



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2010103159/10, 10.09.2008**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.09.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

10.10.2007 US 60/979,010**11.10.2007 GB 0719818.7**(43) Дата публикации заявки: **20.11.2011** Бюл. № 32(45) Опубликовано: **10.01.2013** Бюл. № 1(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 2004090135 A2, 21.10.2004.**

**Последовательность под N NRP-NC000388,
размещенная 22.07.2004 в БД "FASTA
EBL.AC.UK". WO 2001096565 A2, 20.12.2001.
PRADHANANGA S.L. ET AL., TANDEM
FUSIONS OF GROWTH HORMONE AND ITS
G120R MUTATED ANTAGONIST RETAIN
BIOLOGICAL ACTIVITY AND DEMONSTRATE
PROLONGED PLASMA HALF-LIFE, GROWTH
HORMONE AND IGF RESEARCH, 2004, v.14,
n.2, p.116. RU 2287533 C2, 20.11.2006.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **11.05.2010**(86) Заявка РСТ:
GB 2008/003056 (10.09.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/047474 (16.04.2009)

Адрес для переписки:

**191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову**

(72) Автор(ы):

АРТИМЬЮК Питер (GB),**РОСС Ричард А. (GB),****СЭЙЕРС Джон (GB)**

(73) Патентообладатель(и):

Астерион Лимитед (GB)**(54) ПОЛИПЕПТИДЫ МОДИФИЦИРОВАННОГО ГОРМОНА РОСТА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии, конкретно к получению модифицированного гормона роста, и может быть использовано в медицине. Рекомбинантным путем получают полипептид, который имеет антагонистическую активность в

отношении рецептора гормона роста. Изобретение позволяет получить полипептид, который эффективен при лечении состояний, обусловленных избытком гормона роста в организме пациента. 6 н. и 5 з.п. ф-лы, 19 ил., 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07K 14/61 (2006.01)*C12N 15/18* (2006.01)*A61K 38/27* (2006.01)*A61P 5/06* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010103159/10, 10.09.2008**(24) Effective date for property rights:
10.09.2008

Priority:

(30) Convention priority:

10.10.2007 US 60/979,010**11.10.2007 GB 0719818.7**(43) Application published: **20.11.2011 Bull. 32**(45) Date of publication: **10.01.2013 Bull. 1**(85) Commencement of national phase: **11.05.2010**

(86) PCT application:

GB 2008/003056 (10.09.2008)

(87) PCT publication:

WO 2009/047474 (16.04.2009)

Mail address:

**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

ARTIM'JuK Piter (GB),**ROSS Richard A. (GB),****SEhJERS Dzhon (GB)**

(73) Proprietor(s):

Asterion Limited (GB)(54) **MODIFIED GROWTH HORMONE POLYPEPTIDES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to biotechnology, particularly to obtaining a modified growth hormone, and can be used in medicine. By recombination, a polypeptide is obtained, which has antagonistic

effect on the growth hormone receptor.

EFFECT: invention enables to obtain a polypeptide which is effective when treating conditions caused by excess growth hormone in the body of the patient.

11 cl, 19 dwg, 2 tbl

Изобретение относится к слитым белкам модифицированного гормона роста и димерам, содержащим указанные слитые белки, молекулам нуклеиновых кислот, кодирующим указанные белки, и способам лечения, включающим применение указанных белков.

5 Гормон роста (GH) представляет собой анаболический гормон-цитокин, важный для роста в длину в детском возрасте и нормальной конституции у взрослых. Регуляция активности GH сложна и включает несколько взаимодействующих полипептидных и пептидных агонистов и антагонистов. GH может оказывать свои
10 эффекты либо непосредственно, связывая рецептор гормона роста, либо косвенно, стимулируя образование инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Таким образом, главной функцией GH является стимуляция образования IGF-1 печенью. Кроме того, секрецию GH контролируют два пептидных гормона с противоположной активностью. Рилизинг-фактор гормона роста (GHRH)
15 представляет собой пептид из 44 аминокислот, образуемый дугообразным ядром гипоталамуса. Он функционирует, стимулируя образование GH передней долей гипофиза. Соматостатин представляет собой пептидный гормон, противодействующий эффектам GHRH, и является результатом процессинга более крупного пре-пропептида с образованием форм из 14 и 28 аминокислот.
20 Нейроэндокринные клетки перивентрикулярного ядра гипоталамуса секретируют соматостатин в гипоталамо-гипофизарную систему воротной вены, соединяющую гипоталамус с передней долей гипофиза, где соматостатин ингибирует секрецию GH.

GH последовательно связывается с двумя мембраносвязанными рецепторами
25 гормона роста (GHR) через два отдельных сайта на GH, называемых сайт 1 и сайт 2. Сайт 1 является сайтом связывания с высокой аффинностью, а сайт 2 является сайтом связывания с низкой аффинностью. Одна молекула GH связывает 1 GHR через сайт 1. Затем происходит вовлечение второго GHR через сайт 2 с образованием
30 комплекса GHR:GH:GHR. Затем происходит интернализация комплекса, и он активирует каскад сигнальной трансдукции, приводящий к изменениям экспрессии генов. Внеклеточный домен GHR существует в виде двух связанных доменов, каждый из которых содержит приблизительно 100 аминокислот (SD-100), при этом C-концевой домен SD-100 (b) расположен ближе всего к поверхности клетки, а N-
35 концевой домен SD-100 (a) расположен на наибольшем отдалении. При связывании гормона происходит конформационное изменение этих двух доменов с образованием тримерного комплекса GHR-GH-GHR.

Избыток GH ассоциирован с несколькими болезненными состояниями, например
40 акромегалией и гипофизарным гигантизмом. Большая часть случаев избытка GH является результатом опухоли гипофиза из соматотрофных клеток передней доли гипофиза. Эти опухоли являются доброкачественными и постепенно увеличивают секрецию GH. Симптомы избытка гормона роста включают утолщение костей челюсти, пальцев рук и ног, сдавление нервов/мышц и инсулинорезистентность.
45 Основным лечением избытка GH, связанного с опухолью, является хирургическое удаление опухоли гипофиза. В последнее время применение антагонистов GH для ингибирования GH-сигнализации становится предпочтительным лечением ввиду его неинвазивного характера. Антагонисты GH могут представлять собой либо
50 рекомбинантные формы соматостатина, либо аналоги соматостатина (например октреотид, ланреотид), либо модифицированный GH.

Обзор антагонистов, представляющих собой модифицированный GH, приведен в Korchick (2003) European Journal of Endocrinology 148; S21-25, где описан имеющийся

в продаже антагонист GH, называемый пегвисомант, в котором комбинируют модификацию человеческого GH в положении G120 с присоединением полиэтиленгликоля для увеличения молекулярной массы модифицированного GH. Проблема, связанная с введением гормона роста, состоит в его быстром клиренсе почечной фильтрацией и/или протеолизом. Присоединение полиэтиленгликоля уменьшает эти потери. Тем не менее, известно, что полиэтиленгликоль уменьшает аффинность GH в отношении GHR, и, таким образом, для компенсации такой сниженной аффинности необходимо вводить увеличенные количества модифицированного GH. Это может приводить к побочным эффектам. Будет желательным предоставить антагонист, представляющий собой модифицированный GH, который можно вводить в меньшей дозе, избегая, таким образом, проблем, связанных с пегвисомантом. Это может заключаться либо в уменьшении вводимого количества, либо в снижении частоты введения.

В одновременно находящейся на рассмотрении заявке авторов настоящего изобретения, WO 03/070765, авторами настоящего изобретения описаны слитые белки модифицированного GH, включающие модификации сайта 1 и сайта 2 в GH. Эти модифицированные молекулы GH слиты с внеклеточным доменом GHR. Здесь авторами настоящего изобретения раскрыты слитые белки модифицированного GH, имеющие значительно увеличенный период полувыведения в сыворотке и образующие димеры, которые могут быть связаны с улучшенной фармакокинетикой этих слитых белков либо ввиду снижения почечного клиренса, либо ввиду защиты модифицированного GH от протеолиза. Улучшенные фармакокинетические профили этих слитых белков гормона роста сделают возможными схемы лечения, не требующие многократных введений и уменьшающие нежелательные побочные эффекты.

Согласно одному аспекту изобретения предложена молекула нуклеиновой кислоты, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из:

- 1) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 1;
- 2) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 2;
- 3) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 4;
- 4) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 5;
- 5) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 7;
- 6) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 8;
- 7) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 10;
- 8) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 11;
- 9) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 13;
- 10) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 14;
- 11) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 16;
- 12) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 17;
- 13) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 19;
- 14) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 20;
- 15) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 22;
- 16) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 23;
- 17) молекулы нуклеиновой кислоты, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, гибридизующуюся в строгих условиях гибридизации с SEQ ID NO: 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22 или 23;

и кодирующая полипептид, имеющий антагонистическую активность в отношении рецептора гормона роста.

Гибридизация молекулы нуклеиновой кислоты происходит при образовании множества водородных связей между двумя комплементарными молекулами нуклеиновых кислот. Строгость гибридизации может варьировать в соответствии с условиями среды, окружающей нуклеиновые кислоты, характером способа
 5 гибридизации и составом и длиной используемых молекул нуклеиновых кислот. Вычисления относительно условий гибридизации, необходимых для достижения определенных степеней строгости, обсуждены в Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001);
 10 и Tijssen, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology - Hybridization with Nucleic Acid Probes Part I, Chapter 2 (Elsevier, New York, 1993). T_m представляет собой температуру, при которой 50% данной цепи молекулы нуклеиновой кислоты гибридизуется с ее комплементарной цепью. Далее представлен примерный ряд
 15 условий гибридизации, и он не является ограничивающим.

Очень строгие условия (допускают гибридизацию последовательностей, имеющих по меньшей мере 90% идентичность)

Гибридизация:	5-кратный (5x) раствор хлорида и цитрата натрия (SSC) при 65°C в течение 16 часов
Промыть два раза:	2x SSC при комнатной температуре (RT) в течение 15 минут для каждого раза
Промыть два раза:	0,5x SSC при 65°C в течение 20 минут для каждого раза

Строгие условия (допускают гибридизацию последовательностей, имеющих по меньшей мере 80% идентичность)

Гибридизация:	5x-6x SSC при 65-70°C в течение 16-20 часов
Промыть два раза:	2x SSC при RT в течение 5-20 минут для каждого раза
Промыть два раза:	1x SSC при 55-70°C в течение 30 минут для каждого раза

Условия пониженной строгости (допускают гибридизацию последовательностей, имеющих по меньшей мере 50% идентичность)

Гибридизация:	6x SSC при RT 55°C в течение 16-20 часов
Промыть по меньшей мере два раза:	2x-3x SSC при RT 55°C в течение 20-30 минут для каждого раза

В предпочтительном воплощении изобретения указанная молекула нуклеиновой кислоты содержит или состоит из последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 1.

В предпочтительном воплощении изобретения указанная молекула нуклеиновой кислоты содержит или состоит из последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 2.

В предпочтительном воплощении изобретения указанная молекула нуклеиновой кислоты содержит или состоит из последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 4.

В предпочтительном воплощении изобретения указанная молекула нуклеиновой кислоты содержит или состоит из последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 5.

В предпочтительном воплощении изобретения указанная молекула нуклеиновой кислоты содержит или состоит из последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 7.

В предпочтительном воплощении изобретения указанная молекула нуклеиновой кислоты содержит или состоит из последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 8.

В предпочтительном воплощении изобретения указанный полипептид содержит или состоит из аминокислотной последовательности, как представлено в SEQ ID NO: 32.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 3.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 6.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 9.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 12.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 15.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 18.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 21.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 24.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 25.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 26.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 27.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 28.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 29.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 30.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 31.

Согласно другому аспекту изобретения предложен гомодимер, содержащий два полипептида, содержащие или состоящие из SEQ ID NO: 32.

Согласно другому аспекту изобретения предложен вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по изобретению.

В предпочтительном воплощении изобретения указанный вектор представляет собой вектор экспрессии, адаптированный для экспрессии молекулы нуклеиновой кислоты по изобретению.

Необязательно, чтобы вектор, содержащий нуклеиновую кислоту (кислоты) по изобретению, содержал промотор или другую регуляторную последовательность, особенно если вектор предназначен для использования для введения нуклеиновой кислоты в клетки для рекомбинации в геноме для стабильной трансфекции.

Предпочтительно, нуклеиновая кислота в векторе функционально связана с подходящим промотором или другими регуляторными элементами для транскрипции в клетке-хозяине. Вектор может представлять собой бифункциональный вектор экспрессии, функционирующий во многих хозяевах. Под

«промотором» подразумевают нуклеотидную последовательность, расположенную в обратном направлении от сайта инициации транскрипции и содержащую все регуляторные области, необходимые для транскрипции. Подходящие промоторы включают конститутивные, тканеспецифичные, индуцибельные промоторы, промоторы развития или другие промоторы для экспрессии в эукариотических или прокариотических клетках. «Функционально связанный» означает связанный как часть той же молекулы нуклеиновой кислоты, соответствующим образом расположенный и ориентированный для транскрипции, инициируемой промотором. ДНК, функционально связанная с промотором, находится «под регуляцией инициации транскрипции» промотора.

В предпочтительном воплощении промотор представляет собой конститутивный, индуцибельный или регулируемый промотор.

Согласно другому аспекту изобретения предложена клетка, трансфицированная или трансформированная молекулой нуклеиновой кислоты или вектором по изобретению.

Предпочтительно, указанная клетка представляет собой эукариотическую клетку. Альтернативно, указанная клетка представляет собой прокариотическую клетку.

В предпочтительном воплощении изобретения указанная клетка выбрана из группы, состоящей из клетки гриба (например, *Pichia* spp, *Saccharomyces* spp, *Neurospora* spp), клетки насекомого (например, *Spodoptera* spp), клетки млекопитающего (например, клетки COS, клетки яичника китайского хомячка (СНО)), растительной клетки.

Согласно другому аспекту изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая полипептид по изобретению, включающая эксципиент или носитель.

В предпочтительном воплощении изобретения указанная фармацевтическая композиция объединена с дополнительным терапевтическим агентом.

При введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению ее вводят в фармацевтически приемлемых препаратах. Такие препараты могут обычно содержать фармацевтически приемлемые концентрации соли, буферных агентов, консервантов, совместимых носителей и, возможно, других терапевтических агентов.

Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить любым обычным способом введения, включая инъекцию. Введение и применение может, например, быть пероральным, внутривенным, внутривнутренним, внутримышечным, внутрисуставным, внутрисуставным, подкожным, местным (глазным), кожным (например, кремовая жирорастворимая вкладка для кожи или слизистой оболочки), чрескожным или интраназальным.

Фармацевтические композиции по изобретению вводят в эффективных количествах. «Эффективное количество» представляет собой такое количество лекарственных средств/композиций, которое само по себе или вместе с дополнительными дозами или синергическими лекарственными средствами приводит к желаемому ответу. Это может включать только временное замедление прогрессирования заболевания, тем не менее, более предпочтительно это включает стойкое прекращение прогрессирования заболевания. Это можно контролировать обычными способами или можно контролировать в соответствии с диагностическими способами.

Дозы фармацевтических композиций, вводимые субъекту, могут быть выбраны в соответствии с различными параметрами, в частности в соответствии с

используемым способом введения и состоянием субъекта (например, возрастом, полом). При введении фармацевтические композиции по изобретению используют в фармацевтически приемлемых количествах и в фармацевтически приемлемых композициях. При использовании в медицине соли должны быть фармацевтически приемлемыми, но фармацевтически неприемлемые соли могут легко быть использованы для получения их фармацевтически приемлемых солей и не исключены из объема изобретения. Такие фармакологически и фармацевтически приемлемые соли включают, без ограничения, соли, полученные из следующих кислот: соляной, бромоводородной, серной, азотной, фосфорной, малеиновой, уксусной, салициловой, лимонной, муравьиной, малоновой, янтарной и тому подобных. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли могут быть получены как соли щелочных или щелочноземельных металлов, как, например, соли натрия, калия или кальция.

Если желательно, фармацевтические композиции можно объединять с фармацевтически приемлемым носителем. При использовании здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» обозначает один или более чем один совместимый твердый или жидкий наполнитель, разбавитель или инкапсулирующее вещество, подходящее для введения человеку. Термин «носитель» обозначает органический или неорганический ингредиент, природный или синтетический, с которым объединяют активный ингредиент для облегчения применения. Компоненты фармацевтических композиций также могут быть смешаны вместе с молекулами по настоящему изобретению и друг с другом таким образом, что не будет взаимодействия, которое могло бы существенно снизить желаемую фармацевтическую эффективность.

Фармацевтические композиции могут содержать подходящие буферные агенты, включая уксусную кислоту в форме соли, лимонную кислоту в форме соли, борную кислоту в форме соли и фосфорную кислоту в форме соли.

Возможно, фармацевтические композиции также могут содержать подходящие консерванты, такие как хлорид бензалкония, хлорбутанол, парабены и тимерозал.

Фармацевтические композиции могут легко быть представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть изготовлены любым из способов, хорошо известных в фармацевтической области. Все способы включают стадию ассоциации активного агента и носителя, представляющего собой один или более чем один дополнительный ингредиент. В большинстве случаев композиции изготавливают посредством равномерного и тесного объединения активного соединения с жидким носителем, тонкоизмельченным твердым носителем или и тем, и другим и затем, если необходимо, придания продукту формы.

Композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в форме дискретных единиц, таких как капсулы, таблетки, лепешки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного соединения. Другие композиции включают суспензии в водных жидкостях или неводных жидкостях, такие как сироп, эликсир или эмульсия.

Композиции, подходящие для парентерального введения, подходяще содержат стерильный водный или неводный препарат, предпочтительно изотонический по отношению к крови реципиента. Этот препарат может быть изготовлен в соответствии с известными способами с применением подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для

парентерального введения, например, в форме раствора в 1,3-бутандиоле. В числе приемлемых растворителей могут быть использованы вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла. С этой целью может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. В дополнение, в препарате для инъекций могут быть использованы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Состав носителя, подходящего для перорального, подкожного, внутривенного, внутримышечного и тому подобного введения можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

Согласно другому аспекту изобретения предложен способ лечения субъекта-человека, страдающего избытком гормона роста, включающий введение эффективного количества по меньшей мере одного полипептида по изобретению.

В предпочтительном способе по изобретению указанный полипептид вводят внутривенно.

В альтернативном предпочтительном способе по изобретению указанный полипептид вводят подкожно.

В другом предпочтительном способе по изобретению указанный полипептид вводят ежедневно или с двухдневными интервалами; предпочтительно, указанный полипептид вводят с недельными, двухнедельными или месячными интервалами.

В предпочтительном способе по изобретению указанный избыток гормона роста приводит к акромегалии.

В предпочтительном способе по изобретению указанный избыток гормона роста приводит к гигантизму.

Согласно другому аспекту изобретения предложен способ лечения субъекта-человека, страдающего раком, включающий введение эффективного количества по меньшей мере одного полипептида по изобретению.

При использовании здесь термин «рак» относится к клеткам, имеющим способность к автономному росту, то есть ненормальному статусу или состоянию, характеризующемуся быстрым пролиферирующим ростом клеток. Подразумевают, что этот термин включает все типы злокачественного роста или онкогенных процессов, метастатических тканей или злокачественным образом трансформированных клеток, тканей или органов, независимо от гистопатологического типа или стадии инвазии. Термин «рак» включает злокачественные новообразования различных систем органов, такие как злокачественные новообразования, поражающие, например, легкое, молочную железу, щитовидную железу, лимфоидные органы, желудочно-кишечный и мочеполовой тракт, а также аденокарциномы, включающие такие злокачественные новообразования, как большинство злокачественных новообразований ободочной кишки, почечно-клеточный рак, рак предстательной железы и/или опухоли яичка, немелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки и рак пищевода. Термин «карцинома» принят в данной области техники и относится к злокачественным новообразованиям эпителиальных или эндокринных тканей, включая карциномы дыхательной системы, карциномы желудочно-кишечной системы, карциномы мочеполовой системы, карциномы яичка, карциномы молочной железы, карциномы предстательной железы, карциномы эндокринной системы и меланомы. Примеры карцином включают карциномы, имеющие происхождение от ткани шейки матки, легкого, предстательной железы, молочной железы, головы и шеи, ободочной

кишки и яичника. Термин «карцинома» также включает карциносаркомы, например, включающие злокачественные опухоли, состоящие из карциноматозных и саркоматозных тканей. Термин «аденокарцинома» относится к карциноме, имеющей происхождение от железистой ткани, или опухолевые клетки которой образуют

распознаваемые железистые структуры. Термин «саркома» принят в данной области техники и относится к злокачественным опухолям мезенхимального происхождения.

В предпочтительном способе по изобретению указанный рак представляет собой рак предстательной железы.

В описании и формуле изобретения данной заявки слова «включать» и «содержать» и варианты этих слов, например «включающий» и «включает», обозначают «включающий, без ограничения» и подразумевают, что они не исключают другие группировки, дополнения, компоненты, целые или стадии.

В описании и формуле изобретения данной заявки единственное включает множественное, если контекст не требует иного. В частности, при использовании терминов, указывающих на неопределенное количество, описание следует понимать как предполагающее множество, так же как и единственное число, если контекст не требует иного.

Свойства, целые, характеристики, соединения, химические группировки или группы, описанные в связи с определенным аспектом, воплощением или примером изобретения, следует понимать как применимые в любом другом аспекте, воплощении или примере, описанном здесь, если они совместимы с ним.

Воплощение изобретения будет теперь описано только посредством примеров и со ссылкой на следующие графические материалы.

В Таблице 1 показан анализ по Брэдфорду фракций 1B8v2.

Фиг.1а: 1B8v0, состоит из GH (содержит мутацию сайта 1), связанного с внеклеточной частью GHR (доменами 1 и 2) через линкер G4Sx4; данная конструкция содержит сайты рестрикции вблизи линкерной области и на 3'-конце; на Фиг.1б представлена кодируемая аминокислотная последовательность.

Фиг.2а: 1B8v1. Данная молекула имеет происхождение от 1B8v0, но не содержит постороннюю последовательность на 5'- и 3'-концах и содержит линкер G4Sx4; на Фиг.2б представлена кодируемая аминокислотная последовательность.

Фиг.3а: 1B8v2. Данная молекула имеет происхождение от 1B8v0, но не содержит постороннюю последовательность и содержит линкер G4Sx5; на Фиг.3б представлена кодируемая аминокислотная последовательность.

Фиг.4а: 1B8v3. Данная молекула имеет происхождение от 1B8v0, но не содержит постороннюю последовательность и не содержит линкер; на Фиг.4б представлена кодируемая аминокислотная последовательность.

Фиг.5а: 1B9v0, состоит из GH (содержит мутации сайта 1 и сайта 2), связанного с GHR (доменами 1 и 2) через линкер G4Sx4; данная конструкция содержит сайты рестрикции вблизи линкерной области и на 3'-конце; на Фиг.5б представлена кодируемая аминокислотная последовательность.

Фиг.6а: 1B9v1. Данная молекула имеет происхождение от 1B9v0, но не содержит постороннюю последовательность на 5'- и 3'-концах и содержит линкер G4Sx4; на Фиг.6б представлена кодируемая аминокислотная последовательность.

Фиг.7а: 1B9v2. Данная молекула имеет происхождение от 1B9v0, но не содержит постороннюю последовательность и содержит линкер G4Sx5; на Фиг.7б представлена кодируемая аминокислотная последовательность.

Фиг.8а: 1B9v3. Данная молекула имеет происхождение от 1B9v0, но не содержит

постороннюю последовательность и не содержит линкер; на Фиг.8б представлена кодируемая аминокислотная последовательность.

На Фиг.9 показан основной способ лигирования для субклонирования молекулы G120R в плазмиду экспрессии млекопитающих.

На Фиг.10 показано конструирование 1B9v0.

На Фиг.11 показан NarI-AvrII-фрагмент 1B8 v2 (524 пары оснований (п.о.)). Новая линкерная область показана жирным шрифтом, сайт рестрикции подчеркнут.

Данный фрагмент лигировали в плазмиду pGHsecTag-1B8v1 с образованием плазмиды pGHsecTag-1B8v2.

На Фиг.12 показан NarI-AvrII-фрагмент 1B9 v2 (524 пары оснований (п.о.)). Новая линкерная область показана жирным шрифтом, сайт рестрикции подчеркнут.

Данный фрагмент лигировали в плазмиду pGHsecTag-1B9v1 с образованием плазмиды pGHsecTag-1B9v2.

На Фиг.13 показан вестерн-блот с использованием GH-специфичного антитела для выявления экспрессии как 1B8v2 (дорожки 1 и 2), так и 1B9v2 (дорожка 3) из культуральных сред стабильной клеточной линии CHO Flp-In. Образцы имеют соответствующий ожидаемый для каждого белка размер (~75 кДа) и не демонстрируют признаков деградации.

На Фиг.14 показано, что в присутствии (+) 0,5 нМ rhGH образцы сред как от стабильной клеточной линии 1B8v2, так и от стабильной клеточной линии 1B9v2 способны антагонизировать эффекты rhGH. В отсутствие (-) 0,5 нМ GH ни одна из молекул не проявляет биологической активности. Показана калибровочная кривая GH (0-5 нМ).

На Фиг.15а показан электрофорез в полиакриламидном геле (PAGE) с додецилсульфатом натрия (SDS) (SDS-PAGE-анализ) очищенных белковых фракций с окрашиванием кумасси. На изображениях показано, что очищенный белок (1B8v2) имеет соответствующий ожидаемый размер (~75 кДа), наряду с отсутствием видимых продуктов деградации с меньшей молекулярной массой; на Фиг.15б показан SDS-PAGE-анализ 1B9v2.

Фиг.16а. Пик уровней белка в сыворотке через 24 часа после инъекции после подкожного (SC) введения 1B8. 1B8 все еще можно выявить через 10 дней после введения. Фиг.16б. Пик уровней белка в сыворотке через 1 час после инъекции с последующим резким снижением после внутривенного (IV) введения 1B8.

Фиг.17а. Вестерн-блот нативных PAGE-образцов. 1: 1B7v0, слитый белок нативного GH, 2: 1B7v1, нативный GH, 3: 1B7v2, нативный GH, 4: 1B7v3, нативный GH, 5: 1B8, слитый белок модифицированного GH. Все образцы демонстрируют две отдельные полосы, характерные для мономера и образования димера. На Фиг.17б представлен эквивалентный окрашенный кумасси гель, на котором показано образование димера.

На Фиг.18 показан % прироста массы тела у белых кроликов NZ на протяжении 12 дней для сравнения 5 вводимых доз пегвисоманта с однократными дозами 1B8 и 1B9.

На Фиг.19 показана фармакокинетика (PK) 1B8 у белых кроликов NZ на протяжении 250 часов.

Материалы и методы

Конструирование молекулы антагониста 1B8

Конструировали молекулу с мутацией аминокислоты глицина в положении 120 на аргинин в сайте 2 (сайте с низкой аффинностью) молекулы GH (G120R). Связывание

молекулы GH с рецептором GH через сайт 1 с высокой аффинностью не затронуто, тем не менее, связывание с рецептором через сайт 2 GH ингибировано боковой группой молекулы аргинина.

Ранее для получения молекулы GH, содержащей мутацию G120R, был применен ПЦР-способ, и с применением подходящих сайтов рестрикции стало возможным клонирование этой молекулы в плазмиду экспрессии pTrc-His с образованием клона pTrc-His-1A7 (G120R, связанного с внеклеточным доменом B GHR).

Затем из этого вектора вырезали Bsu361-Not1-фрагмент длиной 300 п.о. и лигировали его в плазмиду экспрессии млекопитающих pGHsecTag-1B7 (GH, связанный с внеклеточными доменами A и B GHR) с образованием pGHsecTag-1B8 (секреторной экспрессией управляет секреторная сигнальная последовательность GH). См. Фиг.9.

Конструирование молекулы антагониста 1B9v0

Конструировали молекулу с мутацией аминокислот как в сайте 1, так и в сайте 2 молекулы GH. Связывание молекулы GH с рецептором GH через сайт 1 с высокой аффинностью усилено этими мутациями, в то время как связывание с рецептором через сайт 2 GH ингибировано одной заменой глицина на аргинин.

