



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **119809**

(13) **C2**

(51) МПК

C12N 9/18 (2006.01)

C12N 15/55 (2006.01)

A23K 10/14 (2016.01)

A23K 50/30 (2016.01)

A23K 50/60 (2016.01)

A23K 20/147 (2016.01)

C12N 1/21 (2006.01)

C12R 1/77 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 09047 (22) Дата подання заявки: 24.02.2015 (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.08.2019 (41) Публікація відомостей про заявку: 11.12.2017, Бюл.№ 23 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.08.2019, Бюл.№ 15 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/АТ2015/000032, 24.02.2015	(72) Винахідник(и): Алешко Маркус (АТ), Керн Корінна (АТ), Моль Дітер (АТ), Біндер Єва Марія (АТ), Шатцмайр Герд (АТ) (73) Власник(и): ЕРБЕР АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО, Erber Campus 1, 3131 Getzersdorf bei Traismauer, Austria (АТ) (74) Представник: Вулих Марина Михайлівна, реєстр. №2 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010031100 A1, 25.03.2010 Heinl S et al: "Degradation of fumonisin B1 by the consecutive action of two bacterial enzymes", Journal of biotechnology, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL, Bd. 145, Nr. 2, 15.01.2010, P. 120-129 WO 0004158 A2, 27.01.2000 WO 2004085624 A2, 07.10.2004
--	---

(54) ВАРІАНТ ТОКСИНРОЗЩЕПЛЮЮЧОГО ПОЛІПЕПТИДУ ФУЗАРІУМУ, ДОБАВКА, ЩО ЙОГО МІСТИТЬ, ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТА СПОСІБ РОЗЩЕПЛЕННЯ ТОКСИНІВ ФУЗАРІУМУ

(57) Реферат:

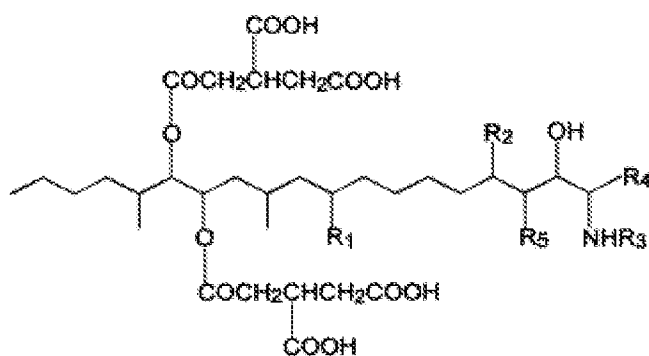
Винахід стосується варіанта поліпептиду токсинрозщеплюючого фузаріуму карбоксилестерази токсинів фузаріуму послідовності SEQ ID NO:46. Кожний з варіантів поліпептидів має послідовність амінокислот, вкорочену 47 амінокислотами на N-кінці, і послідовності амінокислот принаймні на 70 %, краще на 80 %, зокрема, на 100 % ідентичні, а саме SEQ ID NO:1, з секцією 48-540 послідовності амінокислот SEQ ID NO:46. Винахід також стосується ізольованих поліпептидів, які кодують варіанти поліпептидів токсинрозщеплюючого фузаріуму, добавки, яка містить принаймні один варіант поліпептиду і за бажанням принаймні один допоміжний агент, застосування варіантів поліпептидів або добавки і способу гідролітичного розщеплення принаймні одного токсину фузаріуму.

UA 119809 C2

Цей винахід стосується варіантів поліпептидів, здатних розщеплювати токсини фузаріума, добавки, що їх містить, застосування зазначених варіантів поліпептидів та/або зазначеної добавки та способів розщеплення токсинів фузаріума зазначеними варіантами поліпептидів та/або зазначеною добавкою, що містить зазначені варіанти поліпептидів.

Мікотоксини дуже часто зустрічаються у рослинних продуктах сільського господарства, завдаючи великої економічної шкоди у залежності від його типу та концентрації, зокрема, шкодять харчовим та кормовим продуктам рослинного походження, а також людям та тваринам, які вживають такі продукти, причому ця шкода буває надзвичайно різноманітною. Було розроблено багато способів, за допомогою яких намагалися знешкодити, тобто детоксикувати або розкласти мікотоксини, щоб суттєво запобігти будь-якій шкоді від них у продуктах для тварин та людини, у розведенні тварин, під час обробки кормів та харчів, тощо.

