAGNT
BZ232	118	TDSSTPNHTPASNMPTRDMGNQAPDSGESAQANQPDMAAADGIQGGDDP SV . GEN	NAGNT
N_lactam	118	TDSLTPNYTTAPNMPAVDMGNQAPDSGESAQANQPDMAAADGIQGGDDP SV . GEN	NAGNT

ФИГ. 15B

2996	106	SAESANOTGNNOPADSSDSAPASNPAPANGGSNFGFRVDL	ANGVLLDGPSONITLTHCKGD
93-4286	106	SAESANOTGNNOPADSSDSAPASNPAPANGGSNFGFRVDL	ANGVLLDGPSONITLTHCKGD
BZ133	106	SAESANOTGNNOPADSSDSAPASNPAPANGGSNFGFRVDL	ANGVLLDGPSONITLTHCKGD
SWZ107	106	SAESANOTGNNOPADSSDSAPASNPAPANGGSNFGFRVDL	ANGVLLDGPSONITLTHCKGD
A22	107	SAESANOTGNNOPADSSDSAPASNPAPANGGSNFGFRVDL	ANGVLLDGPSONITLTHCKGD
E26	106	SAESANOTGNNOPADSSDSAPASNPAPANGGSNFGFRVDL	ANGVLLDGPSONITLTHCKGD
1000	110	AAQGTNOAENNOVGGSONPAPSSNPATN	GGNFGFRVDL
528	110	AAQGTNOAENNOVGGSONPAPSSNPATN	GGNFGFRVDL
E32	110	AAQGTNOAENNOVGGSONPAPSSNPATN	GGNFGFRVDL
NG6-88	110	AAQGTNOAENNOVGGSONPAPSSNPATN	GGNFGFRVDL
NGE31	110	AAQGTNOAENNOVGGSONPAPSSNPATN	GGNFGFRVDL
NGF26	110	AAQGTNOAENNOVGGSONPAPSSNPATN	GGNFGFRVDL
860800	110	AAQGTNOAENNOVGGSONPAPSSNPATN	GGNFGFRVDL
NGH15	106	AAESANOTGNNOPADSSDSAPASNPAPANGGSNFGFRVDL	ANGVLLDGPSONITLTHCKGD
C11	106	AAESANOTGNNOPADSSDSAPASNPAPANGGSNFGFRVDL	ANGVLLDGPSONITLTHCKGD
BZ198	169	AAQGTNOAENNOTAGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
NGH38	169	AAQGTNOAENNOTAGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
BZ169	169	AAQGTNOAENNOTAGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
BZ83	169	AAQGTNOAENNOTAGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
H44-76	169	AAQGTNOAENNOTAGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
MC58	169	AAQGTNOAENNOTAGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
NG3-88	169	AAQGTNOAENNOTAGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
NGH36	169	AAQGTNOAENNOTAGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
BZ147	169	AAQGTNOAENNOTAGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
NGE28	169	AAQGTNOAENNOTAGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
FA1090	117	..ESANOTGNNOPADSSDSAPASNPAPANGGSNFGFRVDL	ANGVLLDGPSONITLTHCKGD
NG-F62	117	..ESANOTGNNOPADSSDSAPASNPAPANGGSNFGFRVDL	ANGVLLDGPSONITLTHCKGD
205900	177	ADQAANQAENNOVGGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
90-18311	177	ADQAANQAENNOVGGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
NGP165	177	ADQAANQAENNOVGGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
Z2491	177	ADQAANQAENNOVGGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
F6124	177	ADQAANQAENNOVGGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
297-0	168	ADQAANQAENNOVGGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
BZ232	177	ADQAANQAENNOVGGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD
N_lactam	177	ADQAANQAENNOVGGSONPAPSSNPATNSGGDFGRITNVGNSV	VDL DGPSONITLTHCKGD

ФИГ. 15B (продолжение)