Способ сайт-направленного мутагенеза с применением одноцепочечной ДНК использовали для получения молекулы GH, содержащей мутации как сайта 1, так и сайта 2. Применение подходящих сайтов рестрикции сделало возможным клонирование этой молекулы в плазмиды экспрессии pTrc-His и pET21a (+). С применением ПЦР получали клон, содержащий сигнальную последовательность GH (GHss) с фланкирующими сайтами NheI и NotI. Его лигировали в плазмиду экспрессии млекопитающих pGHsecTag-1B8v0 (GH связанный с внеклеточными доменами A и B GHR) с образованием pGHsecTag-1B9v0 (секреторной экспрессией управляет секреторная сигнальная последовательность GH). См. Фиг.10.

Конструирование клонов-вариантов как 1B8v0, так и 1B9v0

Плазмиду pGHsecTag-1B7v3 расщепляли с использованием рестриктаз HindIII-EcoRV и фрагмент лигировали в плазмиды pGHsecTag-1B8v0 и 1B9v0 для конструирования плазмид pGHsecTag-1B8v1 и 1B9v1 (эти молекулы не содержат какую-либо ошибочную последовательность на 3'-конце). Следующая стадия состояла в удалении сайтов рестрикции вблизи линкерной области с образованием плазмид pGHsecTag-1B8v2 и 1B9v2. Это осуществляли с применением синтеза генов, в которых исходный линкер был заменен на линкер G4Sx5.

Синтезом генов конструировали следующие фрагменты с фланкирующими сайтами рестрикции NarI и AvrII и лигировали их либо в pGHsecTag-1B8v1, либо в 1B9v1; см. Фиг.11 и 12.

Биологическая активность молекул-вариантов антагонистов *in vitro*

Биологическую активность каждой химерной молекулы *in vitro* исследовали с применением анализа с GH-специфичным люциферазным репортером. По существу, клеточную линию, имеющую происхождение от человека, стабильно трансфицировали человеческим рецептором GH и затем транзитивно трансфицировали люциферазным сигнальным репортером. Этим анализом выявлены физиологические уровни GH, см. Фиг.14.

Очистка молекул-антагонистов

Клеточные линии CHO Flp-In, экспрессирующие как 1B8v2, так и 1B9v2 в виде секретируемого продукта, выращивали в свободных от белка средах. Перед аффинной очисткой среды собирали, концентрировали и осветляли. Для очистки

готовили 20 мл активированной N-гидроксисукцинимидом (NHS) смолы Sepharose 4 Fast Flow, связанной с моноклональным антителом 5E1 к человеческому GH (hGH). Обычно образец сред концентрировали в десять раз и разводили в соотношении 1:1 со связывающим буфером (25 мМ трис-HCl/150 мМ NaCl, pH 7,4) перед очисткой.

Материал вносили на колонку со скоростью потока 2 мл/мин. После промывки связанный белок элюировали при скорости потока 1 мл/мин 200 мМ глицином, pH 2,7, с последующей нейтрализацией 1 М трис-HCl, pH 9,0. Образцы анализировали посредством SDS-PAGE (см. Фиг.15а и 15б). На Фиг.17а и 17б показано образование димеров IB9 по сравнению с химерными молекулами нативного гормона роста.

Фармакокинетические исследования IB8

6 нормальным здоровым крысам однократной инъекцией вводили 1 нмоль (75 мкг) белка либо подкожно (SC, Фиг.16а), либо внутривенно (IV, Фиг.16б).

Контрольным крысам вводили только наполнитель. Образцы брали с временными интервалами на протяжении 10-дневного периода и анализировали на присутствие IB8 с применением твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на GH собственной разработки.

Таблица 1а

	Концентрация белка (мкг/мл)	Объем (мл)	Общий белок (мг)
Внесение IB8v2	293	106	31,1
Несвязанный	227	120	27,2
Промывка	-	120	-
Элюирование 1	-	5	-
Элюирование 2	60,7	5	0,3
Элюирование 3	63,6	5	0,32
Элюирование 4	84,7	5	0,42
Элюирование 5	18,5	5	0,09
Элюирование 6	10,0	5	0,05
30 кДа F/T	8,6	450	3,9

Таблица 1б

	Концентрация белка (мкг/мл)	Объем (мл)	Общий белок (мг)
Внесение IB9v2	311	110	34,2
Несвязанный	246	125	30,8
Промывка	-	150	-
Элюирование 1	9,4	5	-
Элюирование 2	32,4	5	0,16
Элюирование 3	129	5	0,65
Элюирование 4	80,1	5	0,4
Элюирование 5	37,1	5	0,19
Элюирование 6	9,4	5	0,05
30 кДа F/T	9,4	450	

Формула изобретения

1. Молекула нуклеиновой кислоты, состоящая из последовательности нуклеиновой кислоты, выбранной из:

1) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 22, или

2) последовательности нуклеиновой кислоты, как представлено в SEQ ID NO: 23, отличающаяся тем, что указанная молекула нуклеиновой кислоты кодирует полипептид, который имеет антагонистическую активность в отношении рецептора

гормона роста.

2. Полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, выбранной из: аминокислотной последовательности, как представлено в SEQ ID NO: 24, или аминокислотной последовательности, как представлено в SEQ ID NO: 32; где указанный полипептид имеет антагонистическую активность в отношении рецептора гормона роста.

3. Применение полипептида по п.2 в лечении избытка гормона роста.

4. Применение по п.3, где указанный полипептид вводят с недельными интервалами.

5. Применение по п.3, где указанный полипептид вводят с двухнедельными интервалами.

6. Применение по п.3, где указанный полипептид вводят с месячными интервалами.

7. Применение по п.3, где избыток гормона роста представляет собой гигантизм или акромегалию.

8. Гомодимер, состоящий из двух полипептидов, состоящих из SEQ ID NO: 24 или SEQ ID NO: 32, где указанный гомодимер имеет антагонистическую активность в отношении рецептора гормона роста.

9. Применение гомодимера по п.8 в лечении избытка гормона роста.

10. Применение по п.9, где избыток гормона роста представляет собой гигантизм или акромегалию.

11. Фармацевтическая композиция для лечения избытка гормона роста, содержащая полипептид по п.2, включающая эксципиент или носитель.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Астерион Лимитед

<120> Полипептиды модифицированного гормона роста

<130> 0870P/WO

<140>

<141>

<160> 32

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 1452

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> слитый белок гормона роста

<400> 1

atggctacag gctcccggac gtcctgctc ctggcttttg gcctgctctg cctgccctgg	60
cttcaagagg gcagtgcctt cccaaccatt cccttatcca ggcttttttga caacgctatg	120
ctccgcgccc atcgtctgca ccagctggcc tttagacacct accaggagtt tgaagaagcc	180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc ccagacctc cctctgtttc	240
tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaaacac aacagaaatc caacctagag	300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg	360
agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta	420
aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagcccccg	480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac	540
gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcagga aggacatgga caaggctcag	600
acattcctgc gcatcgtgca gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cggcgggccgc	660
ggtggcggag gtagtggtgg cggaggtagc ggtggcggag gttctggtgg cggaggttcc	720
gaattctttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg	780
caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc	840
cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca	900
aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga aactcaaga atggactcaa	960
gaatggaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta ctttaattca	1020
tcgtttacct ccactctgat accttattgt atcaagctaa ctagcaatgg tggtagctg	1080

gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgccctcaac	1140
tggacttttac tgaacgtcag tttaactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa	1200
gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatgggtc tggagtatga acttcaatac	1260
aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca	1320
gtgtactcat tgaaagtgga taaggaatat gaagtacgcg tgagatccaa acaacgaaac	1380
tctggaaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa cacttcctca gatgagccaa	1440
aagcttttcg aa	1452

<210> 2
 <211> 1374
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> слитый белок гормона роста

<400> 2	
ttcccaacca ttcccttatt caggcttttt gacaacgcta tgctccgcgc ccatcgctctg	60
caccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag	120
aagtattcat tcctgcagaa cccccagacc tcctctgttt tctcagagtc tattccgaca	180
ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg	240
ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc	300
ctgggtgtacg ggcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc	360
atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag	420
cagacctaca gcaagttcga cacaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac	480
gggctgctct actgcttcag gaaggacatg gacaaggctg agacattcct gcgcacgtg	540
cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcggcggcc gcggtggcgg aggtagtgg	600
ggcggaggta gcggtggcgg aggttctggt ggcggagggt ccgaattcct ttctggaagt	660
gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc	720
ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag	780
actttttcat gccactggac agatgaggtt catcatggta caaagaacct aggaccata	840
cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgccct	900
gattatgttt ctgctgggga aaacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg	960
ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct	1020
gttgatgaaa tagtgcaacc agatccacc attgccctca actggacttt actgaacgtc	1080

agtttaactg ggattcatgc agatatccaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat 1140
 attcagaaag gatggatggg tctggagtat gaacttcaat acaaagaagt aaatgaaact 1200
 aaatggaaaa tgatggaccc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg 1260
 gataaggaat atgaagtacg cgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag 1320
 ttcagtgagg tgctctatgt aacacttcct cagatgagcc aaaagctttt cgaa 1374

<210> 3
 <211> 458
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная

<220>
 <223> слитый белок гормона роста

<400> 3

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
 1 5 10 15

Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
 20 25 30

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
 35 40 45

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
 50 55 60

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
 65 70 75 80

Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
 85 90 95

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

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
 115 120 125

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
 130 135 140

Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
 145 150 155 160

RU 2 471 808 C2

Gly	Leu	Leu	Tyr	Cys	Phe	Arg	Lys	Asp	Met	Asp	Lys	Val	Glu	Thr	Phe	165	170	175	
Leu	Arg	Ile	Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe	Gly	180	185	190	
Gly	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	195	200	205	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Phe	Phe	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Thr	Ala	210	215	220	
Ala	Ile	Leu	Ser	Arg	Ala	Pro	Trp	Ser	Leu	Gln	Ser	Val	Asn	Pro	Gly	225	230	235	240
Leu	Lys	Thr	Asn	Ser	Ser	Lys	Glu	Pro	Lys	Phe	Thr	Lys	Cys	Arg	Ser	245	250	255	
Pro	Glu	Arg	Glu	Thr	Phe	Ser	Cys	His	Trp	Thr	Asp	Glu	Val	His	His	260	265	270	
Gly	Thr	Lys	Asn	Leu	Gly	Pro	Ile	Gln	Leu	Phe	Tyr	Thr	Arg	Arg	Asn	275	280	285	
Thr	Gln	Glu	Trp	Thr	Gln	Glu	Trp	Lys	Glu	Cys	Pro	Asp	Tyr	Val	Ser	290	295	300	
Ala	Gly	Glu	Asn	Ser	Cys	Tyr	Phe	Asn	Ser	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Trp	305	310	315	320
Ile	Pro	Tyr	Cys	Ile	Lys	Leu	Thr	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Val	Asp	Glu	325	330	335	
Lys	Cys	Phe	Ser	Val	Asp	Glu	Ile	Val	Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Ile	Ala	340	345	350	
Leu	Asn	Trp	Thr	Leu	Leu	Asn	Val	Ser	Leu	Thr	Gly	Ile	His	Ala	Asp	355	360	365	
Ile	Gln	Val	Arg	Trp	Glu	Ala	Pro	Arg	Asn	Ala	Asp	Ile	Gln	Lys	Gly	370	375	380	
Trp	Met	Val	Leu	Glu	Tyr	Glu	Leu	Gln	Tyr	Lys	Glu	Val	Asn	Glu	Thr	385	390	395	400

RU 2 471 808 C2

Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
405 410 415

Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
420 425 430

Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
435 440 445

Leu Pro Gln Met Ser Gln Lys Leu Phe Glu
450 455

<210> 4

<211> 1440

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> слитый белок гормона роста

<400> 4

atggctacag gctcccggac gtccctgctc ctggcttttg gctgctctg cctgccctgg	60
cttcaagagg gcagtgcctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg	120
ctccgcgccc atcgtctgca ccagctggcc tttgacacct accaggagtt tgaagaagcc	180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc ccagacctc cctctgtttc	240
tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaacac aacagaaatc caacctagag	300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg	360
agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta	420
aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagcccccg	480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac	540
gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcagga aggacatgga caaggctcag	600
acattcctgc gcatcgtgca gtgccgtctt gtggagggca gctgtggctt cggcggccgc	660
ggtggcggag gtagtggtgg cggaggtagc ggtggcggag gttctggtgg cggaggttcc	720
gaattctttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg	780
caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc	840
cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca	900
aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga aactcaaga atggactcaa	960
gaatggaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta ctttaattca	1020

tcgtttacct ccattctggat accttattgt atcaagctaa ctacgaatgg tggtagagt	1080
gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgccctcaac	1140
tggactttac tgaacgtcag ttttaactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa	1200
gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatgggtc tggagtatga acttcaatac	1260
aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca	1320
gtgtactcat tgaaagtgga taaggaatat gaagtgcgtg tgagatccaa acaacgaaac	1380
tctggaaatt atggcgagtt cagtgaagtg ctctatgtaa cacttcctca gatgagccaa	1440

<210> 5

<211> 1362

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> слитый белок гормона роста

<400> 5

ttcccaacca ttcccttatac caggcttttt gacaacgcta tgctccgcgc ccacgtctg	60
caccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag	120
aagtattcat tcctgcagaa cccccagacc tccctctgtt tctcagagtc tattccgaca	180
ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg	240
ctgctcatcc agtcgtgggt ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc	300
ctgggtgtacg gcgcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc	360
atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag	420
cagacctaca gcaagttcga cacaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac	480
gggctgctct actgcttcag gaaggacatg gacaaggctg agacattcct gcgcacgtg	540
cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcggcggcc gcggtggcgg aggtagtgg	600
ggcggaggta gcggtggcgg aggttcttgt ggcgagggtt ccgaattctt ttctggaagt	660
gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc	720
ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag	780
actttttcat gccactggac agatgagggt catcatggta caaagaacct aggaccata	840
cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgccct	900
gattatgttt ctgctgggga aaacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg	960
ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct	1020
gttgatgaaa tagtgcaacc agatccacc attgcctca actggacttt actgaacgtc	1080

agtttaactg ggattcatgc agatatccaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat 1140
 attcagaaag gatggatggg tctggagtat gaacttcaat acaaagaagt aaatgaaact 1200
 aaatggaaaa tgatggaccc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg 1260
 gataaggaat atgaagtgcg tgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag 1320
 ttcagtgagg tgctctatgt aacacttcct cagatgagcc aa 1362