Велика група мікотоксинів включає токсини фузаріума, причому терміни "токсин фузаріума" або "токсини фузаріума" є еквівалентами і кожен з них стосується хоча б одного, або кількох, або всіх фумонізинів, що їх виробляє плісенний гриб *Fusarium* sp., а також їх похідних та продуктів їхньої деградації, зокрема, фумонізинів A1-2 (FA1-2), фумонізинів B1-4 (FB1-4), фумонізинів C1, 2, 4 (FC1, FC2, FC4) та HFC1 і частково гідролізованих фумонізинів FA1-2, FB1-4, FC1-2, FC4 та HFC1. Частково гідролізовані фумонізени містять тільки один залишок трикарбалілової кислоти, тоді як кожен з FA1-2, FB1-4, FC1-2, FC4 та HFC1 містять два залишки трикарбалілової кислоти. Більш того, структурно подібні токсини *Alternaria alternata* lycopersici (AAL) також належать до групи токсинів фузаріума. Токсини AAL поділяються на групи AAL-TA1 (CAS No 79367-52-5), AAL-TA2 (CAS No 79367-51-4), AAL-TB1 (CAS No 176590-32-2) та AAL-TB2 (CAS No 176705-51-4). FA1-2, FB1-4, FC1-2, FC4 та HFC1 мають таку структурну формулу:



Токсин
фузаріум

	R1	R2	R3	R4	R5
FA1	-OH	-OH	-CH ₂ CO	-CH ₃	-H
FA2	-H	-OH	-CH ₂ CO	-CH ₃	-H
FB1	-OH	-OH	-H	-CH ₃	-H
FB2	-H	-OH	-H	-CH ₃	-H
FB3	-OH	-H	-H	-CH ₃	-H
FB4	-H	-H	-H	-CH ₃	-H
FC1	-OH	-OH	-H	-H	-H
FC2	-OH	-H	-H	-H	-H
FC4	-H	-H	-H	-H	-H
HFC1	-OH	-OH	-H	-H	-OH

З групи токсинів фузаріума найчастіше зустрічається токсин FB1, хоча відомі численні похідні та пов'язані молекули, які також мають токсичну дію на людину та тварин. Хвороби, які спричинює у людини та тварин вживання мікотоксинів, звуться мікотоксикози, а у випадку токсинів фузаріума – фузаріум токсин мікотоксикози. Відомо, що взаємодіючи з ферментом керамідсинтазою, токсини фузаріума погіршують сфінголіпідний метаболізм. Сфінголіпіди є не лише компонентами клітинних мембран, вони також відіграють важливу роль, виступаючи у якості сигнальних молекул та молекул-месенджерів у багатьох елементарних клітинних процесах, таких як зростання, міграція та зв'язування клітин, запалювальних процесах або процесах міжклітинного транспортування. Заважаючи сфінголіпідному обміну, токсини фузаріума є токсичними для різних тварин, а також для людини. Так, можна показати, що токсини фузаріума чинять імуносупресивну та канцерогенну дію на гризунів, а у людей, судячи з епідеміологічних даних, їх можна асоціювати з раком стравоходу та дефектами нервової трубки у людини. Їх було визнано причиною типового токсикозу, що викликає набряки легенів у різних тварин, наприклад у свиней. У якості прикладів мікотоксикозів, спричинених токсинами фузаріума, можна навести нейротоксичні захворювання, такі як лейкоенцефаломалія у коней або пухляк у свиней, викликані інтоксикацією фумонізином. Оскільки зараження токсинами фузаріума є широко поширеним практично у всіх сільськогосподарських культурах, особливо кукурудзі, горіхах та овочевих, не можна залишати без уваги їх виключно негативний вплив на здоров'я людини та тварин.

Бактеріальна деградація фумонізинів вже описана EP-A 1 860 954 Згідно з цим мікроорганізми використовують для детоксикації фумонізинів та похідних фумонізинів шляхом додавання до кормів детоксикуючих бактерій або дріжджів, обраних з точно визначених штамів для детоксикації фумонізинів.

Також вже описані катаболічні шляхи метаболізму біологічної деградації фумонізинів, а також відповідальні за це гени та ензими. Так EP 0 988 383 описує фумонізин детоксикуючі композиції та способи, де застосовані фумонізин, деградує ензими, які перш за все, утворюються у трансгенних рослинах, де детоксикація фумонізинів відбувається за допомогою аміноксидази, яка потребує для ферментативної активності молекулярний кисень

Більш того, у WO 2004/085624 описуються трансамінази, дезамінази, аміномутази та способи ензиматичної детоксикації амінованих токсинів, наприклад, фумонізини. У цьому випадку детоксикацію здійснюють поліпептиди, що мають деаміназну активність.

Важко наведених вище продуктів та способів є те, що вони потребують молекулярного кисню, та інших кофакторів для детоксикації мікотоксинів, при цьому зазначені аміноксидази не чинять ніякої дії у безкисневому реакційному середовищі.

У EP-A 2 326 713 описані добавка та спосіб її одержання, які дозволяють розкласти фумонізини за допомогою ферментативної реакції, яка не залежить від кисню та кофакторів. Температурна стабільність описаного там ферменту, який несе основну відповідальність за детоксикацію, а саме карбоксилестераза, є однак надто низькою, і тому добавка або карбоксилестераза Послідовності № 46, непридатна для застосування при підвищених температурах.