2996	166	S	CNGDNLLDEEAPS	KSEFENLNESERIEK	YKK	...	DGKSDKFTNLVATAVQANGT	NKYY	
93-4286	166	S	CNGDNLLDEEAPS	KSEFENLNESERIEK	YKK	...	DGKSDKFTNLVATAVQANGT	NKYY	
BZ133	166	S	CNGDNLLDEEAPS	KSEFENLNESERIEK	YKK	...	DGKSDKFTNLVATAVQANGT	NKYY	
SWZ107	166	S	CNGDNLLDEEAPS	KSEFENLNESERIEK	YKK	...	DGKSDKFTNLVATAVQANGT	NKYY	
A22	167	S	CNGDNLLDEEAPS	KSEFENLNESERIEK	YKK	...	DGKSDKFTNLVATAVQANGT	NKYY	
E26	166	S	CNGDNLLDEEAPS	KSEFENLNESERIEK	YKK	...	DGKSDKFTNLVATAVQANGT	NKYY	
1000	169	S	CNGDNLLSEAPS	KSEFEQLSDEKIKK	YKK	...	DG	EKFTGLVADRQMKGTNOY	
528	169	S	CNGDNLLSEAPS	KSEFEQLSDEKIKK	YKK	...	DG	EKFTGLVADRQMKGTNOY	
E32	169	S	CNGDNLLSEAPS	KSEFEQLSDEKIKK	YKK	...	DG	EKFTGLVADRQMKGTNOY	
NG6-88	169	S	CNGDNLLSEAPS	KSEFEQLSDEKIKK	YKK	...	DG	EKFTGLVADRQMKGTNOY	
NGE31	169	S	CNGDNLLSEAPS	KSEFEQLSDEKIKK	YKK	...	DG	EKFTGLVADRQMKGTNOY	
NGF26	169	S	CNGDNLLSEAPS	KSEFEQLSDEKIKK	YKK	...	DG	EKFTGLVADRQMKGTNOY	
860800	169	S	CNGDNLLSEAPS	KSEFEQLSDEKIKK	YKK	...	DG	EKFTGLVADRQMKGTNOY	
NGH15	166	S	CNGDNLLAEAPS	KSEFEKLSDEKISNY	YKK	...	DGK	EKFTGLVADRQMKGTNOY	
C11	165	V	CDRD.FLDEEAPS	KSEFESLDDSGRINK	YKK	...	DGKSDKFTNLVATEVQA	JGVNKY	
BZ198	229	S	CSGNNFLDEEVQL	KSEFEKLSDAKISNY	YKK	DGKN	DGKNDKFEVGLVADS	QMKGTNOY	
NGH38	229	S	CSGNNFLDEEVQL	KSEFEKLSDAKISNY	YKK	DGKN	DGKNDKFEVGLVADS	QMKGTNOY	
BZ169	229	S	CSGNNFLDEEVQL	KSEFEKLSDAKISNY	YKK	...	DGKNDKFEVGLVADS	QMKGTNOY	
BZ83	229	S	CSGNNFLDEEVQL	KSEFEKLSDAKISNY	YKK	...	DGKNDKFEVGLVADS	QMKGTNOY	
H44-76	229	S	CSGNNFLDEEVQL	KSEFEKLSDAKISNY	YKK	...	DGKNDKFEVGLVADS	QMKGTNOY	
MC58	229	S	CSGNNFLDEEVQL	KSEFEKLSDAKISNY	YKK	...	DGKNDKFEVGLVADS	QMKGTNOY	
NG3-88	228	T	VCGSNFLAEAPS	KSEFESLDDSGRINK	YKK	...	DGQ	EKFTNLVATEVQANGT	NKYY
NGH36	228	T	VCGSNFLAEAPS	KSEFESLDDSGRINK	YKK	...	DGQ	EKFTNLVATEVQANGT	NKYY
BZ147	229	S	CSGDNLLDEEAPP	KSEFENLNESERIEK	YKK	...	DGK	N.FTGLVATKYEKKGVNKY	
NGE28	229	S	CNDDNLLYEAPS	KSEFESLDEKIKK	YKK	...	DG	EKFTGLVAIKYENNGT	NKYY
FA1090	175	S	CNGDNLLDEEAPS	KSEFEKLSDEKIKK	YKK	...	DEQR	NEFVGLVADRQMKGTNOY	
NG-F62	175	S	CNGDNLLDEEAPS	KSEFEKLSDEKIKK	YKK	...	DEQR	NEFVGLVADRQMKGTNOY	
205900	237	V	CDRD.FLDEEAPP	KSEFEKLSDEKIKK	YKK	...	DEQR	NEFVGLVADRQMKGTNOY	
90-18311	237	V	CDRD.FLDEEAPP	KSEFEKLSDEKIKK	YKK	...	DEQR	NEFVGLVADRQMKGTNOY	
NGP165	237	V	CDRD.FLDEEAPP	KSEFEKLSDEKIKK	YKK	...	DEQR	NEFVGLVADRQMKGTNOY	
Z2491	237	V	CDRD.FLDEEAPP	KSEFEKLSDEKIKK	YKK	...	DEQR	NEFVGLVADRQMKGTNOY	
F6124	237	V	CDRD.FLDEEAPP	KSEFEKLSDEKIKK	YKK	...	DEQR	NEFVGLVADRQMKGTNOY	
297-0	228	V	CDRD.FLDEEAPP	KSEFEKLSDEKIKK	YKK	...	DEQR	NEFVGLVADRQMKGTNOY	
BZ232	237	S	CNGDNLLDEEAPS	KSEFENLNESERIEK	YKK	...	DGKSDKFTNLVATAVQANGT	NKYY	
N lactam	237	S	CNDDNLLYEAPS	KSEFESLDDSGRINK	YKK	...	DGQ	EKFTNLVATKYEKKGLNKY	

ФИГ. 15C

2996	222	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
93-4286	222	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
BZ133	222	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
SWZ107	222	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
A22	223	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
E26	222	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
1000	223	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
528	223	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
E32	223	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
NG6-88	223	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
NGE31	223	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
NGF26	223	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
860800	223	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
NGH15	221	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
C11	220	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
BZ198	289	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
NGH38	289	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
BZ169	285	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
BZ83	285	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
H44-76	285	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
MC58	285	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
NG3-88	283	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
NGH36	283	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
BZ147	283	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
NGE28	283	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
FA1090	231	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
NG-F62	231	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
205900	292	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
90-18311	292	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
NGP165	292	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
Z2491	292	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
F6124	292	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
297-0	283	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
BZ232	293	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE
N_lactam	292	I	IYKDKSASSSS	ARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQADTLIVDGEAVSLTGHS	GNIFAFE

ФИГ. 15C (продолжение)

2996	282	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
93-4286	282	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
BZ133	282	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
SWZ107	282	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
A22	283	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
E26	280	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
1000	281	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
528	281	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
E32	281	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
NG6-88	281	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
NGE31	281	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
NGF26	281	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
860800	281	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
NGH15	274	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
C11	278	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
BZ198	347	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPKSGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
NGH38	347	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPKSGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
BZ169	343	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
BZ83	343	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
H44-76	343	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
MC58	343	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
NG3-88	341	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
NGH36	341	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
BZ147	336	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
NGE28	335	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
FA1090	284	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLVGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
NG-F62	284	GNRYRLTYGAERLP	GGSYALR	VOGEPAKGEMLVGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
205900	352	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
90-18311	352	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
NGP165	352	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
Z2491	352	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
F6124	352	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
297-0	343	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
BZ232	351	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA
N_lactam	348	GNRYRLTYGAERLS	GGSYALS	VOGEPAKGEMLAGTAVYNGEVLHFF	TENGRPYPT	TRGRFA