<210> 6
 <211> 454
 <212> ПРГ
 <213> Искусственная

<220>
 <223> слитый белок гормона роста

<400> 6

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
 1 5 10 15

Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
 20 25 30

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
 35 40 45

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
 50 55 60

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
 65 70 75 80

Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
 85 90 95

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

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
 115 120 125

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
 130 135 140

Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
 145 150 155 160

RU 2 471 808 C2

Gly	Leu	Leu	Tyr	Cys	Phe	Arg	Lys	Asp	Met	Asp	Lys	Val	Glu	Thr	Phe	165	170	175	
Leu	Arg	Ile	Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe	Gly	180	185	190	
Gly	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	195	200	205	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Phe	Phe	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Thr	Ala	210	215	220	
Ala	Ile	Leu	Ser	Arg	Ala	Pro	Trp	Ser	Leu	Gln	Ser	Val	Asn	Pro	Gly	225	230	235	240
Leu	Lys	Thr	Asn	Ser	Ser	Lys	Glu	Pro	Lys	Phe	Thr	Lys	Cys	Arg	Ser	245	250	255	
Pro	Glu	Arg	Glu	Thr	Phe	Ser	Cys	His	Trp	Thr	Asp	Glu	Val	His	His	260	265	270	
Gly	Thr	Lys	Asn	Leu	Gly	Pro	Ile	Gln	Leu	Phe	Tyr	Thr	Arg	Arg	Asn	275	280	285	
Thr	Gln	Glu	Trp	Thr	Gln	Glu	Trp	Lys	Glu	Cys	Pro	Asp	Tyr	Val	Ser	290	295	300	
Ala	Gly	Glu	Asn	Ser	Cys	Tyr	Phe	Asn	Ser	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Trp	305	310	315	320
Ile	Pro	Tyr	Cys	Ile	Lys	Leu	Thr	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Val	Asp	Glu	325	330	335	
Lys	Cys	Phe	Ser	Val	Asp	Glu	Ile	Val	Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Ile	Ala	340	345	350	
Leu	Asn	Trp	Thr	Leu	Leu	Asn	Val	Ser	Leu	Thr	Gly	Ile	His	Ala	Asp	355	360	365	
Ile	Gln	Val	Arg	Trp	Glu	Ala	Pro	Arg	Asn	Ala	Asp	Ile	Gln	Lys	Gly	370	375	380	
Trp	Met	Val	Leu	Glu	Tyr	Glu	Leu	Gln	Tyr	Lys	Glu	Val	Asn	Glu	Thr	385	390	395	400

Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
405 410 415

Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
420 425 430

Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
435 440 445

Leu Pro Gln Met Ser Gln
450

<210> 7
<211> 1440
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 7
atggctacag gctcccgagac gtccctgctc ctggcttttg gctgctctg cctgccctgg 60
cttcaagagg gcagtgcctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg 120
ctccgcgccc atcgtctgca ccagctggcc tttgacacct accaggagtt tgaagaagcc 180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc ccagacctc cctctgtttc 240
tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaacac aacagaaatc caacctagag 300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg 360
agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta 420
aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagcccccg 480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac 540
gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcagga aggacatgga caaggctcag 600
acattcctgc gcatcgtgca gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cgggtggcgga 660
ggtagtggtg gcggaggtag cgggtggcgga ggttctggtg gcggagggtc cgggtggcgga 720
ggtagttttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg 780
caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc 840
cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca 900
aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga aactcaaga atggactcaa 960
gaatggaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta ctttaattca 1020

tcgtttacct ccatctggat accttattgt atcaagctaa ctagcaatgg tggtagctg	1080
gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgccctcaac	1140
tggactttac tgaacgtcag tttaactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa	1200
gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatgggtc tggagtatga acttcaatac	1260
aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca	1320
gtgtactcat tgaaagtgga taaggaatat gaagtgcgtg tgagatccaa acaacgaaac	1380
tctggaaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa cacttctca gatgagccaa	1440

<210> 8
 <211> 1362
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> слитый белок гормона роста

<400> 8 ttcccaacca ttcccttata caggcttttt gacaacgcta tgctccgcgc ccatcgtctg	60
caccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag	120
aagtattcat tcctgcagaa cccccagacc tccctctgtt tctcagagtc tattccgaca	180
ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg	240
ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccggt cagttctctca ggagtgtctt cgccaacagc	300
ctgggtgtacg gcgcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc	360
atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag	420
cagacctaca gcaagttcga cacaaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac	480
gggctgctct actgcttcag gaaggacatg gacaaggctc agacattcct gcgcacgtg	540
cagtgcgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcgggtggcg gaggtagtgg tggcggaggt	600
agcgggtggcg gaggttcttg tggcggaggt tccgggtggcg gaggtagttt ttctggaagt	660
gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc	720
ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag	780
actttttcat gccactggac agatgaggtt catcatggta caaagaacct aggaccata	840
cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgccct	900
gattatgttt ctgctgggga aaacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg	960
ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct	1020
gttgatgaaa tagtgcaacc agatccaccc attgcctca actggacttt actgaacgtc	1080

agtttaactg ggattcatgc agatatccaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat 1140
 attcagaaag gatggatggg tctggagtat gaacttcaat acaaagaagt aaatgaaact 1200
 aaatggaaaa tgatggaccc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg 1260
 gataaggaat atgaagtgcg tgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag 1320
 ttcagtgagg tgctctatgt aacacttcct cagatgagcc aa 1362

<210> 9

<211> 454

<212> ПРТ

<213> Искусственная

<220>

<223> слитый белок гормона роста

<400> 9

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
 1 5 10 15

Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
 20 25 30

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
 35 40 45

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
 50 55 60

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
 65 70 75 80

Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
 85 90 95

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

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
 115 120 125

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
 130 135 140

Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
 145 150 155 160

RU 2 471 808 C2

Gly	Leu	Leu	Tyr	Cys	Phe	Arg	Lys	Asp	Met	Asp	Lys	Val	Glu	Thr	Phe	165	170	175	
Leu	Arg	Ile	Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe	Gly	180	185	190	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	195	200	205	
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Thr	Ala	210	215	220	
Ala	Ile	Leu	Ser	Arg	Ala	Pro	Trp	Ser	Leu	Gln	Ser	Val	Asn	Pro	Gly	225	230	235	240
Leu	Lys	Thr	Asn	Ser	Ser	Lys	Glu	Pro	Lys	Phe	Thr	Lys	Cys	Arg	Ser	245	250	255	
Pro	Glu	Arg	Glu	Thr	Phe	Ser	Cys	His	Trp	Thr	Asp	Glu	Val	His	His	260	265	270	
Gly	Thr	Lys	Asn	Leu	Gly	Pro	Ile	Gln	Leu	Phe	Tyr	Thr	Arg	Arg	Asn	275	280	285	
Thr	Gln	Glu	Trp	Thr	Gln	Glu	Trp	Lys	Glu	Cys	Pro	Asp	Tyr	Val	Ser	290	295	300	
Ala	Gly	Glu	Asn	Ser	Cys	Tyr	Phe	Asn	Ser	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Trp	305	310	315	320
Ile	Pro	Tyr	Cys	Ile	Lys	Leu	Thr	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Val	Asp	Glu	325	330	335	
Lys	Cys	Phe	Ser	Val	Asp	Glu	Ile	Val	Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Ile	Ala	340	345	350	
Leu	Asn	Trp	Thr	Leu	Leu	Asn	Val	Ser	Leu	Thr	Gly	Ile	His	Ala	Asp	355	360	365	
Ile	Gln	Val	Arg	Trp	Glu	Ala	Pro	Arg	Asn	Ala	Asp	Ile	Gln	Lys	Gly	370	375	380	
Trp	Met	Val	Leu	Glu	Tyr	Glu	Leu	Gln	Tyr	Lys	Glu	Val	Asn	Glu	Thr	385	390	395	400

Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
405 410 415

Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
420 425 430

Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
435 440 445

Leu Pro Gln Met Ser Gln
450

<210> 10

<211> 1365

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> слитый белок гормона роста

<400> 10

atggctacag gctcccggac gtcctgctc ctggcttttg gctgctctg cctgccctgg	60
cttcaagagg gcagtgcctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg	120
ctccgcgccc atcgtctgca ccagctggcc tttgacacct accaggagtt tgaagaagcc	180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc ccagacctc cctctgtttc	240
tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaacac aacagaaatc caacctagag	300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg	360
agtgctcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta	420
aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagcccccg	480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac	540
gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcagga aggacatgga caaggctcag	600
acattcctgc gcatcgtgca gtgccgtct gtggagggca gctgtggctt cttttctgga	660
agtgaggcca cagcagctat ccttagcaga gcacctgga gtctgcaaag tgttaatcca	720
ggcctaaaga caaattcttc taaggagcct aaattcacca agtgccgttc acctgagcga	780
gagacttttt catgccactg gacagatgag gttcatcatg gtacaaagaa cctaggaccc	840
atacagctgt tctataccag aaggaacact caagaatgga ctcaagaatg gaaagaatgc	900
cctgattatg tttctgctgg ggaaaacagc tgttacttta attcatcggt tacctccatc	960
tggatacctt attgtatcaa gctaactagc aatgggtggta cagtggatga aaagtgtttc	1020

tctgttgatg aaatagtgca accagatcca cccattgccc tcaactggac tttactgaac 1080
 gtcagtttaa ctgggattca tgcagatata caagtgagat ggggaagcacc acgcaatgca 1140
 gatattcaga aaggatggat gggttctggag tatgaacttc aatacaaaga agtaaatagaa 1200
 actaaatgga aaatgatgga ccctatatattg acaacatcag ttccagtgtgta ctcatatgaaa 1260
 gtggataagg aatatgaagt gcgtgtgaga tccaaacaac gaaactctgg aaattatggc 1320
 gagttcagtg aggtgctcta tgtaacactt cctcagatga gccaa 1365

<210> 11
 <211> 1287
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> слитый белок гормона роста

<400> 11
 ttcccaacca ttcccttata caggcttttt gacaacgcta tgctccgcgc ccacgtcttg 60
 caccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag 120
 aagtattcat tcttgcagaa cccccagacc tccctctgtt tctcagagtc tattccgaca 180
 ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg 240
 ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc 300
 ctggtgtacg gcgcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc 360
 atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag 420
 cagacctaca gcaagttcga cacaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac 480
 gggctgctct actgcttcag gaaggacatg gacaaggctg agacattcct ggcacatctg 540
 cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcttttctg gaagtgaggc cacagcagct 600
 atccttagca gagcacctg gagtctgcaa agtggttaac caggcctaaa gacaaattct 660
 tctaaggagc ctaaattcac caagtgccgt tcacctgagc gagagacttt ttcattgccac 720
 tggacagatg aggttcatca tggtacaaag aacctaggac ccatacagct gttctatacc 780
 agaaggaaca ctcaagaatg gactcaagaa tggaaagaat gccctgatta tgtttctgct 840
 ggggaaaaca gctgttactt taattcatcg ttacctcca tctggatacc ttattgtatc 900
 aagctaacta gcaatgggtg tacagtggat gaaaagtgtt tctctgttga tgaaatagtg 960
 caaccagatc caccattgc cctcaactgg actttactga acgtcagttt aactgggatt 1020
 catgcagata tccaagtga atgggaagca ccacgcaatg cagatattca gaaaggatgg 1080
 atggttctgg agtatgaact tcaatacaaa gaagtaaatg aaactaaatg gaaatgatg 1140

gaccctatat tgacaacatc agttccagtg tactcattga aagtggataa ggaatatgaa 1200
gtgcgtgtga gatccaaaca acgaaactct ggaaattatg gcgagttcag tgaggtgctc 1260
tatgtaacac ttcctcagat gagccaa 1287

<210> 12
<211> 429
<212> ПРТ
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 12

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
1 5 10 15

Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
20 25 30

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
35 40 45

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
50 55 60

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
65 70 75 80

Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
85 90 95

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

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
115 120 125

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
130 135 140

Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
145 150 155 160

Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe
165 170 175

RU 2 471 808 C2

Leu	Arg	Ile	Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe	Phe	180	185	190
Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ile	Leu	Ser	Arg	Ala	Pro	Trp	Ser	195	200	205
Leu	Gln	Ser	Val	Asn	Pro	Gly	Leu	Lys	Thr	Asn	Ser	Ser	Lys	Glu	Pro	210	215	220
Lys	Phe	Thr	Lys	Cys	Arg	Ser	Pro	Glu	Arg	Glu	Thr	Phe	Ser	Cys	His	225	230	235
Trp	Thr	Asp	Glu	Val	His	His	Gly	Thr	Lys	Asn	Leu	Gly	Pro	Ile	Gln	245	250	255
Leu	Phe	Tyr	Thr	Arg	Arg	Asn	Thr	Gln	Glu	Trp	Thr	Gln	Glu	Trp	Lys	260	265	270
Glu	Cys	Pro	Asp	Tyr	Val	Ser	Ala	Gly	Glu	Asn	Ser	Cys	Tyr	Phe	Asn	275	280	285
Ser	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Trp	Ile	Pro	Tyr	Cys	Ile	Lys	Leu	Thr	Ser	290	295	300
Asn	Gly	Gly	Thr	Val	Asp	Glu	Lys	Cys	Phe	Ser	Val	Asp	Glu	Ile	Val	305	310	315
Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Ile	Ala	Leu	Asn	Trp	Thr	Leu	Leu	Asn	Val	Ser	325	330	335
Leu	Thr	Gly	Ile	His	Ala	Asp	Ile	Gln	Val	Arg	Trp	Glu	Ala	Pro	Arg	340	345	350
Asn	Ala	Asp	Ile	Gln	Lys	Gly	Trp	Met	Val	Leu	Glu	Tyr	Glu	Leu	Gln	355	360	365
Tyr	Lys	Glu	Val	Asn	Glu	Thr	Lys	Trp	Lys	Met	Met	Asp	Pro	Ile	Leu	370	375	380
Thr	Thr	Ser	Val	Pro	Val	Tyr	Ser	Leu	Lys	Val	Asp	Lys	Glu	Tyr	Glu	385	390	395
Val	Arg	Val	Arg	Ser	Lys	Gln	Arg	Asn	Ser	Gly	Asn	Tyr	Gly	Glu	Phe	405	410	415

Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
420 425

<210> 13
<211> 1452
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 13
atggctacag gctcccggac gtccttgctc ctggcttttg gcctgctctg cctgccttg 60
cttcaagagg gcagtgctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg 120
ctccgcgccg accgtctgaa ccagctggcc ttgacacct accaggagtt tgaagaagcc 180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc ccagacctc cctctgtttc 240
tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaacac aacagaaatc caacctagag 300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgctga gttcctcagg 360
agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctcta 420
aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagcccccg 480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac 540
gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcaacg ccgacatgtc aaggggtctc 600
acattcctgc gcacagtga gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cggcgccgc 660
gggtggcgag gtagtgggtg cggaggtagc ggtggcgag gttctgggtg cggaggttcc 720
gaattctttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg 780
caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc 840
cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca 900
aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga aactcaaga atggactcaa 960
gaatggaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta ctttaattca 1020
tcgtttacct ccatctggat acctatttgt atcaagctaa ctagcaatgg tggtagctg 1080
gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgcctcaac 1140
tggaactttac tgaacgtcag ttttaactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa 1200
gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatgggtc tggagtatga acttcaatac 1260
aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca 1320
gtgtactcat tgaaagtgga taaggaatat gaagtacgcg tgagatccaa acaacgaaac 1380

tctggaaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa cacttctca gatgagccaa 1440
aagcttttcg aa 1452

<210> 14
<211> 1374
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 14
ttcccaacca ttcccttata caggcttttt gacaacgcta tgctccgcgc cgaccgtctg 60
aaccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag 120
aagtattcat tcctgcagaa ccccagacc tccctctggt tctcagagtc tattccgaca 180
ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg 240
ctgctcatcc agtcgtgggt ggagcccgtg cagttctca ggagtgtctt cgccaacagc 300
ctggtgtacg gcgcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc 360
atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag 420
cagacctaca gcaagttcga cacaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac 480
gggctgctct actgcttcaa cgccgacatg tcaagggtct caacattcct gcgcacagtg 540
cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcggcgggc gcggtggcgg aggtagtggg 600
ggcggaggta gcggtggcgg aggttctggt ggcggagggt ccgaattctt ttctggaagt 660
gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc 720
ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag 780
actttttcat gccactggac agatgaggtt catcatggta caaagaacct aggaccata 840
cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgccct 900
gattatgttt ctgctgggga aaacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg 960
ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct 1020
gttgatgaaa tagtgcaacc agatccacc attgccctca actggacttt actgaacgtc 1080
agtttaactg ggattcatgc agatatccaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat 1140
attcagaaag gatggatggg tctggagtat gaacttcaat acaaagaagt aaatgaaact 1200
aaatggaaaa tgatggacc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg 1260
gataaggaat atgaagtacg cgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag 1320
ttcagtgagg tgctctatgt aacacttct cagatgagcc aaaagctttt cgaa 1374

<210> 15
 <211> 458
 <212> ПРТ
 <213> Искусственная

<220>
 <223> слитый белок гормона роста

<400> 15

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
 1 5 10 15

Ala Asp Arg Leu Asn Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
 20 25 30

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
 35 40 45

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
 50 55 60

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
 65 70 75 80

Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
 85 90 95

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

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
 115 120 125

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
 130 135 140

Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
 145 150 155 160

Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe
 165 170 175

Leu Arg Thr Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly
 180 185 190

Gly Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
195 200 205

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala
210 215 220

Ala Ile Leu Ser Arg Ala Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly
225 230 235 240

Leu Lys Thr Asn Ser Ser Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser
245 250 255

Pro Glu Arg Glu Thr Phe Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His
260 265 270

Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn
275 280 285

Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser
290 295 300

Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp
305 310 315 320

Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu
325 330 335

Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala
340 345 350

Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp
355 360 365

Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly
370 375 380

Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr
385 390 395 400

Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
405 410 415

Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
420 425 430

Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
435 440 445

Leu Pro Gln Met Ser Gln Lys Leu Phe Glu
450 455

<210> 16
<211> 1440
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 16
atggctacag gctcccggac gtccctgctc ctggcttttg gcctgctctg cctgccctgg 60
cttcaagagg gcagtgccctt cccaaccatt cccttatcca ggcttttttga caacgctatg 120
ctccgcgccg accgtctgaa ccagctggcc ttgacacct accaggagtt tgaagaagcc 180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcatto ctgcagaacc ccagacctc cctctgtttc 240
tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaacac aacagaaatc caacctagag 300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg 360
agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctcta 420
aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagccccgg 480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac 540
gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcaacg ccgacatgtc aagggtctca 600
acattcctgc gcacagtgc gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cggcggccgc 660
gggtggcggag gtagtgggtgg cggaggtagc ggtggcggag gttctgggtg cggaggttcc 720
gaattctttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg 780
caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc 840
cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca 900
aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga acactcaaga atggactcaa 960
gaatggaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta ctttaattca 1020
tcgtttacct ccatctggat acctattgt atcaagctaa ctagcaatgg tggtagctg 1080
gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgccctcaac 1140
tggactttac tgaacgtcag ttttaactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa 1200
gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatggttc tggagtatga acttcaatac 1260

aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca 1320
gtgtactcat tgaaagtgga taaggaatat gaagtgcgtg tgagatccaa acaacgaaac 1380
tctggaaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa cacttcctca gatgagccaa 1440

<210> 17
<211> 1362
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 17
ttcccaacca ttcccttatc caggcttttt gacaacgcta tgctccgcgc cgaccgtctg 60
aaccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag 120
aagtattcat tcctgcagaa cccccagacc tccctctgtt tctcagagtc tattccgaca 180
ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg 240
ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc 300
ctggtgtacg gcgcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc 360
atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag 420
cagacctaca gcaagttcga cacaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac 480
gggctgctct actgcttcaa cgccgacatg tcaagggctc caacattcct gcgcacagtg 540
cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcggcgggc gcggtggcgg aggtagtgg 600
ggcggaggta gcggtggcgg aggttctggg ggcggagggt ccgaattctt ttctggaagt 660
gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc 720
ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag 780
actttttcat gccactggac agatgaggtt catcatggta caaagaacct aggaccata 840
cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgccct 900
gattatgttt ctgctgggga aaacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg 960
ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct 1020
gttgatgaaa tagtgcaacc agatccacc attgcctca actggacttt actgaacgtc 1080
agtttaactg ggattcatgc agatatccaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat 1140
attcagaaaag gatggatggg tctggagtat gaacttcaat acaaagaagt aaatgaaact 1200
aaatggaaaa tgatggacce tatattgaca acatcagttc cagtggtactc attgaaagtg 1260
gataaggaat atgaagtgcg tgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag 1320

ttcagtgagg tgctctatgt aacacttcct cagatgagcc aa

1362

<210> 18

<211> 454

<212> ПРТ

<213> Искусственная

<220>

<223> слитый белок гормона роста

<400> 18

Phe	Pro	Thr	Ile	Pro	Leu	Ser	Arg	Leu	Phe	Asp	Asn	Ala	Met	Leu	Arg
1				5					10					15	

Ala	Asp	Arg	Leu	Asn	Gln	Leu	Ala	Phe	Asp	Thr	Tyr	Gln	Glu	Phe	Glu
			20					25					30		

Glu	Ala	Tyr	Ile	Pro	Lys	Glu	Gln	Lys	Tyr	Ser	Phe	Leu	Gln	Asn	Pro
		35					40						45		

Gln	Thr	Ser	Leu	Cys	Phe	Ser	Glu	Ser	Ile	Pro	Thr	Pro	Ser	Asn	Arg
	50					55					60				

Glu	Glu	Thr	Gln	Gln	Lys	Ser	Asn	Leu	Glu	Leu	Leu	Arg	Ile	Ser	Leu
65					70					75					80

Leu	Leu	Ile	Gln	Ser	Trp	Leu	Glu	Pro	Val	Gln	Phe	Leu	Arg	Ser	Val
				85					90					95	

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

Leu	Leu	Lys	Asp	Leu	Glu	Glu	Arg	Ile	Gln	Thr	Leu	Met	Gly	Arg	Leu
		115					120					125			

Glu	Asp	Gly	Ser	Pro	Arg	Thr	Gly	Gln	Ile	Phe	Lys	Gln	Thr	Tyr	Ser
	130					135					140				

Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ser	His	Asn	Asp	Asp	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Tyr
145					150					155					160

Gly	Leu	Leu	Tyr	Cys	Phe	Asn	Ala	Asp	Met	Ser	Arg	Val	Ser	Thr	Phe
				165					170					175	

Leu	Arg	Thr	Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe	Gly
			180					185					190		

Gly Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
195 200 205

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala
210 215 220

Ala Ile Leu Ser Arg Ala Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly
225 230 235 240

Leu Lys Thr Asn Ser Ser Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser
245 250 255

Pro Glu Arg Glu Thr Phe Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His
260 265 270

Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn
275 280 285

Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser
290 295 300

Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp
305 310 315 320

Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu
325 330 335

Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala
340 345 350

Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp
355 360 365

Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly
370 375 380

Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr
385 390 395 400

Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
405 410 415

Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
420 425 430

Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
435 440 445

Leu Pro Gln Met Ser Gln
450

<210> 19
<211> 1440
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 19
atggctacag gctcccggaс gtccctgctc ctggcttttg gcctgctctg cctgccctgg 60
cttcaagagg gcagtgcctt cccaaccatt cccttatcca ggcttttttga caacgctatg 120
ctccgcgccg accgtctgaa ccagctggcc tttgacacct accaggagtt tgaagaagcc 180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcatto ctgcagaacc ccagacctc cctctgtttc 240
tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaacac aacagaaatc caacctagag 300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg 360
agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctcta 420
aaggacctag aggaacgcat ccaaacgtg atggggaggc tggaagatgg cagcccccg 480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac 540
gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcaacg ccgacatgtc aagggtctca 600
acattcctgc gcacagtga gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cgggtggcgga 660
ggtagtggtg gcggaggtag cgggtggcgga ggttctggtg gcggagggtc cgggtggcgga 720
ggtagttttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg 780
caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc 840
cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca 900
aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga aactcaaga atggactcaa 960
gaatggaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta ctttaattca 1020
tcgtttacct ccatctggat acctatttgt atcaagctaa ctagcaatgg tggtagctg 1080
gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgcctcaac 1140
tggactttac tgaacgtcag tttaactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa 1200

gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatgggtc tggagtatga acttcaatac 1260
aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca 1320
gtgtactcat tgaaagtgga taaggaatat gaagtgcgtg tgagatccaa acaacgaaac 1380
tctggaaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa cacttcctca gatgagccaa 1440

<210> 20
<211> 1362
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 20
ttcccaacca ttcccttata caggcttttt gacaacgcta tgctccgcgc cgaccgtctg 60
aaccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag 120
aagtattcat tcctgcagaa ccccagacc tccctctgtt tctcagagtc tattccgaca 180
ccctccaaca gggaggaaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg 240
ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagtctctca ggagtgtctt cgccaacagc 300
ctggtgtacg gcgcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc 360
atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggagccccc ggactgggca gatcttcaag 420
cagacctaca gcaagttcga cacaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac 480
gggctgctct actgcttcaa cgccgacatg tcaagggctc caacattcct gcgcacagtg 540
cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcgggtggcg gaggtagtgg tggcggaggt 600
agcgggtggcg gaggttcttg tggcggaggt tccgggtggcg gaggtagttt ttctggaagt 660
gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc 720
ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag 780
actttttcat gccactggac agatgaggtt catcatggta caaagaacct aggaccata 840
cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgcctt 900
gattatgttt ctgctgggga aaacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg 960
ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct 1020
gttgatgaaa tagtgcaacc agatccaccc attgcctca actggacttt actgaacgtc 1080
agtttaactg ggattcatgc agatatccaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat 1140
attcagaaag gatggatggg tctggagtat gaacttcaat acaaagaagt aaatgaaact 1200
aaatggaaaa tgatggaccc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg 1260

gataaggaat atgaagtgcg tgtgaagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag 1320
ttcagtgagg tgctctatgt aacacttcct cagatgagcc aa 1362

<210> 21
<211> 454
<212> ПРТ
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 21

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
1 5 10 15

Ala Asp Arg Leu Asn Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
20 25 30

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
35 40 45

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
50 55 60

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
65 70 75 80

Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
85 90 95

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

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
115 120 125

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
130 135 140

Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
145 150 155 160

Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe
165 170 175

Leu Arg Thr Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly
 180 185 190
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 195 200 205
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala
 210 215 220
 Ala Ile Leu Ser Arg Ala Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly
 225 230 235 240
 Leu Lys Thr Asn Ser Ser Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser
 245 250 255
 Pro Glu Arg Glu Thr Phe Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His
 260 265 270
 Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn
 275 280 285
 Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser
 290 295 300
 Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp
 305 310 315 320
 Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu
 325 330 335
 Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala
 340 345 350
 Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp
 355 360 365
 Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly
 370 375 380
 Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr
 385 390 395 400
 Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
 405 410 415

Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
420 425 430

Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
435 440 445

Leu Pro Gln Met Ser Gln
450

<210> 22
<211> 1365
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 22
atggctacag gctcccggac gtccctgctc ctggcttttg gcctgctctg cctgccctgg 60
cttcaagagg gcagtgccctt cccaaccatt cccttatcca ggcttttttga caacgctatg 120
ctccgcgccg accgtctgaa ccagctggcc tttagacacct accaggagtt tgaagaagcc 180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc ccagacctc cctctgtttc 240
tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaacac aacagaaatc caacctagag 300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg 360
agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta 420
aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagcccccg 480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac 540
gcaactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcaacg ccgacatgtc aaggggtctca 600
acattcctgc gcacagtgc gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cttttctgga 660
agtgaggcca cagcagctat ccttagcaga gcacctgga gtctgcaaag tgttaatcca 720
ggcctaaaga caaattcttc taaggagcct aaattcacca agtgccgttc acctgagcga 780
gagacttttt catgccactg gacagatgag gttcatcatg gtacaaagaa cctaggaccc 840
atacagctgt tctataccag aaggaacact caagaatgga ctcaagaatg gaaagaatgc 900
cctgattatg tttctgctgg ggaaaacagc tgttacttta attcatcgtt tacctccatc 960
tggatacctt attgtatcaa gctaactagc aatgggtggta cagtggatga aaagtgtttc 1020
tctgttgatg aaatagtgc accagatcca ccattgccc tcaactggac ttactgaac 1080
gtcagtttaa ctgggattca tgcagatatc caagtgagat gggaagcacc acgcaatgca 1140

gatattcaga aaggatggat ggttctggag tatgaacttc aatacaaaga agtaaatgaa	1200
actaaatgga aaatgatgga ccctatatattg acaacatcag ttccagtgtg ctcatatgaaa	1260
gtggataagg aatatgaagt gcgtgtgaga tccaaacaac gaaactctgg aaattatggc	1320
gagttcagtg aggtgctcta tgtaacactt cctcagatga gccaa	1365