У харчовій та кормовій промисловості велике значення має термообробка для одержання гігієнічних продуктів зі зниженим мікробним вмістом У зв'язку з цим особливо широко розповсюджено гранулювання кормів, яке вже стало стандартним процесом, через низку підстав, таких як забезпечення кращої текучості, зменшення пилоутворення, послаблення мікробного вмісту, зокрема, сальмонели. У процесі гранулювання сировину зазвичай зволожують гарячою парою, нагрівають, а потім пресують крізь матрицю під тиском. Застосування поліпептидів або ферментів як добавок при гранулюванні харчових або кормових продуктів є технологічно складним, бо ферменти або поліпептиди, як правило, чутливі до підвищених температур. Термічна обробка ферментів чи поліпептидів може призвести до зниження їхньої специфічної активності та/або до їх незворотного перетворення. Протидіяти цьому можна капсулюванням або нанесенням покриття на білки, що пропонується, наприклад, у WO 92/12645. У такий спосіб можна захистити білки від дії високих температур, але цей шлях має ризик того, що білки не встигнуть достатньо швидко визволитися у шлунково-кишковій системі і почнуть діяти із запізненням або зовсім не будуть діяти. Внаслідок слабкої температурної стабільності відомі до цього часу поліпептиди для детоксикації токсинів фузаріума не можна додавати при гранулюванні харчових або кормових продуктів без їхнього попереднього капсулювання або покриття.

До технологічних процесів, у яких суттєву роль відіграє детоксикація токсинів фузаріум при підвищених температурах, належать виробництво макаронних та інших зернових виробів, таких

як полента, попкорн, кукурудзяні пластівці, кукурудзяний хліб або тортільї, а також процеси зрідження крохмалю, процеси цукрування або ферментаційні процеси, зокрема, затирання або ферментація у виробництві біоетанолу. Для цього є важливим забезпечити, щоб продукти або корми, одержані у таких процесах, не містили токсини фузаріума у шкідливих розмірах. Відомі поліпептиди не можуть застосовуватися у таких процесах внаслідок того, що у процесі термообробки, про яку йдеться, їхня активність зводиться до мінімуму або зовсім не має місця

Отже, існує потреба у ферментах та/або поліпептидах для специфічного, безпечного та надійного розщеплення, зокрема, детоксикації, токсинів фузаріума, причому ферментативна реакція не потребує ні кисню, ні кофактору, а фермент або поліпептид, більш того, проявляє достатню температурну стабільність та достатню активність при підвищених температурах, для їхнього використання у високотемпературних технологічних процесах.

Метою винаходу є створення варіантів поліпептидів, здатних розщеплювати токсини фузаріума карбоксилестерази токсину фузаріума Послідовності № 46, якими можна незалежно від кисню та кофакторів розщеплювати принаймні один токсин фузаріум на нетоксичний або менш токсичний продукт, де варіанти поліпептидів мають підвищену температурну стабільність та підвищену активність у порівнянні з карбоксилестеразою токсину фузаріума Послідовності № 46.

Для вирішення цього завдання цей винахід суттєво характеризується варіантами поліпептидів, здатними розщеплювати токсини фузаріума карбоксилестерази Послідовності № 46, які відрізняються тим, що кожен з варіантів поліпептидів містить послідовність амінокислот, вкорочену на 47 амінокислот на N-кінці, причому послідовності амінокислот є принаймні на 70 %, краще – на 80 %, найкраще – на 100 % ідентичними послідовностями, а саме Послідовність № 1, з ділянкою 48-540 Послідовності № 46, причому температурна стабільність (T(50 %)) поліпептидної Послідовності № 46 повинна бути 42 °C, а у варіанті поліпептиду Послідовності № 1 вона становить 45°, або модифікації Послідовності № 1 мають відносно більшу величину T(50 %) у порівнянні з Послідовністю № 1 батьківського ферменту, причому у принаймні одній позиції, обраній з групи, що включає 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 та 490 замінююча амінокислота міститься як модифікація, і що замінюючі амінокислоти у позиціях 10 та 456 обрані з Q, E, N, H, K та R, у позиціях 33, 107, 293 та 332 – з E, Q, D, K, R та N, у позиціях 66, 463 та 478 – з D, E, K, N, Q та R, у позиціях 140 та 490 – з P, A, S та N, у позиціях 144 та 367 – з I, L, M та V, у позиціях 149, 270, 312, 329 та 372 – з Y, W та H, у позиціях 151 та 453 – з D, E, K та R, у позиціях 157 та 462 – з F, H, W та Y, у позиціях 199, 302, 365 та 464 – з I, L, M та V, у позиціях 266 та 455 – з A, S та T, у позиціях 267, 394 та 429 – з A, N, P та S, у позиції 272 – з H, N, Q та S, у позиції 275 – з A, D, E, G, K, N, Q, R та S, у позиції 280 – з A, D, E, K, N, P, Q, R та S, у позиції 284 – з A, N, P, S, T та V, у позиції 286 – з A, D, E, K, N, P, R та S, у позиціях 360, 377, 391, 419 та 427 – з A, I, L, S, T та V, у позиціях 363, 443 та 457 – з A, S, T та V, у позиції 364 – з H, I, L, M, N, Q, S та V, у позиції 371 – з A, I, L, M, S, T та V, у позиції 389 – з I, L, M та V, у позиціях 418, 430, 447 та 473 – з A, G та S, у позиції 424 – з A, D, E, G, K, R та S, у позиції 436 – з A, G, S та T, у позиції 440 – з A, G, S та T, у позиції 465 – з A, G, H, N, Q, S та T, у позиції 469 – з E, K та R та/або у позиції 487 – з N, D, Q, H та S. Несподівано встановлено, що послідовність амінокислот, вкорочена 47 амінокислотами по відношенню до Послідовності № 46 є водночас набагато активнішою і має кращу температурну стабільність у порівнянні з цією послідовністю. При утворенні варіантів поліпептидів Послідовності № 1, зокрема, варіантів поліпептидів, які є принаймні на 70 % ідентичні Послідовності № 1, і містять замінюючі амінокислоти принаймні в одній позиції, обраній з групи 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 та 490, температурна стабільність зростає принаймні на 4 % у порівнянні з тим, що забезпечується карбоксилестеразою токсинів фузаріума Послідовності № 1. Застосування таких варіантів поліпептидів, здатних розщеплювати токсин фузаріума, робить можливою детоксикацію токсинів фузаріума при підвищених температурах, наприклад, у технологічних процесах. Це також, зокрема, забезпечується температурною активністю, яка також зростає на додаток до температурної стабільності. Зокрема, таким чином, ферментативна активність варіантів поліпептидів зберігається навіть при стресах від підвищення температури, які, наприклад, можуть мати місце при транспортуванні у контейнерах.