ФИГ. 15D

2996	342	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
93-4286	342	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
BZ133	342	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
SWZ107	342	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
A22	343	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
E26	340	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
1000	341	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
528	341	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
E32	341	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
NG6-88	341	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
NGE31	341	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
NGF26	341	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
860800	341	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
NGH15	334	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
C11	338	AKVDFGSKSVDGIIDSDDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
BZ198	407	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
NGH38	407	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
BZ169	403	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
BZ83	403	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
H44-76	403	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
MC58	403	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
NG3-88	401	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
NGH36	401	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
BZ147	396	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
NGE28	395	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
FA1090	344	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
NG-F62	344	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
205900	412	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
90-18311	412	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
NGP165	412	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
Z2491	412	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
F6124	412	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
297-0	403	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
BZ232	411	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV
N_lactam	408	AKVDFGSKSVDGIISDGDLEMG	TOKFKAAIDGNGFKGTWTENGGDVSG	RYGYPAGEEV

ФИГ. 15D (продолжение)

2996	402	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
93-4286	402	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
BZ133	402	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
SWZ107	402	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
A22	403	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
E26	400	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
1000	401	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
528	401	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
E32	401	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
NG6-88	401	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
NGE31	401	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
NGF26	401	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
860800	401	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
NGH15	394	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
C11	398	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
BZ198	467	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
NGH38	467	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
BZ169	463	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
BZ83	463	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
H44-76	463	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
MC58	463	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
NG3-88	461	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
NGH36	461	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
BZ147	456	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
NGE28	455	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
FA1090	404	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
NG-F62	404	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
205900	472	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
90-18311	472	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
NGP165	472	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
Z2491	472	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
F6124	472	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
297-0	463	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
BZ232	471	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD
N_lactam	468	AGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQD

ФИГ. 15Е

519

```

NGE28      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
F6124      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
E32        1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
NGE31      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
2996       1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
860800     1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
NG6-88     1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
BZ169      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
NGF26      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
NGH38      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
SWZ107     1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
BZ232     1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
BZ83       1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
44-76      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
MC58       1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
E26        1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
BZ198      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
NG3-88     1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
297-0      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
1000       1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
BZ147      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
528        1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
NGP165     1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
NGH15      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
NGH36      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
90-18311   1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
93-4286    1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
Ng-F62     1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
Ng-SN4     1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
FA1090     1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
205900     1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
Z2491      1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL
A22        1 MEFFIILLAVAVFGFKSFVVIPQOEVHVVERLGRFHRAALTAGLNILIPFIDRVAYRHSLSKEIPLDVPSQVCITRDNTQL

```

ФИГ. 16А

```

NGE28      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
F6124      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
E32        81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
NGE31      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
2996       81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
860800     81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
NG6-88     81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
BZ169      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
NGF26      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
NGH38      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
SWZ107     81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
BZ232     81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
BZ83       81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
44-76      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
MC58       81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
E26        81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
BZ198      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
NG3-88     81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
297-0      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
1000       81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
BZ147      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
528        81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
NGP165     81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
NGH15      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
NGH36      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
90-18311   81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
93-4286    81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
Ng-F62     81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
Ng-SN4     81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
FA1090     81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
205900     81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
Z2491      81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD
A22        81 TVDGIYFQVTDPKLASYGSSNYIMAITQLAQTTLRSVIGRMELDKTFEERDEINSTVVSALDEAAGAGVKKVLRVEIKD

```

ФИГ. 16А (продолжение)

NGE28	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
F6124	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
E32	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
NGE31	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
2996	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
860800	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
NG6-88	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
BZ169	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
NGF26	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
NGH38	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
SW2107	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
BZ232	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
BZ83	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
44-76	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
MC58	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
E26	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
BZ198	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
NG3-88	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
297-0	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
1000	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
BZ147	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
528	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
NGP165	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
NGH15	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
NGH36	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
90-18311	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
93-4286	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
Ng-F62	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
Ng-SN4	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
FAB1090	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
205900	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
Z2491	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR
A22	161	LVPFQEIILRSMQAOITAEERKRRIAESEGRKIEQINLASGOREAEIQOSEGEAQAAVNASNAEKIARINRAKGEAESLR

ФИГ. 16В

NGE28	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
F6124	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
E32	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
NGE31	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
2996	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
860800	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
NG6-88	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
BZ169	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
NGF26	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
NGH38	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
SW2107	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
BZ232	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
BZ83	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
44-76	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
MC58	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
E26	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
BZ198	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
NG3-88	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
297-0	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
1000	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
BZ147	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
528	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
NGP165	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
NGH15	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
NGH36	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
90-18311	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
93-4286	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
Ng-F62	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
Ng-SN4	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
FAB1090	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
205900	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
Z2491	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*
A22	241	LVAEANAETIROIAAALQTGGADAVNLKIAEQYVAAFNLLAKESNTLIMPANVADIGSLISAGMKIIDSSKTAK*

ФИГ. 16В (продолжение)