<210> 23
 <211> 1287
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> слитый белок гормона роста

<400> 23	
ttcccaacca ttcccttatc caggcttttt gacaacgcta tgctccgcgc cgaccgtctg	60
aaccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag	120
aagtattcat tctgcagaa ccccagacc tccctctgtt tctcagagtc tattccgaca	180
ccctccaaca gggaggaaa acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg	240
ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagttctca ggagtgtctt cgccaacagc	300
ctgggtgtacg gcgcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc	360
atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag	420
cagacctaca gcaagttcga cacaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac	480
gggctgctct actgcttcaa cgccgacatg tcaagggctt caacattcct gcgcacagtg	540
cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcttttctg gaagtgaggc cacagcagct	600
atccttagca gagcacctg gagtctgcaa agtggttaatc caggcctaaa gacaaattct	660
tctaaggagc ctaaattcac caagtgccgt tcacctgagc gagagacttt ttcattgccac	720
tggacagatg aggttcatca tggtaaaaag aacctaggac ccatacagct gttctatacc	780
agaaggaaca ctcaagaatg gactcaagaa tggaaagaat gccctgatta tgtttctgct	840
ggggaaaaca gctgttactt taattcatcg ttacctcca tctggatacc ttattgtatc	900
aagctaacta gcaatggtgg tacagtggat gaaaagtgtt tctctgttga tgaaatagtg	960
caaccagatc caccattgc cctcaactgg actttactga acgtcagttt aactgggatt	1020
catgcagata tccaagtgag atgggaagca ccacgcaatg cagatattca gaaaggatgg	1080
atggttcttg agtatgaact tcaatacaaa gaagtaaag aaactaaatg gaaaatgatg	1140
gacctatat tgacaacatc agttccagtg tactcattga aagtggataa ggaatatgaa	1200

gtgcgtgtga gatccaaaca acgaaactct ggaaattatg gcgagttcag tgaggtgctc 1260

tatgtaacac ttcctcagat gagccaa 1287

<210> 24

<211> 429

<212> ПРТ

<213> Искусственная

<220>

<223> слитый белок гормона роста

<400> 24

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
1 5 10 15

Ala Asp Arg Leu Asn Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
20 25 30

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
35 40 45

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
50 55 60

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
65 70 75 80

Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
85 90 95

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

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
115 120 125

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
130 135 140

Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
145 150 155 160

Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe
165 170 175

RU 2 471 808 C2

Leu	Arg	Thr	Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe	Phe	180	185	190	
Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ile	Leu	Ser	Arg	Ala	Pro	Trp	Ser	195	200	205	
Leu	Gln	Ser	Val	Asn	Pro	Gly	Leu	Lys	Thr	Asn	Ser	Ser	Lys	Glu	Pro	210	215	220	
Lys	Phe	Thr	Lys	Cys	Arg	Ser	Pro	Glu	Arg	Glu	Thr	Phe	Ser	Cys	His	225	230	235	240
Trp	Thr	Asp	Glu	Val	His	His	Gly	Thr	Lys	Asn	Leu	Gly	Pro	Ile	Gln	245	250	255	
Leu	Phe	Tyr	Thr	Arg	Arg	Asn	Thr	Gln	Glu	Trp	Thr	Gln	Glu	Trp	Lys	260	265	270	
Glu	Cys	Pro	Asp	Tyr	Val	Ser	Ala	Gly	Glu	Asn	Ser	Cys	Tyr	Phe	Asn	275	280	285	
Ser	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Trp	Ile	Pro	Tyr	Cys	Ile	Lys	Leu	Thr	Ser	290	295	300	
Asn	Gly	Gly	Thr	Val	Asp	Glu	Lys	Cys	Phe	Ser	Val	Asp	Glu	Ile	Val	305	310	315	320
Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Ile	Ala	Leu	Asn	Trp	Thr	Leu	Leu	Asn	Val	Ser	325	330	335	
Leu	Thr	Gly	Ile	His	Ala	Asp	Ile	Gln	Val	Arg	Trp	Glu	Ala	Pro	Arg	340	345	350	
Asn	Ala	Asp	Ile	Gln	Lys	Gly	Trp	Met	Val	Leu	Glu	Tyr	Glu	Leu	Gln	355	360	365	
Tyr	Lys	Glu	Val	Asn	Glu	Thr	Lys	Trp	Lys	Met	Met	Asp	Pro	Ile	Leu	370	375	380	
Thr	Thr	Ser	Val	Pro	Val	Tyr	Ser	Leu	Lys	Val	Asp	Lys	Glu	Tyr	Glu	385	390	395	400
Val	Arg	Val	Arg	Ser	Lys	Gln	Arg	Asn	Ser	Gly	Asn	Tyr	Gly	Glu	Phe	405	410	415	

Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
420 425

<210> 25
<211> 484
<212> ПРТ
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 25

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln
35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
130 135 140

Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
145 150 155 160

Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
165 170 175

His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe
180 185 190

RU 2 471 808 C2

Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys
195 200 205

Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala Ala Ile Leu Ser Arg Ala
245 250 255

Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser
260 265 270

Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe
275 280 285

Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly
290 295 300

Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln
305 310 315 320

Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys
325 330 335

Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys
340 345 350

Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp
355 360 365

Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu
370 375 380

Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu
385 390 395 400

Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr
405 410 415

Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp
420 425 430

Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys
435 440 445

Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr
450 455 460

Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
465 470 475 480

Lys Leu Phe Glu

<210> 26

<211> 480

<212> ПРТ

<213> Искусственная

<220>

<223> слитый белок гормона роста

<400> 26

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln
35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
130 135 140

RU 2 471 808 C2

Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
145 150 155 160

Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
165 170 175

His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe
180 185 190

Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys
195 200 205

Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala Ala Ile Leu Ser Arg Ala
245 250 255

Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser
260 265 270

Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe
275 280 285

Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly
290 295 300

Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln
305 310 315 320

Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys
325 330 335

Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys
340 345 350

Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp
355 360 365

Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu
370 375 380

RU 2 471 808 C2

Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu
385 390 395 400

Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr
405 410 415

Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp
420 425 430

Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys
435 440 445

Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr
450 455 460

Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
465 470 475 480

<210> 27
<211> 480
<212> ПРТ
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 27

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln
35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
85 90 95

RU 2 471 808 C2

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
130 135 140

Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
145 150 155 160

Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
165 170 175

His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe
180 185 190

Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys
195 200 205

Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
225 230 235 240

Gly Ser Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala Ala Ile Leu Ser Arg Ala
245 250 255

Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser
260 265 270

Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe
275 280 285

Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly
290 295 300

Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln
305 310 315 320

Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys
325 330 335

Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys
340 345 350

Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp
355 360 365

Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu
370 375 380

Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu
385 390 395 400

Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr
405 410 415

Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp
420 425 430

Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys
435 440 445

Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr
450 455 460

Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
465 470 475 480

<210> 28
<211> 455
<212> ПРТ
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 28

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln
35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
50 55 60

RU 2 471 808 C2

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

Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile
305 310 315 320

Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp
325 330 335

Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile
340 345 350

Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala
355 360 365

Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys
370 375 380

Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu
385 390 395 400

Thr Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val
405 410 415

Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys
420 425 430

Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val
435 440 445

Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
450 455

<210> 29
<211> 484
<212> ПРТ
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 29

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
20 25 30

RU 2 471 808 C2

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala Asp Arg Leu Asn Gln
35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
130 135 140

Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
145 150 155 160

Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
165 170 175

His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe
180 185 190

Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe Leu Arg Thr Val Gln Cys
195 200 205

Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala Ala Ile Leu Ser Arg Ala
245 250 255

Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser
260 265 270

RU 2 471 808 C2

Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe
275 280 285

Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly
290 295 300

Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln
305 310 315 320

Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys
325 330 335

Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys
340 345 350

Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp
355 360 365

Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu
370 375 380

Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu
385 390 395 400

Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr
405 410 415

Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp
420 425 430

Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys
435 440 445

Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr
450 455 460

Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
465 470 475 480

Lys Leu Phe Glu

<210> 30
<211> 480
<212> ПРТ

<213> Искусственная

<220>

<223> слитый белок гормона роста

<400> 30

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala Asp Arg Leu Asn Gln
35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
130 135 140

Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
145 150 155 160

Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
165 170 175

His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe
180 185 190

Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe Leu Arg Thr Val Gln Cys
195 200 205

Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly
210 215 220

RU 2 471 808 C2

Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	240
225					230					235						
Glu	Phe	Phe	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ile	Leu	Ser	Arg	Ala	
				245					250					255		
Pro	Trp	Ser	Leu	Gln	Ser	Val	Asn	Pro	Gly	Leu	Lys	Thr	Asn	Ser	Ser	
			260					265					270			
Lys	Glu	Pro	Lys	Phe	Thr	Lys	Cys	Arg	Ser	Pro	Glu	Arg	Glu	Thr	Phe	
	275						280					285				
Ser	Cys	His	Trp	Thr	Asp	Glu	Val	His	His	Gly	Thr	Lys	Asn	Leu	Gly	
	290					295					300					
Pro	Ile	Gln	Leu	Phe	Tyr	Thr	Arg	Arg	Asn	Thr	Gln	Glu	Trp	Thr	Gln	
305					310					315					320	
Glu	Trp	Lys	Glu	Cys	Pro	Asp	Tyr	Val	Ser	Ala	Gly	Glu	Asn	Ser	Cys	
				325					330					335		
Tyr	Phe	Asn	Ser	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Trp	Ile	Pro	Tyr	Cys	Ile	Lys	
			340					345					350			
Leu	Thr	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Val	Asp	Glu	Lys	Cys	Phe	Ser	Val	Asp	
		355					360					365				
Glu	Ile	Val	Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Ile	Ala	Leu	Asn	Trp	Thr	Leu	Leu	
	370					375					380					
Asn	Val	Ser	Leu	Thr	Gly	Ile	His	Ala	Asp	Ile	Gln	Val	Arg	Trp	Glu	
385					390					395					400	
Ala	Pro	Arg	Asn	Ala	Asp	Ile	Gln	Lys	Gly	Trp	Met	Val	Leu	Glu	Tyr	
				405					410					415		
Glu	Leu	Gln	Tyr	Lys	Glu	Val	Asn	Glu	Thr	Lys	Trp	Lys	Met	Met	Asp	
			420					425					430			
Pro	Ile	Leu	Thr	Thr	Ser	Val	Pro	Val	Tyr	Ser	Leu	Lys	Val	Asp	Lys	
	435						440					445				
Glu	Tyr	Glu	Val	Arg	Val	Arg	Ser	Lys	Gln	Arg	Asn	Ser	Gly	Asn	Tyr	
	450					455					460					

Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
465 470 475 480

<210> 31
<211> 480
<212> ПРТ
<213> Искусственная

<220>
<223> слитый белок гормона роста

<400> 31

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala Asp Arg Leu Asn Gln
35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
130 135 140

Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
145 150 155 160

Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
165 170 175

RU 2 471 808 C2

His	Asn	Asp	Asp	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Tyr	Gly	Leu	Leu	Tyr	Cys	Phe	180	185	190
Asn	Ala	Asp	Met	Ser	Arg	Val	Ser	Thr	Phe	Leu	Arg	Thr	Val	Gln	Cys	195	200	205
Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	210	215	220
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	225	230	235
Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ile	Leu	Ser	Arg	Ala	245	250	255
Pro	Trp	Ser	Leu	Gln	Ser	Val	Asn	Pro	Gly	Leu	Lys	Thr	Asn	Ser	Ser	260	265	270
Lys	Glu	Pro	Lys	Phe	Thr	Lys	Cys	Arg	Ser	Pro	Glu	Arg	Glu	Thr	Phe	275	280	285
Ser	Cys	His	Trp	Thr	Asp	Glu	Val	His	His	Gly	Thr	Lys	Asn	Leu	Gly	290	295	300
Pro	Ile	Gln	Leu	Phe	Tyr	Thr	Arg	Arg	Asn	Thr	Gln	Glu	Trp	Thr	Gln	305	310	315
Glu	Trp	Lys	Glu	Cys	Pro	Asp	Tyr	Val	Ser	Ala	Gly	Glu	Asn	Ser	Cys	325	330	335
Tyr	Phe	Asn	Ser	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Trp	Ile	Pro	Tyr	Cys	Ile	Lys	340	345	350
Leu	Thr	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Val	Asp	Glu	Lys	Cys	Phe	Ser	Val	Asp	355	360	365
Glu	Ile	Val	Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Ile	Ala	Leu	Asn	Trp	Thr	Leu	Leu	370	375	380
Asn	Val	Ser	Leu	Thr	Gly	Ile	His	Ala	Asp	Ile	Gln	Val	Arg	Trp	Glu	385	390	395
Ala	Pro	Arg	Asn	Ala	Asp	Ile	Gln	Lys	Gly	Trp	Met	Val	Leu	Glu	Tyr	405	410	415

Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp
420 425 430

Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys
435 440 445

Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr
450 455 460

Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
465 470 475 480

<210> 32

<211> 455

<212> ПРТ

<213> Искусственная

<220>

<223> слитый белок гормона роста

<400> 32

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala Asp Arg Leu Asn Gln
35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
130 135 140

RU 2 471 808 C2

Glu	Arg	Ile	Gln	Thr	Leu	Met	Gly	Arg	Leu	Glu	Asp	Gly	Ser	Pro	Arg	145	150	155	160
Thr	Gly	Gln	Ile	Phe	Lys	Gln	Thr	Tyr	Ser	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ser	165	170	175	
His	Asn	Asp	Asp	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Tyr	Gly	Leu	Leu	Tyr	Cys	Phe	180	185	190	
Asn	Ala	Asp	Met	Ser	Arg	Val	Ser	Thr	Phe	Leu	Arg	Thr	Val	Gln	Cys	195	200	205	
Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe	Phe	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Thr	210	215	220	
Ala	Ala	Ile	Leu	Ser	Arg	Ala	Pro	Trp	Ser	Leu	Gln	Ser	Val	Asn	Pro	225	230	235	240
Gly	Leu	Lys	Thr	Asn	Ser	Ser	Lys	Glu	Pro	Lys	Phe	Thr	Lys	Cys	Arg	245	250	255	
Ser	Pro	Glu	Arg	Glu	Thr	Phe	Ser	Cys	His	Trp	Thr	Asp	Glu	Val	His	260	265	270	
His	Gly	Thr	Lys	Asn	Leu	Gly	Pro	Ile	Gln	Leu	Phe	Tyr	Thr	Arg	Arg	275	280	285	
Asn	Thr	Gln	Glu	Trp	Thr	Gln	Glu	Trp	Lys	Glu	Cys	Pro	Asp	Tyr	Val	290	295	300	
Ser	Ala	Gly	Glu	Asn	Ser	Cys	Tyr	Phe	Asn	Ser	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	305	310	315	320
Trp	Ile	Pro	Tyr	Cys	Ile	Lys	Leu	Thr	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Val	Asp	325	330	335	
Glu	Lys	Cys	Phe	Ser	Val	Asp	Glu	Ile	Val	Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Ile	340	345	350	
Ala	Leu	Asn	Trp	Thr	Leu	Leu	Asn	Val	Ser	Leu	Thr	Gly	Ile	His	Ala	355	360	365	
Asp	Ile	Gln	Val	Arg	Trp	Glu	Ala	Pro	Arg	Asn	Ala	Asp	Ile	Gln	Lys	370	375	380	

Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu
385 390 395 400

Thr Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val
405 410 415

Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys
420 425 430

Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val
435 440 445

Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
450 455

1B8v0

atggctacaggetcccgagctccctgctcctggcttttggcctgctctgcctgccctg
gcttcaagagggcagtgccTTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTGGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCCATCGTCTGCACCAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCATTTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAAGCATTCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAAGGACATGGA
CAAGGTCGAGACATTCTCGCATCGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCggcgggccgcggtggcgaggtagtggtggcgaggtagcggtggcgagggttctggt
ggcgagggttccgaattcTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTA
AATTCACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAG
GTTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATAACCAGAAGGAACAC
TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACA
GCTGTTACTTTAATTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACT
AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTTCCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGA
TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAG
ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACCACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
CTGGAGTATGAACTTCAATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCC
TATATTGACAACATCAGTTCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTAC
GCGTGAGATCCAAACAACGAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA AAGCTTTTCGAA★

Фиг. 1a

MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
TPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDL
ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTN SHND DALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFL
RIVQCRSVEGSCGFGGRGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEFFSGSEATAAILS RAPWSLQS
VNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTOE
WKECPDYVSAGENS CYFNSSFTSIWIPYCIKLT SNGGT VDEKCF SVDEIVQPDPPIALN
WTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMDPILTTSV
PVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQKLFE★

Фиг. 16

1B8v1

atggctacaggctcccggacgtccctgctcctggcttttggcctgctctgcctgcctg
gcttcaagagggcagtgccTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCCATCGTCTGCACCAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTTCATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAAGCATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAAGGACATGGA
CAAGGTCGAGACATTCCTGCGCATCGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCggcgggccgcggtggcgaggtagtggtggcgaggtagcggtggcgagggttctggt
ggcgagggttcggaattcTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTA
AATTCACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAG
GTTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATACCAGAAGGAACAC
TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACA
GCTGTTACTTTAATTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACT
AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTCTCTGTTGATGAAATAGTGAACCAGA
TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAG
ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACCAAGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
CTGGAGTATGAACTTCAATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCC
TATATTGACAACATCAGTTCCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGC
GTGTGAGATCCAAACAACGAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA*

Фиг. 2а

MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
TPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLE
ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFL
RIVQCRSVEGSCGFGGRGGGGSGGGSGGGSGGGGSEFFSGSEATAAILSRAFWSLQS
VNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTOE
WKECPDYVSAGENSCYFNSSFTSIWIPYCIKLTSSNGGTVDKCFVDEIVQPDPIALN
WTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSV
PVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQ*

Фиг. 2б

1B8v2

atggctacaggctccccggacgtccctgctcctggcttttggcctgctctgcctgcctg
gcttcaagagggcagtgccTTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCCATCGTCTGCACCAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAGTATTCATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAA~~CCC~~ATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAAGGACATGGA
CAAGGTCGAGACATTCCTGCGCATCGTGCAGTGGCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCggtggcggaggtagtgggtggcggaggtagcgggtggcggaggttctggtggcggaggt
tccggtggcggaggtagtTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTA
AATTCACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAG
GTTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATACCAGAAGGAACAC
TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACA
GCTGTTACTTTAATTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACTTATTGTATCAAGCTAACT
AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGA
TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAG
ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACCAACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
CTGGAGTATGAACTTCAATACAAAGAAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCC
TATATTGACAACATCAGTTCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGC
GTGTGAGATCCAAACAACGAAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA*

Фиг. 3а

MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESI
TPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLE
ERIQTLMGRLLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFL
RIVQCRSVEGSCGFGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
VNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTQE
WKECPDYVSAGENSCYFNSSFTSIWIPYCIKLTSNGGTVDKCFVDEIVQPDPPIALN
WTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSV
PVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQ*

Фиг. 3б

1B8v3

atggctacagggtcccggaagtccttgctcctggcttttggcctgctctgctgacctg
 gcttcaagagggcagtgccTTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTGGACAACGCTA
 TGCTCCGCGCCCATCGTCTGCACAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
 GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCAATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
 TTTCTCAGAGTCTATTCGACACCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
 TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGAGTTT
 CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
 CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAGCCTCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
 GCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTGACACAAACTCACAC
 AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAAGGACATGGA
 CAAGGTCGAGACATTCCTGCGCATCGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
 TCTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGCACCTGGAGTCTGCAA
 AGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTAAATTCACCAAGTGCCG
 TTCACCTGAGCGAGAGACTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAGGTTTCATCATGGTACAA
 AGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATACCAGAAGGAACACTCAAGAATGGACTCAA
 GAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTTCTGCTGGGAAAACAGCTGTTACTTTAATTC
 ATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACTAGCAATGGTGGTACAG
 TGGATGAAAAGTGTTTCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGATCCACCCATTGCCCTC
 AACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAGATATCCAAGTGAGATG
 GGAAGCACCAACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTTCTGGAGTATGAACTTC
 AATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCCTATATTGACAACATCA
 GTTCCAGTGACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGCGTGTGAGATCCAAACA
 ACGAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTATGTAACACTTCCTCAGA
 TGAGCCAA*

Фиг. 4a

MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESI
 TPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLE
 ERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFL
 RIVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAFWSLQSVNPGLKTNSSEKPKFTKCRSPERET
 FSCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIW
 IPYCIKLTSNGGTVDKCFVDEIVQPDPPIALNWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNA
 DIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMDPILTTSPVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNY
 GEFSEVLYVTLPQMSQ*

Фиг. 4б

1B9v0

atggctacagggtcccggaagtcctgctcctggcttttggcctgctctgctgcctgcctg
gcttcaagagggcagtgccTTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTGGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCGACCGTCTGACAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCAATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAAGCATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAAGTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAAGCGCGACATGTC
AAGCGTCTCAACATTCCTGCGCAGAGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCggcgggcgcggtggcgaggtagtggtggcgaggtagcggtggcgagggttctggt
ggcgagggttccgaattcTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTA
AATTCACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAG
GTTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATAACCAGAAGGAACAC
TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACA
GCTGTTACTTTAATTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACT
AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGA
TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAG
ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACCGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
CTGGAGTATGAACTTCAATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCC
TATATTGACAACATCAGTTCCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTAC
GCGTGAGATCCAAACAACGAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA AAGCTTTTCGAA*

Фиг. 5a

MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
TPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDL
ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFL
RTVQCRSVEGSCGFGGRGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEFFSGSEATAAAILSRAPWSLQS
VNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTOE
WKECPDYVSAGENSCYFNSSFTSIWIPIYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQPDPIALN
WTLNVS LTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSV
PVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQKLFE*

Фиг. 5б

atggctacaggtccccggacgtccctgctcctggcttttggcctgctctgcctgccctg
gcttcaagagggcagtgccTTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCGACCGTCTGAACAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTTCATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAAGCATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAAGCGGACATGTC
AAGCGTCTGAACATTCTGCGCAGAGTGCAAGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCggcgggccgcggtggcgaggtagtggtggcgaggtagcggtggcgagggttctggt
ggcgagggttccgaattcTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTA
AATTCACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGA
GTTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATACCAGAAGGAACAC
TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAACAC
GCTGTTACTTTAATTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACT
AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGA
TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTTCATGCAG
ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACCCACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
CTGGAGTATGAACTTCAATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCC
TATATTGACAACATCAGTTCCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGC
GTGTGAGATCCAAACAACGAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA*

Фиг. 6a

MATGSRTSLLLAFLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
TPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLE
ERIQTLMGRLLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFL
RTVQCRSVEGSCGFGRGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEFFSGSEATAAILS RAPWSLQS
VNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEQE
WKECPDVSAGENSCYFNSSFTSIWIPYCIKLTSNGGTVDKCFVSDEIVQDPPIALN
WTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSV
PVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQ*

Фиг. 6b

atggctacagggtcccgagcgtccctgctcctggcttttggcctgctctgacctgacctg
gcttcaagaggggcagtgacctTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCGACCGTCTGACAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCAATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAAGCATCCAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCACAGGAGACATGTC
AAGGCTCGAACATTCCCTGCGCAGAGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCgggtggcggaggtagtggtggcggaggtagcgggtggcggaggttctggtggcggaggt
tccGgtggcggaggtaggtTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTTAATCCAGGCCATAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTA
AATTACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAG
GTTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATACCAGAAGGAACAC
TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACA
GCTGTTACTTTAATTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACT
AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTTCCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGA
TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAAGTTAACTGGGATTTCATGCAG
ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
CTGGAGTATGAACTTCAATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCC
TATATTGACAACATCAGTTCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGC
GTGTGAGATCCAAACAACGAAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA*

Фиг. 7а

MATGSRTSLLAFGLLCLPWLQEGSA

[illegible]

Фиг. 76

1B9v3

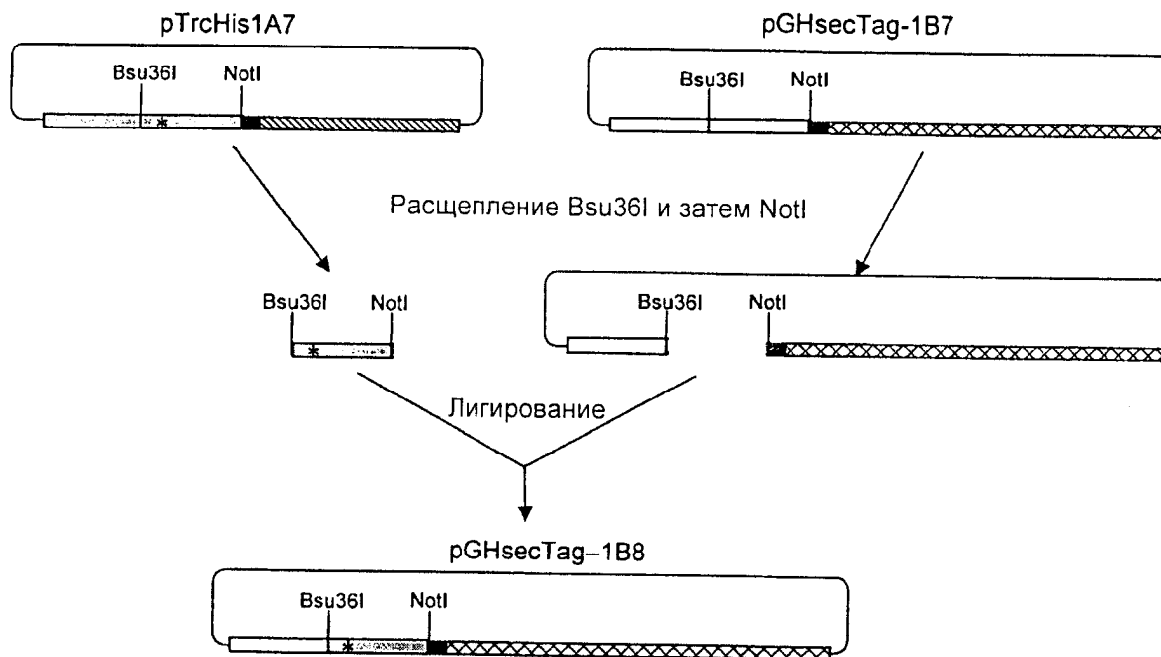
atggctacaggtctcccgacgtccctgctcctggttttggcctgctctgcoctgcoctg
gcttcaagagggcagtgccTTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCGAGCGTCTGAAACAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTTCATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAAGCATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAGCGCGACATGTC
AAGGCTCTCAACATTCTGCGCAAGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGGAGCTGTGGCT
TCTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGCACCTGGAGTCTGCAA
AGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTAAATTACCAAGTGCCG
TTCACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAGGTTTCATCATGGTACAA
AGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATACCAGAAGGAACACTCAAGAATGGACTCAA
GAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACAGCTGTTACTTTAATTC
ATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACTAGCAATGGTGGTACAG
TGGATGAAAAGTGTTTCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGATCCACCCATTGCCCTC
AACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAGATATCCAAGTGAGATG
GGAAGCACACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTCTGGAGTATGAACTTC
AATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCCTATATTGACAACATCA
GTTCCAGTGTAATCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGCGTGTGAGATCCAAACA
ACGAAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTATGTAACACTTCCTCAGA
TGAGCCAA*