Згідно з винаходом, особливо сильне підвищення температурної стабільності досягається, коли заміни амінокислоти у позиціях 10 та 456 обрані з Q, E, N, H, K та R, у позиціях 33, 107, 293

та 332 – з E, Q, D, K, R та N, у позиціях 66, 463 та 478 – з D, E, K, N, Q та R, у позиціях 140 та 490 – з P, A, S та N, у позиціях 144 та 367 – з I, L, M та V, у позиціях 149, 270, 312, 329 та 372 – з F, Y, W та H, у позиціях 151 та 453 – з D, E, K та R, у позиціях 157 та 462 – з F, H, W та Y, у позиціях 199, 302, 365 та 464 – з I, L, M та V, у позиціях 266 та 455 – з A, S та T, у позиціях 267, 394 та 429 – з A, N, P та S, у позиції 272 – з H, N, Q та S, у позиції 275 – з A, D, E, G, K, N, Q, R та S, у позиції 280 – з A, D, E, K, N, P, Q, R та S, у позиції 284 – з A, N, P, S, T та V, у позиції 286 – з A, D, E, K, N, P, R та S, у позиціях 360, 377, 391, 419 та 427 – з A, I, L, S, T та V, у позиціях 363, 443 та 457 – з A, S, T та V, у позиції 364 – з H, I, L, M, N, Q, S та V, у позиції 371 – з A, I, L, M, S, T та V, у позиції 389 – з I, L, M та V, у позиціях 418, 430, 447 та 473 – з A, G та S, у позиції 424 – з A, D, E, G, K, R та S, у позиції 436 – з A, G, S та T, у позиції 440 – з A, G, S та T, у позиції 465 – з A, G, H, N, Q, S та T, у позиції 469 – з D, E, K та R та/або у позиції 487 – з N, D, Q, H та S, причому амінокислоти, оригінально присутні у зазначених позиціях, заміщуються у будь-якому випадку.

Термін "карбоксилестераза" стосується будь-якого ферменту, поліпептиду або варіанту поліпептиду, здатного розщеплювати карбоксилефірні сполуки на сполуки відповідного спирту та відповідної карбонової кислоти за допомогою води. Термін "карбоксилестераза токсину фузаріума" стосується будь-якого ферменту, поліпептиду або варіанту поліпептиду, здатного гідролізувати принаймні один токсин фузаріума шляхом гідролітичного відщеплення від нього принаймні однієї трикарбалільної кислоти (пропан-1,2,3-трикарбалільної кислоти). "Здатність розщеплювати токсини фузаріума" означає тут здатність до гідролітичного відщеплення принаймні одного залишку трикарбалільної кислоти від принаймні одного токсину фузаріума, зокрема, від FA1-2, FB1-4, FC1-2, FC4, HFC1, AAL-TA1-2 та AAL-TB1-2 або їх похідних чи продуктів розкладання.