726

```

1000      1 MTIYFKNGFYDDTLGGIPEGAVAVRAEEYAALLAGQAQGGQIAADSDGRPVLTPPRPSY
F6124    1 MTIYFKNGFYDDTLGGIPEGAVAVRAEEYAALLAGQAQGGQIAADSDGRPVLTPPRPSY
C11      1 MTIYFKNGFYDDTLGGIPEGAVAVRAEEYAALLAGQAQGGQIAADSDGRPVLTPPRPSY
2996     1 -----NGFYDDTLGSIPEGAVAVRAEEYAALLAGQAQGGQIAADSDGRPVLTPPRPSY
BZ133    1 MTIYFKNGFYDDTLGGIPEGAVAVRAEEYAALLAGQAQGGQIAADSDGRPVLTPPRPSY
MC58     1 MTIYFKNGFYDDTLGGIPEGAVAVRAEEYAALLAGQAQGGQIAADSDGRPVLTPPRPSY
NGH38    1 ---ISKTFYDDTLGSIPEGAVAVRAEEYAALLAGQTQGGQIAADSDGRPVLTPPRPSY
BZ232    1 ---IYFKNGFYDDTLGSIPEGAVAVRAEEYAALLAGQTQGGQIAADSDGRPVLTPPRPSY

```

```

1000      61 HEWDGKKWEIGFAAAAAARFAEQKTATAFRLAAKADELKNSLLAGYPQVEIDSFYRQEKEA
F6124    61 HEWDGKKWEIGFAAAAAARFAEQKTATAFRLAAKADELKNSLLAGYPQVEIDSFYRQEKEA
C11      61 HEWDGKKWEIGFAAAAAARFAEQKTATAFRLAAKADELKNSLLAGYPQVEIDSFYRQEKEA
2996     55 HEWDGKKWKISKAAAAARFAEQKTATAFRLAAKADELKNSLLAGYPQVEIDSFYRQEKEA
BZ133    61 HEWDGKKWKISKAAAAARFAEQKTATAFRLAAKADELKNSLLAGYPQVEIDSFYRQEKEA
MC58     61 HEWDGKKWKISKAAAAARFAEQKTATAFRLAAKADELKNSLLAGYPQVEIDSFYRQEKEA
NGH38    58 HEWDGKKWEIGFAAAAAARFAEQKTATAFRLAAKADELKNSLLAGYPQVEIDSFYRQEKEA
BZ232    59 HEWDGKKWEIGFAAAAAARFAEQKTATAFRLAAKADELKNSLLAGYPQVEIDSFYRQEKEA

```

ФИГ. 17

```

1000      121 LARQADNNAPTPLAQIAAARGVELDVLEKVEKSARLAVAAGAIIGK...RQQLEDK
F6124    121 LARQADNNAPTPLAQIAAARGVELDVLEKVEKSARLAVAAGAIIGK...RQQLEDK
C11      121 LARQADNNAPTPLAQIAAARGVELDVLEKVEKSARLAVAAGAIIGK...RQQLEDK
2996     115 LARQADNNAPTPLAQIAAARGVELDVLEKVEKSARLAVAAGAIIGK...RQQLEDK
BZ133    121 LARQADNNAPTPLAQIAAARGVELDVLEKVEKSARLAVAAGAIIGK...RQQLEDK
MC58     121 LARQADNNAPTPLAQIAAARGVELDVLEKVEKSARLAVAAGAIIGK...RQQLEDK
NGH38    118 LARQADNNAPTPLAQIAAARGVELDVLEKVEKSARLAVAAGAIIGK...RQQLEDK
BZ232    119 LARQADNNAPTPLAQIAAARGVELDVLEKVEKSARLAVAAGAIIGKPAAARRQTEHH

```

```

1000      177 LNTIETAPGLDALEKEIEEWTNLNIG
F6124    177 LNTIETAPGLDALEKEIEEWTNLNIG
C11      177 LNTIETAPGLDALEKEIEEWTNLNIG
2996     171 LNAIETAPGLDALEKEIEEWTNLNIG
BZ133    177 LNTIETAPGLDALEKEIEEWTNLNIG
MC58     177 LNTIETAPGLDALEKEIEEWTNLNIG
NGH38    174 LNAIETAPGLDALEKEIEEWTNLNIG
BZ232    179 RN...PRPGLDALEKEIEEWTNLNIG

```

ФИГ. 17 (продолжение)

ФИГ. 18А

ФИГ. 18А (продолжение)

ФИГ. 18В (продолжение)

Страница: 92

Nq-SN4	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
FA1090	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
Nq-F62	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
F6124	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
E26	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
NGP165	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
BZ133	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
90-18311	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
93-4286	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
NGH38	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
297-0	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
NGE31	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
528	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
2996	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
NG6-88	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
BZ198	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
NG3-88	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
BZ169	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
NGF26	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
BZ232	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
BZ83	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
44-76	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
MC58	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
BZ147	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
NGH36	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
NGE28	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
1000	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
205900	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
Z2491	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
A22	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
860800	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
E32	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
NGH15	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
GWZ107	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP
N lactam	401	AVRVDYFWGYGDEAGELAGKQKTTGYVWQLLPNGMKPEYRP

ФИГ. 18С

953

1000	1	MKKIIIFAALAAAAGVTASAATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAK
C11	1	MKKIIIFAALAAAAGVTASAATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAK
2996	1	MKKIIIFAALAAAAGVTASAATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAK
BZ133	1	MKKIIIFAALAAAAGVTASAATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAK
BZ232	1	MKKIIIFAALAAAAGVTASAATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAK
NGH38	1	MKKIIIFAALAAAAGVTASAATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAK
MC58	1	MKKIIIFAALAAAAGVTASAATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAK
F6124	1	MKKIIIFAALAAAAGVTASAATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAK

1000	61	RDGKIDITIPVANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQYPDIRFVSTKFNFNKGKLVSDGNL
C11	61	RDGKIDITIPVANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQYPDIRFVSTKFNFNKGKLVSDGNL
2996	61	RDGKIDITIPVANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQYPDIRFVSTKFNFNKGKLVSDGNL
BZ133	61	RDGKIDITIPVANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQYPDIRFVSTKFNFNKGKLVSDGNL
BZ232	61	RDGKIDITIPVANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQYPDIRFVSTKFNFNKGKLVSDGNL
NGH38	61	RDGKIDITIPVANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQYPDIRFVSTKFNFNKGKLVSDGNL
MC58	61	RDGKIDITIPVANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQYPDIRFVSTKFNFNKGKLVSDGNL
F6124	61	RDGKIDITIPVANLQSGSQHFTDHLKSADIFDAAQYPDIRFVSTKFNFNKGKLVSDGNL

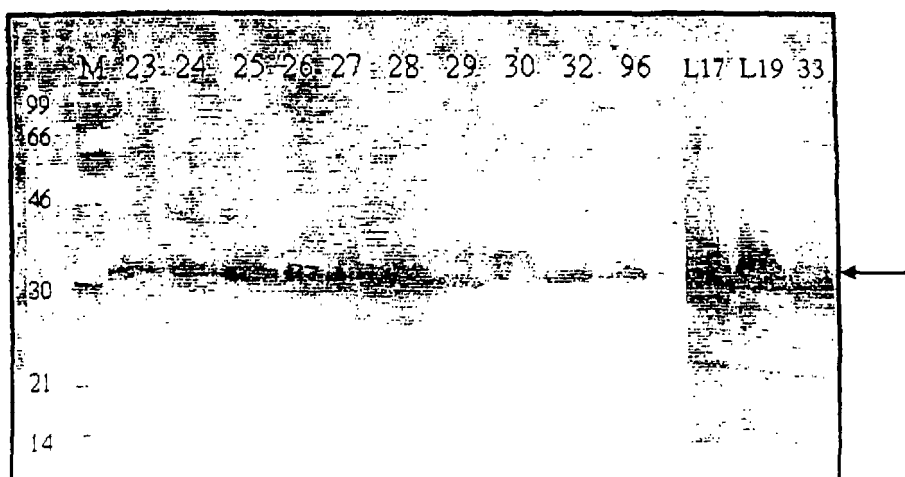
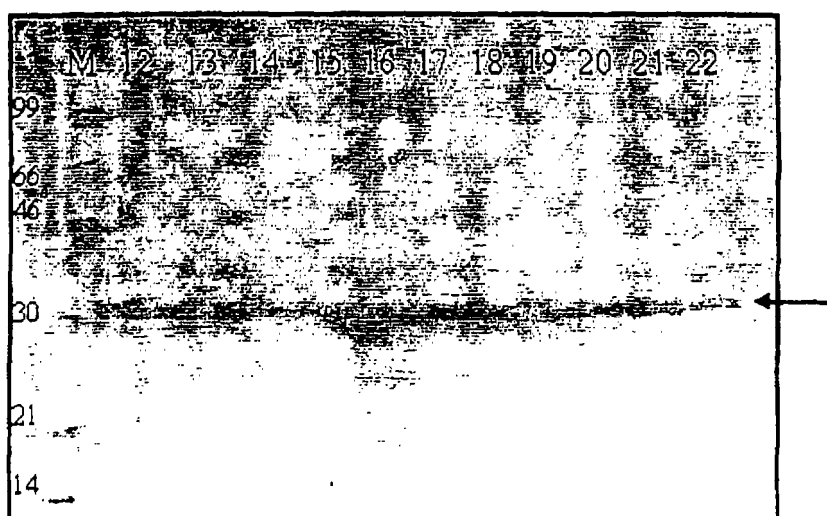
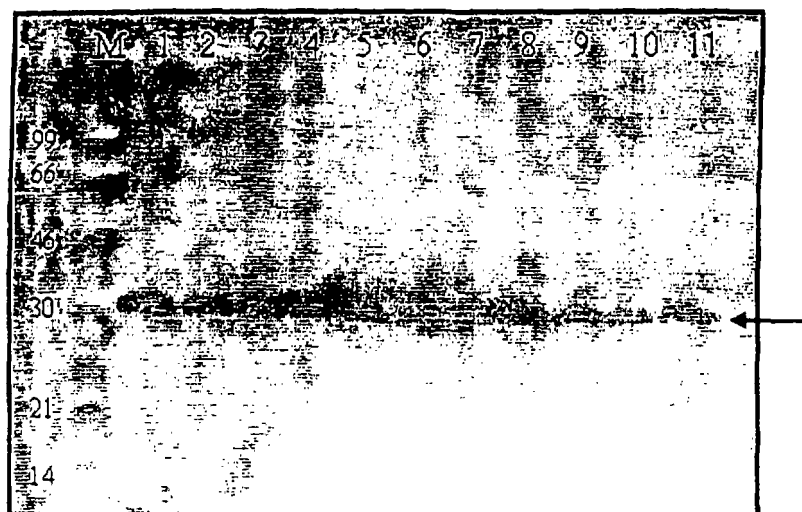
ФИГ. 19

1000	121	TMHGKTAPVKLKA EKFN CYQSPMEKTEVCGGDFSTTIDRTKWGV	DYLVNVGMTKSVRID
C11	121	TMHGKTAPVKLKA EKFN CYQSPMEKTEVCGGDFSTTIDRTKWGV	DYLVNVGMTKSVRID
2996	121	TMHGKTAPVKLKA EKFN CYQSPMEKTEVCGGDFSTTIDRTKWGV	DYLVNVGMTKSVRID
BZ133	121	TMHGKTAPVKLKA EKFN CYQSPMEKTEVCGGDFSTTIDRTKWGV	DYLVNVGMTKSVRID
BZ232	121	TMHGKTAPVKLKA EKFN CYQSPMEKTEVCGGDFSTTIDRTKWGV	DYLVNVGMTKSVRID
NGH38	121	TMHGKTAPVKLKA EKFN CYQSPMEKTEVCGGDFSTTIDRTKWGV	DYLVNVGMTKSVRID
MC58	121	TMHGKTAPVKLKA EKFN CYQSPMEKTEVCGGDFSTTIDRTKWGV	DYLVNVGMTKSVRID
F6124	121	TMHGKTAPVKLKA EKFN CYQSPMEKTEVCGGDFSTTIDRTKWGV	DYLVNVGMTKSVRID