Фиг. 8а

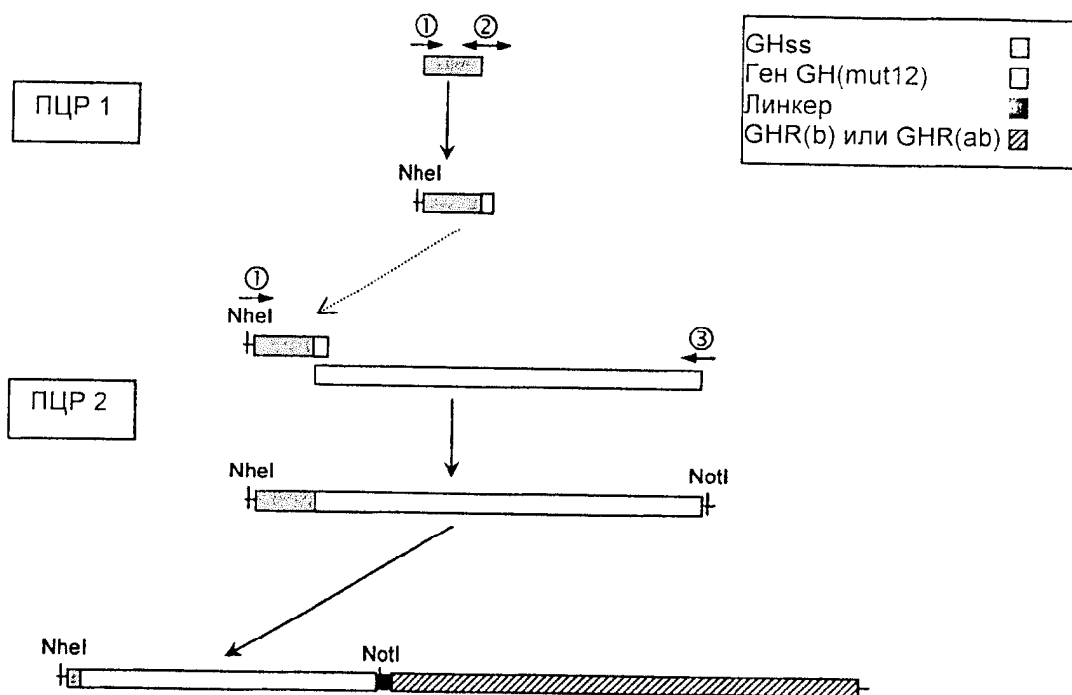
MATGSRTSLLLAFLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
TPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLE
ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFL
RTVQCRSVEGSCGFFSSEATAAAILSRAPWSLQSVNPGLKTNSSEKPKFTKCRSPERET
FSCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIW
IPYCIKLTSNGGTVDKCFVDEIVQPDPPIALNWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNA
DIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNY
GEFSEVLYVTLPQMSQ*

Фиг. 8б



Фиг. 9



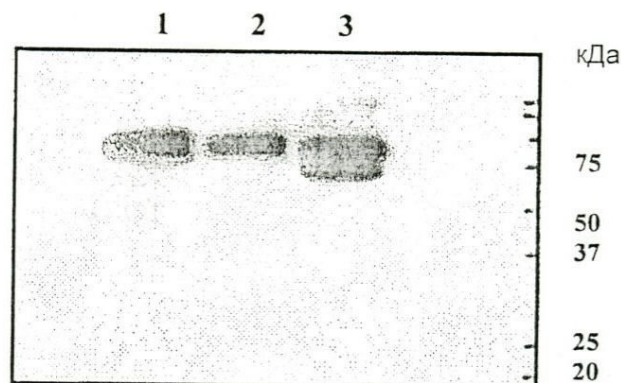
Фиг. 10

GGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGACCTCCTAAAGGACCTAGAGGAA**CGC**
 ATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCAGCCCCCGGACTGGGCA
 GATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAACTCACACAACGATGA
 CGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAAGGACATGGA
 CAAGGTCGAGACATTCCCTGCGCATCGTGCAAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCA
 GCTGTGGCTTCGGTGGCGGAGGTAGTGGTGGCGGAGGTAGCGGTGGCGG
AGGTTCTGGTGGCGGAGGTTCCGGTGGCGGAGGTAGTTTTTCTGGAAGTG
 AGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGCACCTGGAGTCTGCAAAGTGTTA
 ATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTAAATTCACCAAGTGCCG
 TTACCTGAGCGAGAGACTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAGGTTTCATCAT
 GTACAAAGAACCTAGG

Фиг. 11

GGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGACCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAAG
 CATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCAGCCCCCGGACTGGG
 CAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAACTCACACAACGAT
 GACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAACGGCGACATG
 TCAAGCGGCTCAACATTCTGCGCAAGAGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGG
 CAGCTGTGGCTTCGGTGGCGGAGGTTAGTGGTGGCGGAGGTAGCGGTGG
 CGGAGGTTCTGGTGGCGGAGGTTCCGGTGGCGGAGGTAGTTTTTCTGGA
 AGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGCACCTGGAGTCTGCAAAG
 TGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTAAATTCACCAAG
 TGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAGGTT
 CATCATGGTACAAAGAACCTAGG

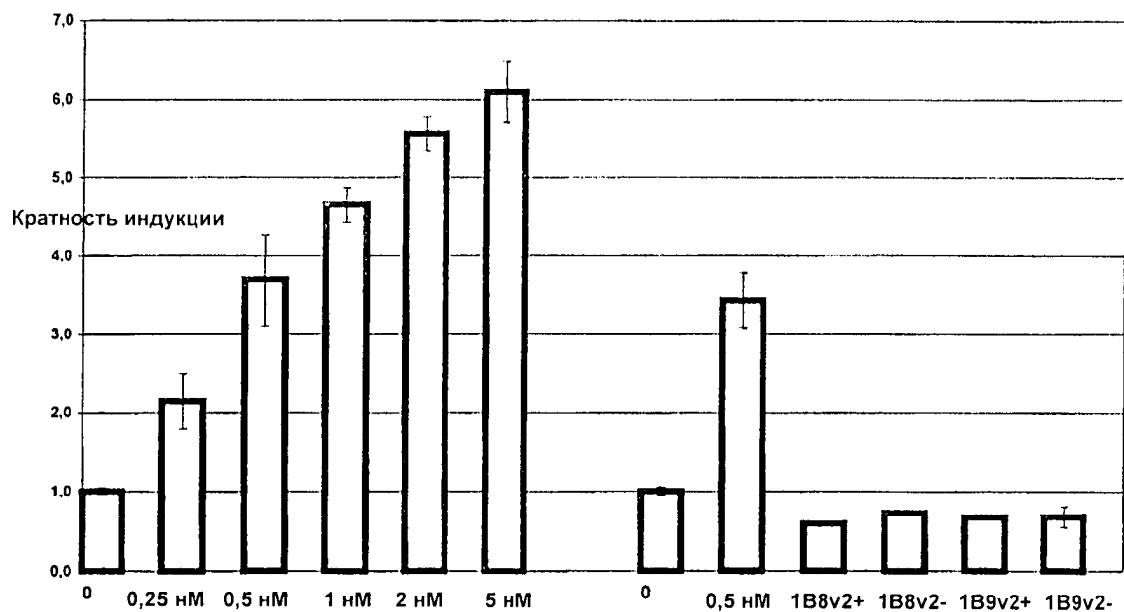
Фиг. 12



Фиг. 13

Калибровочная кривая GH

Антагонизм 1B8v2 и 1B9v2



Фиг. 14

SDS-PAGE: 2 мкг на дорожку

1. SeeBluePlus2
2. Внесение 1B8v2
3. Несвязанный
4. Промывка
5. E 1
6. E 2
7. E 3
8. E 4
9. E 5
10. E 6



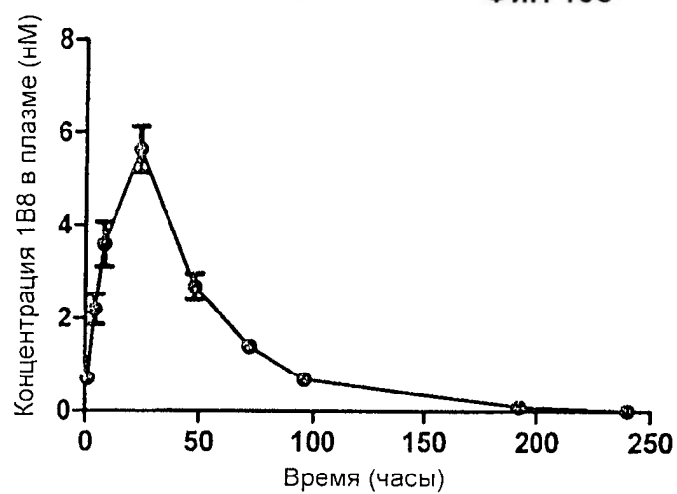
Фиг. 15а

SDS-PAGE: 2 мкг на дорожку

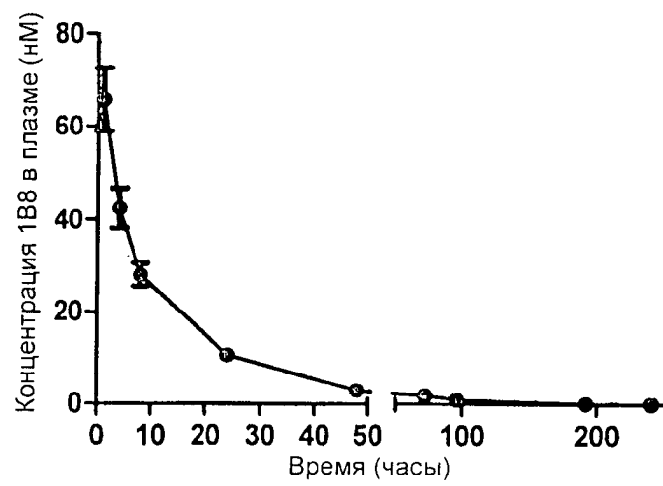
1. SeeBluePlus2
2. Внесение 1B9v2
3. Несвязанный
4. Промывка
5. D 1
6. D 2
7. D 3
8. D 4
9. D 5
10. D 6



Фиг. 15б



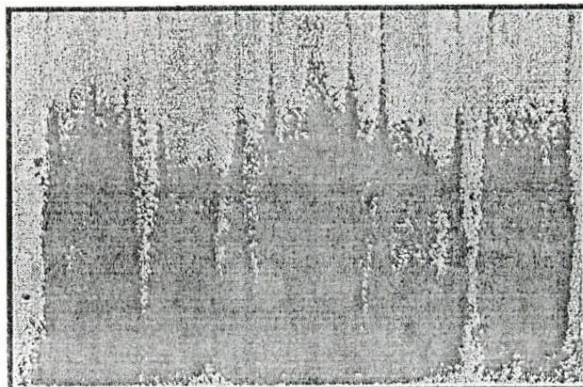
Фиг. 16а



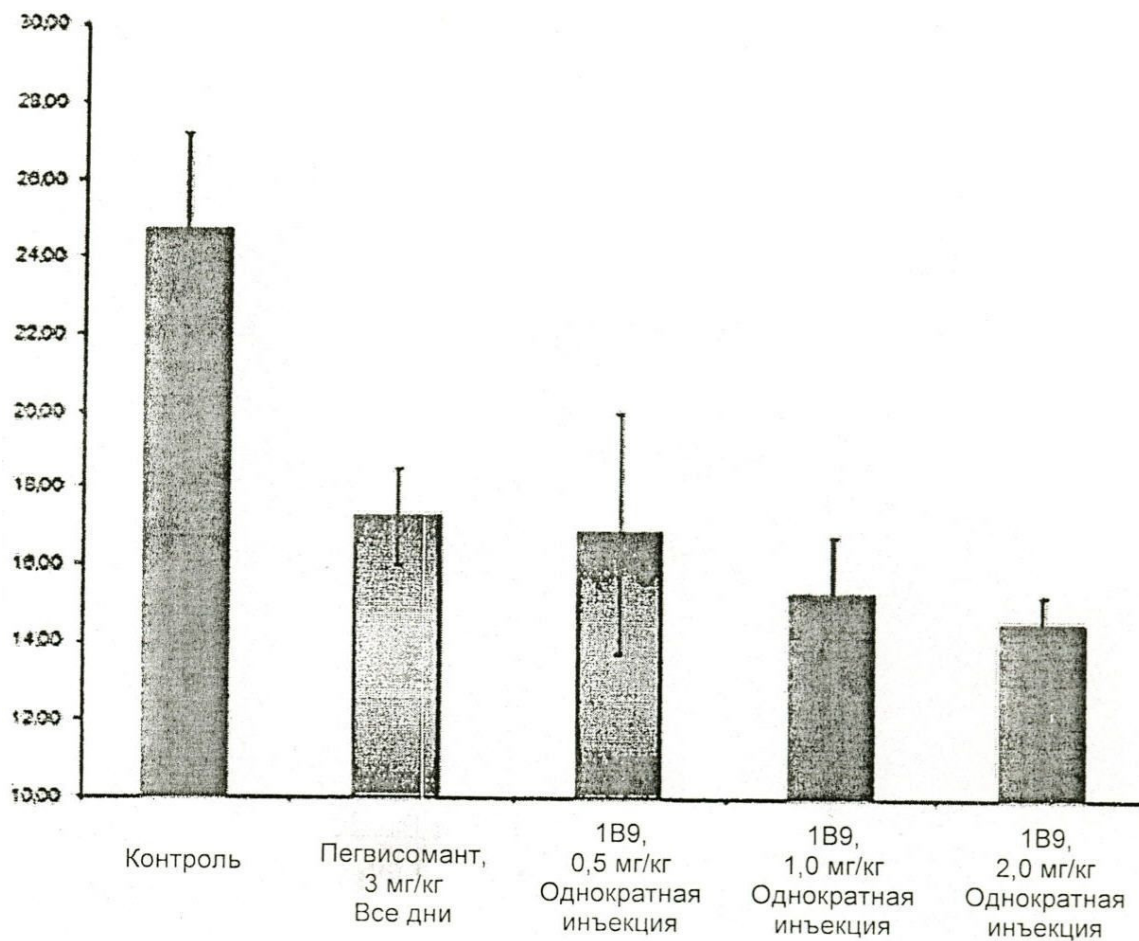
Фиг. 16б



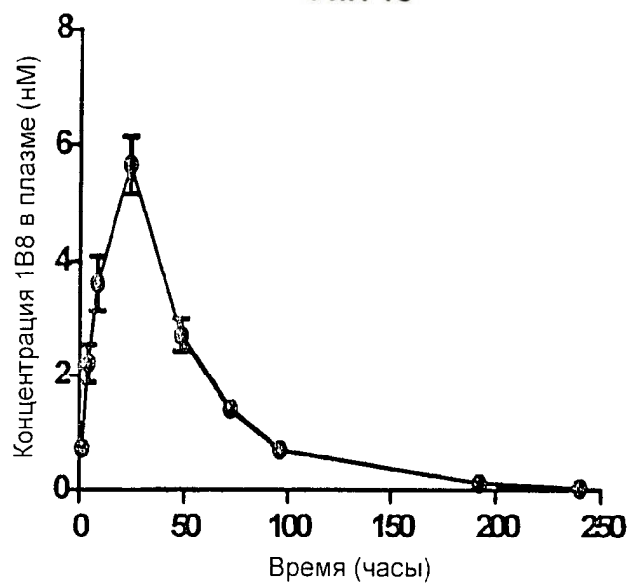
Фиг. 17а



Фиг. 17б



Фиг. 18



Фиг. 19