Терміни, що використані нижче, є технічними термінами з технічної літератури і, якщо не зазначене інше, вживаються у звичайному значенні. Так, термін "полінуклеотид" стосується будь-якого генетичного матеріалу будь-якої довжини та послідовності, такої як одноланцюгові та дволанцюгові молекули ДНК та РНК, включаючи регуляторні елементи, структурні елементи, групи генів, плазміди, цілі геноми та їхні фрагменти. Термін "поліпептид" охоплює такі білки, як ферменти, антитіла та поліпептиди, що включають до 500 амінокислот, такі як інгібітори пептидів, домени білків, а також навіть короткі поліпептиди з малою довжиною послідовності, наприклад, менше 10 амінокислот, такі як рецептори, ліганди, пептидні гормони, мітки тощо. Термін "позиція" у полінуклеотиді або поліпептиді стосується однієї специфічної основи або амінокислоти у послідовності зазначеного полінуклеотиду або поліпептиду відповідно. Назви амінокислот скорочені до одно- або трьохлітерних кодів, добре відомих фахівцям галузі.

Термін "одиниця" або "од." стосується міри каталітичної активності фермента, поліпептида або варіанта поліпептида, і визначається як кількість мікомолів (мкмолів) субстрату, а саме фумонізину B1 у цьому разі, які вступають у реакцію або відщеплюються за 1 хвилину за певних умов. Отже, якщо принаймні один залишок трикарбалільної кислоти відщеплюється від 60 мкмолів FB1 протягом 15 хвилин, це відповідає 4 одиницям каталітичної активності. Для розщеплення FB1 визначенні наступні умови реакції: реакція відбувається у 20 mM буферу Tris-HCl (pH 8.0) з 0,1 мг/мл альбуміну бичачої сироватки при температурі 30 °C протягом 30 хвилин. Концентрація субстрату в реакції становить 100 мкМ FB1.

Термінами "каталітична активність", "каталітична ферментативна активність" або "активність" ферменту, або розчину поліпептиду, або у, або розчину варіанту поліпептиду, ферментна концентрація фермента або розчину варіанта поліпептида, як визначено, наведена в одиницях на мілілітр розчину.

Термін "питома активність" означає каталітичну активність на міліграм фермента, поліпептида або варіанта поліпептида і розраховується як відношення каталітичної активності розчину фермента до масової концентрації (маси на одиницю об'єму фермента у зазначеному розчині). Якщо, наприклад, розчин фермента має каталітичну активність 50 од./мл при масовій концентрації 1 мг/мл, то питома активність становить 50 од./мг.

Термін "температурна стабільність" стосується властивості ферментів, поліпептидів або варіантів поліпептидів підтримувати свою каталітичну активність після тимчасової дії підвищених температур (преінкубації). Температурна стабільність визначається вимірюванням та порівнянням активності ферменту, або розчину поліпептиду, або розчину варіанту поліпептиду після 5 хвилин теплової обробки та без теплової обробки за однакових визначених умов. Отже, температурна стабільність є мірою стійкості ферментів до тимчасового теплового впливу. Температура, при якій залишкова активність ферменту, що зазнав теплової обробки, становить 50 % від контрольного зразка без теплової обробки, активність якого складає 100 %, є мірою температурної стабільності й позначається скороченням T(50 %). Якщо, наприклад,

активність розчину ферменту становить 50 од./мл без преінкубації та 25 од./мл після 5 хвилин преінкубації при 50 °С, то температурна стабільність ферменту дорівнює 50 °С, або фермент залишається температурно стабільним до 50 °С. Збільшення Т(50 %) у варіантах поліпептидів у порівнянні з батьківською поліпептидною Послідовністю № 1 визначається як міра підвищеної температурної стабільності і може бути наведена відповідно у процентах або абсолютно у градусах Цельсія.

Термін "температурна активність" визначає температуру, при якій фермент, поліпептид або варіант поліпептиду виявляє найбільшу активність при вимірюванні каталітичної активності протягом 30 хвилин.

Терміни "варіант поліпептиду" або "варіант" стосуються, зокрема, послідовностей поліпептидів, у яких у порівнянні з Послідовністю № 46 заміщена принаймні одна амінокислота, при збереженні ферментативної функції, тобто здатності розщеплювати токсини фузаріума. Більш того, "варіант поліпептиду" може додатково містити вставлені або видалені амінокислоти, зокрема, може мати розширену або вкорочену на С- або N-кінці послідовність відносно до поліпептидної Послідовності № 46. Ферментативна функція по суті підтримується, якщо механізм ферментативної реакції залишається незмінним, тобто токсин фузаріум гідролізується у тому самому місці, а питома активність варіанту становить принаймні 10 %, краще – 50 %, бажано – принаймні 90 %, а найкраще – 100 % початкової величини оригінальної, батьківської Послідовності № 46 поліпептиду.