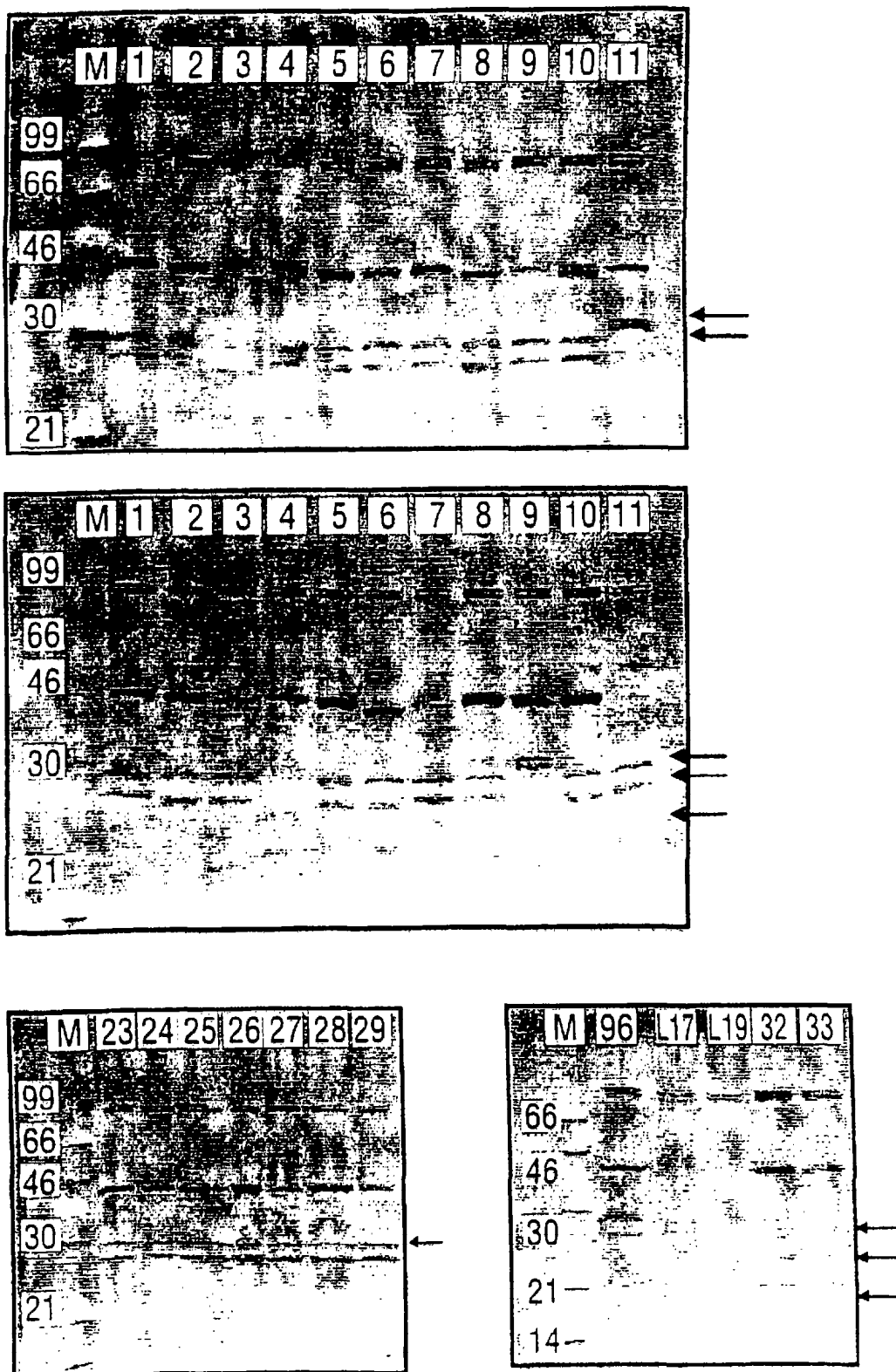
1000	181	QIEAAKQ~
C11	181	QIEAAKQ~
2996	181	QIEAAKQ~
BZ133	181	QIEAAKQ~
BZ232	181	QIEAAKQ~
NGH38	181	QIEAAKQ~
MC58	181	QIEAAKQ*
F6124	181	QIEAAKQ~

ФИГ. 19 (продолжение)

Orf 4 (33 кД)