Заміщення амінокислот у визначених позиціях описується такою номенклатурою: оригінальна амінокислота; позиція; нова амінокислота. Якщо, наприклад, пролін заміщується на гліцин у позиції 134, це записується як Pro134Gly або P134G. Багатоступінчаті мутації розділяються знаком плюс або косою рисою. Наприклад, якщо пролін заміщується на гліцин у позиції 134, а аргінін заміщується на лізин у позиції 136, це записується як Pro134Gly+Arg136Lys, або Pro134Gly/Arg136Lys, або P134G+R136K, або P134G/R136K відповідно. Якщо амінокислота заміщується двома або кількома альтернативними амінокислотами в одній позиції, то альтернативні амінокислоти розділяються комою або косою рисою. Якщо, наприклад, пролін заміщується у позиції 134 не лише гліцином, але також серіном, валіном та метіоніном, це записується як Pro134Gly, Ser, Val, Met, або Pro134Gly/Ser/Val/Met, або P134G, S,V, M, або P134G/S/V/M. Якщо, наприклад, заміщення або обмін амінокислоти у певній позиції чітко не визначені, це треба розуміти так, що дана амінокислота може бути замінена на будь-яку іншу амінокислоту. Якщо, наприклад, мутація проліну в позиції 134 чітко не зазначена, то пролін може бути замінений на одну з наступних амінокислот: A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, S, T, W, Y або V.

Термін "ідентичність послідовності" означає і ідентичність послідовності у процентах. Для послідовностей амінокислот та нуклеотидів ідентичність послідовності може бути визначена візуально, але краще проводити її розрахунок за допомогою комп'ютерної програми. Послідовність амінокислот № 1 приймається за послідовність для порівняння. Послідовності також порівнюються по секціях, причому секцією вважається безперервна послідовність послідовності для порівняння. Зазвичай довжина секцій нуклеотидних послідовностей становить від 18 до 600, краще – від 45 до 200, ще краще – від 100 до 150. Зазвичай довжина секцій пептидних послідовностей становить від 3 до 200, краще – від 15 до 65, оптимально – від 30 до 50 амінокислот. Існує багато платних або безплатних біоінформаційних програм для визначення гомології, які постійно оновлюються. Прикладами таких програм є пакет GCG Wisconsin Bestfit [Devereux et al. 1984], BLAST [Altschul et al. 1990] або BLAST 2 [Tatusova und Madden 1999]. Внаслідок різних варіантів пристосування цих алгоритмів може статися, що з ідентичних вхідних послідовностей одержуються різні результати. Тому необхідно визначити алгоритм пошуку та відповідні налаштування. У даному випадку ідентичність послідовностей визначають за допомогою програм NCBI BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), зокрема, BLASTP для поліпептидів та BLASTN для полінуклеотидів, які можна знайти на сайті Національного центру біотехнологічної інформації [NCBI; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>]. Отже, є можливість порівнювати дві або кілька послідовностей між собою за алгоритмом Altschul et al., 1997 [Nucleic Acids Res., 25:3389-3402]. У цьому випадку було використано версію програми від 12 серпня 2014 р. Зокрема, для порівняння амінокислот було застосовано програмні базові налаштування: "максимальна цільова послідовність" = 100; "очікуваний поріг" = 10; "довжина слова" = 3; "матриця" = BLOSUM62; "ціна інтервалу" = "Existence: 11; Extension: 1"; "розрахункова налагодка" = "Умовна налагодка матриці композиційними мітками"; а для порівняння послідовностей нуклеотидів: довжина слова: 11; очікуване значення: 10; ціна інтервалу: Existence=5, Extension=2; фільтр = активується низька складність; показники схожості/несхожості: 2,-3; фільтрувальний ланцюг: L; m.

Згідно з кращим варіантом здійснення винаходу, замінююча амінокислоти обрана з групи, що включає 10Q, 33E, 66D, 107E, 140P, 144M, 149F, 151R, 157Y, 199I, 266S, 267P, 270F, 272H, 275E, 275A, 280D, 280P, 284T, 284P, 286P, 286R, 293E, 302I, 312F, 329F, 332E, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N та 490P. Коли варіанти поліпептидів містять принаймні одну таку заміну, можливим є більш вибіркове поліпшення температурної стабільності та температурної активності, причому інші параметри ферменту, такі як інші параметри ензимів, такі як питома активність, стабільність рН або активність рН, можуть також поліпшуватися, однак принаймні демонструють значення, притаманні карбоксилестеразі токсинів фузаріума Послідовності № 1.

Згідно з іншим кращим варіантом здійснення винаходу, варіанти поліпептидів містить кожен заміну амінокислоти у принаймні одній позиції, обраний з групи 66, 199, 302, 377, 394, 424, 430 та 463, причому температурна стабільність підвищується принаймні на 6 % у порівнянні з температурною стабільністю карбоксилестерази токсинів фузаріума Послідовності № 1. Такі варіанти поліпептидів роблять можливим розщеплення токсинів фузаріума у ході технологічних процесів, що протікають при підвищених температурах, таких як виготовлення макаронних виробів та інших зернових продуктів, таких як полента, попкорн, кукурудзяні пластівці, кукурудзяний хліб або тортильї, а також процесів зрідження крохмалю, цукрування або ферментаційних процесів, зокрема, затирання або ферментації у виробництві біоетанолу.