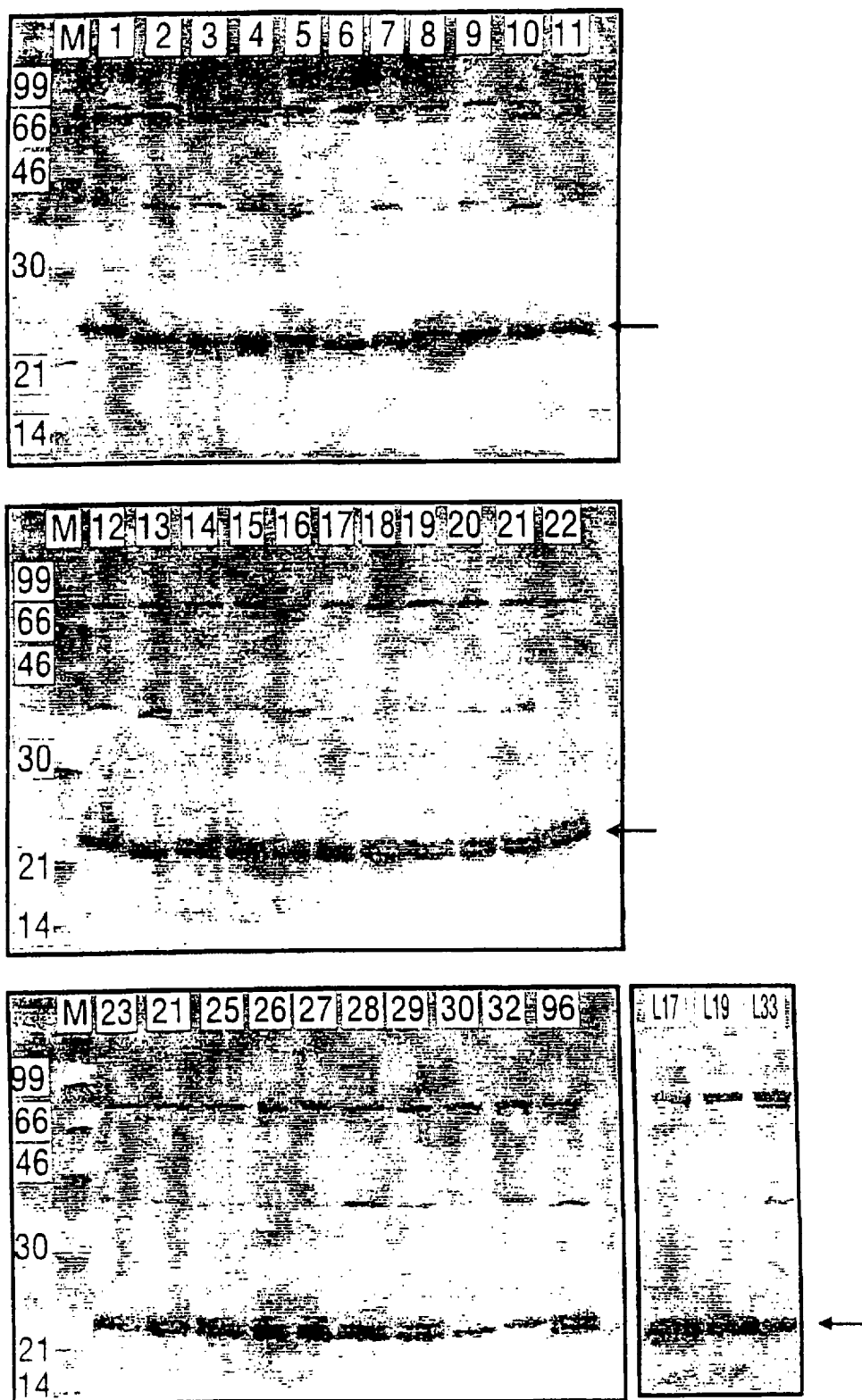


ФИГ. 20А



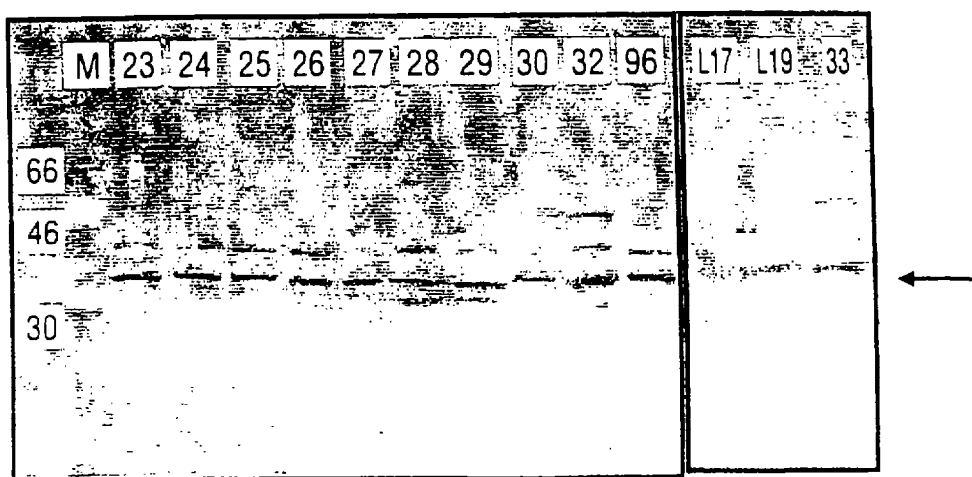
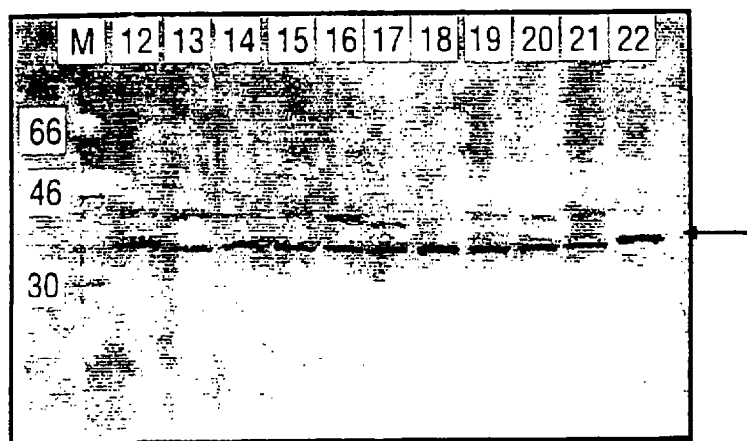
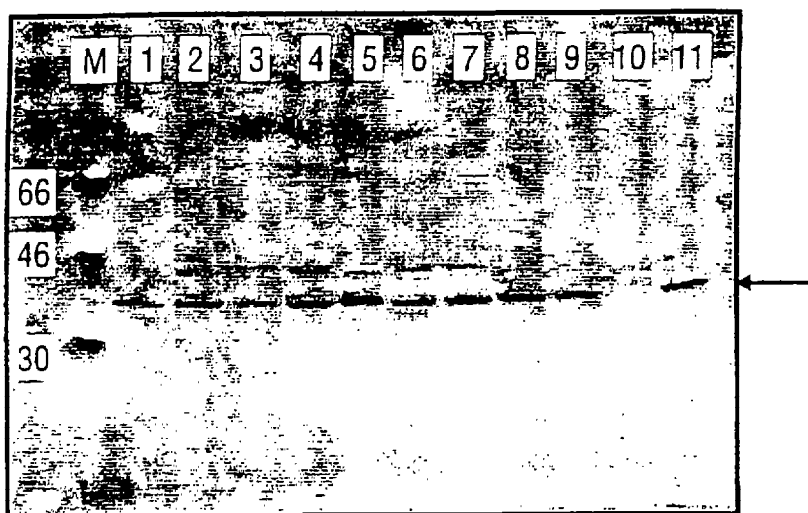
ФИГ. 20В

235 (23 кД)



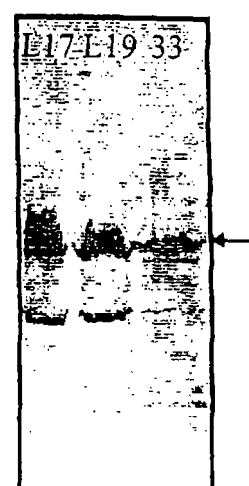
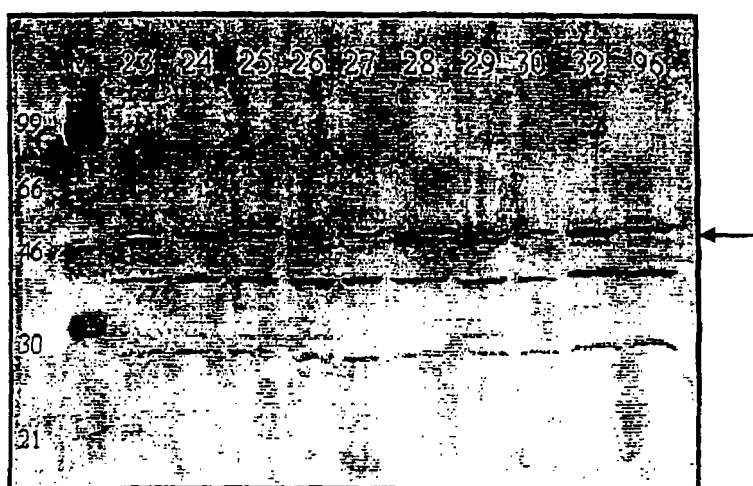
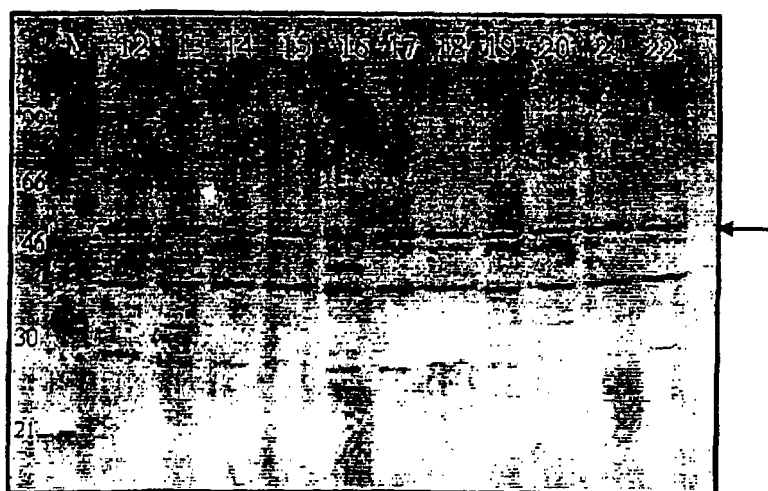
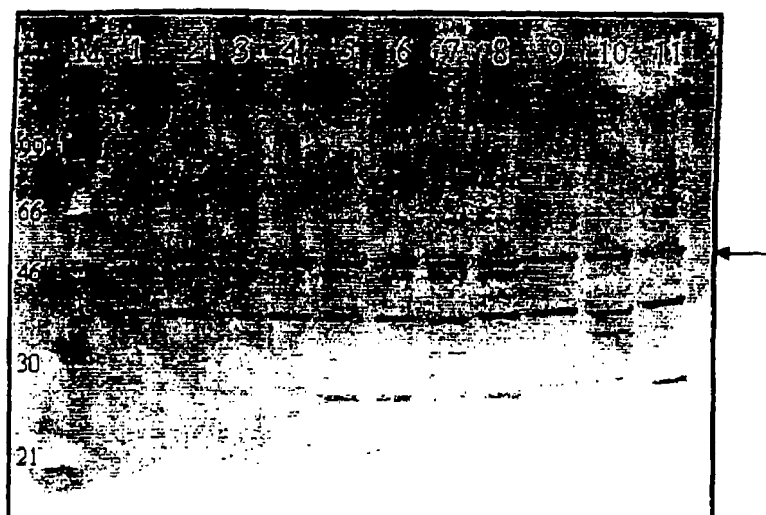
ФИГ. 20С

519 (35 кД)



ФИГ. 20D

919 (48кД)



ФИГ. 20Е