За ще одним кращим варіантом, заміна амінокислоти обирається з групи, що включає 66D, 199I, 302I, 377V, 394P, 424A, 430A та 463D. Така заміна дозволяє підвищити температурну стабільність та температурну активність варіантів поліпептидів принаймні на 3 °C у порівнянні з карбоксилестеразою токсинів фузаріума Послідовності № 1.

Подальший варіант здійснення винаходу передбачає, що кожен з варіантів поліпептидів містить замінюючу амінокислоту у принаймні двох, зокрема, трьох позиціях послідовності амінокислот, обраних з групи, що включає 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 та 490, кожна включає замінюючу амінокислоту, яка обрана з групи, що включає 10Q, 66D, 144M, 151R, 199I, 266S, 267P, 272H, 275E, 275A, 280D, 284T, 286P, 286R, 293E, 302I, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N та 490P, і що їх температурна стабільність принаймні на 15 % вища у порівнянні з карбоксилестеразою токсинів фузаріума Послідовності № 1. Несподівано виявилось, що при заміні кількох амінокислот їхня позитивна дія на температурну стабільність є приблизно сумарною, температурна стабільність зростає більш ніж на 7 °C при введенні принаймні трьох амінокислот, що відрізняються від оригінально присутніх у послідовності. Таке зростання є достатнім, щоб ферменти можна було застосовувати, наприклад, у процесі затирання у виробництві біоетанолу при 55 °C або у гранулюванні кормів при поміркованих температурах біля 65-70 °C.

У відповідності до ще одного варіанту здійснення винаходу, послідовність амінокислот варіантів поліпептидів містить комбінації кількох замінюючих амінокислот, а комбінації позицій обрані з групи, що включає 66/199/302/394/424/430, 66/199/302/377/394/424/430, 66/199/302/377/394/424/430/463, 66/144/199/302/360/372/377/394/424/430/443/463, 199/302/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394, 66/199/302/364/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/440/463, 66/199/302/377/394/424/430/447/463, 66/199/302/377/394/418/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/436/430/463, 66/199/302/364/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/490, 66/199/302/377/394/424/430/463/469, 66/199/302/377/389/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/463/464, 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/440/463, 66/199/302/377/394/424/430/457/463, 66/199/302/377/394/424/430/436/463, 66/199/302/363/371/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/447/453/463, 66/199/302/377/394/424/430/456/462/463, 66/199/302/377/394/419/424/427/430/463, 66/199/302/365/377/394/424/430/463/487 та 66/199/302/371/377/394/424/430/463/487. Ці варіанти поліпептидів, демонструють температурну стабільність, підвищену принаймні на 25 % у порівнянні з карбоксилестеразою токсинів фузаріума Послідовності № 1. Такі комбінації заміни дозволяють поліпшити не лише температурну стабільність, а і температурну активність

варіантів поліпептидів.

У наступному кращому варіанті здійснення винаходу обирають послідовності амінокислот варіантів поліпептидів з групи, що включає Послідовності № 2 - № 29. Такі варіанти поліпептидів демонструють температурну стабільність, підвищену щонайменше на 11 °С, краще – на щонайменше на 13 °С, а ще краще – щонайменше на 15 °С у порівнянні з ферментом Послідовності № 1, гарантуючи таким чином активність відповідного поліпептиду, і цим забезпечуючи детоксикацію токсинів фузаріума під час або після технологічних процесів з підвищеними температурами, таких як процеси затирання у виробництві біоетанолу при 65 °С або гранулювання кормів при температурах біля 75-80 °С.

У ще одному варіанті винаходу кожна послідовність амінокислот варіантів поліпептидів містить комбінації кількох замінюючих амінокислот, а комбінації позицій обрані з групи, що включає 66/99/302/364/377/389/394/419/424/427/430/447/463/465/469, 66/199/302/377/389/394/419/424/427/430/447/463/465/469, 66/199/302/363/364/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469, 66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469, 66/199/302/364/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465/469/490, 66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465/469/490, 66/199/302/363/367/371/377/394/424/430/463/490, 66/199/302/377/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463, 66/199/302/377/389/394/424/430/457/463/464/465/469, 66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/440/447/457/463/464/469/490, 66/199/302/377/394/424/430/463/447/490/469/465, 66/199/302/377/394/424/430/463/490/469/465/419/427/371/487, 66/199/302/371/377/394/419/424/427/430/447/453/463/465/469/487/490, 66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/457/463/464/465/469/490, 66/199/302/371/377/389/394/419/424/427/430/436/447/453/456/462/463/465/469/490/ 487 та 66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/453/456/457/462/463/464/465/469/487/490. Ці варіанти поліпептидів, демонструють температурну стабільність вищу принаймні на 40 %, та вищу температурну активність у порівнянні з карбоксилестеразою токсинів фузаріума Послідовності № 1, завдяки чому їх можна використовувати у багатьох процесах, що потребують підвищених температур.

У відповідності до іншого кращого варіанту здійснення винаходу, послідовності амінокислот варіантів поліпептидів обрані з групи, що включає Послідовності № 30 – 45. Такі варіанти поліпептидів демонструють температурну стабільність щонайменше на 18 °С більшу, краще – на щонайменше на 22 °С, а ще краще – на щонайменше на 27 °С більшу у порівнянні з ферментом Послідовності № 1, гарантуючи активність відповідного поліпептиду, забезпечуючи таким чином детоксикацію токсинів фузаріума під час або після технологічних процесів з підвищеними температурними навантаженнями, такими як гранулювання кормів при температурах вище 80 °С, зокрема, вище 85-90 °С. Гранулювання при високих температурах біля 90 °С має велике значення, зокрема, у виготовленні кормів для птиці, оскільки цим забезпечується задовільне зниження кількості сальмонели у кормах.

Термін "консервативна мутація" стосується заміни амінокислот іншими амінокислотами, яку фахівці вважають за консервацію тобто нові амінокислоти мають подібні специфічні властивості, або властивості заміненіх амінокислот підтримуються, а саме консервуються". Специфічними властивостями амінокислот є, наприклад, їхні розміри, полярності, гідрофобність, заряди або значення рКа. Амінокислоти можуть бути класифіковані за групами, що базуються на цих властивостях, і ці групи можуть бути проілюстровані діаграмою Венна. Амінокислоти однієї групи, краще однієї підгрупи, можуть бути заміщені одна одною. Класифікація амінокислот на групи та підгрупи за такими властивостями як гідрофобність, полярність та розмір, може бути взята з роботи Taylor W.R. (1986). Під консервативною або зберігаючою мутацією треба розуміти, наприклад, заміну кислотої амінокислоти на іншу кислоту амінокислоту, основної амінокислоти на іншу основну амінокислоту, полярної амінокислоти на іншу полярну амінокислоту і таке подібне. Зокрема, варіанти поліпептидів можуть додатково містити ще одну консервативну заміщену амінокислоту у принаймні одній позиції, причому ця замінююча амінокислота обрана з групи: G для A, A для G/S, V для I/L/A/T/S, I для V/L/M, L для I/M/V, M для L/I/V, P для A/S/N, F для Y/W/H, Y для F/W/H, W для Y/F/H, R для K/E/D, K для R/E/D, H для Q/N/S, D для N/E/K/R/ Q, E для Q/D/K/R/N, S для T/A, T для S/V/A, C для S/T/A, N для D/Q/H/S та Q для E/N/H/K/R.

Якщо згідно з винаходом у варіанті поліпептиду заміщення у певній позиції призводить, наприклад, до заміни полярної амінокислоти, такої як Asp, на гідрофобну амінокислоту, таку як

Ala, то консервативні мутації також включають будь-які мутації, що ведуть до появи у цій позиції іншої гідрофобної амінокислоти (наприклад, гліцину, лейцину, фенілаланіну, валіну). Такі подальші варіанти поліпептидів, що містять альтернативні консервативні мутації, також охоплюються обсягом винаходу.

Метою цього винаходу є також створення полінуклеотидів, які кодують здатні розщеплювати токсин фузаріума варіанти карбоксилестерази оксинів фузаріума Послідовності № 1, що робить можливим розщеплення принаймні одного токсину фузаріума на нетоксичні або менш токсичні сполуки у спосіб, незалежний від кисню та вільний від кофакторів, при якому підвищується температурна стабільність у порівнянні з карбоксилестеразою токсинів фузаріума Послідовності № 1.

Для досягнення цієї мети цей винахід відрізняється тим, що полінуклеотид містить нуклеотидну послідовність, яка кодує варіант поліпептида, що розщеплює токсин фузаріума карбоксилестерази токсинів фузаріума, що має Послідовність амінокислот № 1, варіанти поліпептидів містять послідовність амінокислот, яка є принаймні на 70 % ідентичною до Послідовності амінокислот № 1, і тим, що варіанти поліпептидів у принаймні одній позиції, обраній з 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487, містять замінуючу амінокислоту, зокрема, 10Q, 33E, 66D, 107E, 140P, 144M, 149F, 151R, 157Y, 199I, 266S, 267P, 270F, 272H, 275E, 275A, 280D, 280P, 284T, 284P, 286P, 286R, 293E, 302I, 312F, 329F, 332E, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N та 490P, або їх комбінації. Такий ізольований полінуклеотид за допомогою вектору експресії робить можливим утворення трансгенної клітини-хазяїна для вироблення варіантів поліпептидів згідно з винаходом.

Термін "вектор експресії" стосується конструкту ДНК, здатного здійснювати експресію гену *in vivo* або *in vitro*. Зокрема, це охоплює конструкти ДНК, придатні для передачі нуклеотидної послідовності, що кодує поліпептиди, до клітини-хазяїна щоб бути вбудованою у геном або вільно розташованою у екстрахромосомному просторі і внутрішньоклітинно здійснювати експресію нуклеотидної послідовності, що кодує поліпептиди, та, можливо, транспортування поліпептиду з клітини.

Термін "клітина-хазяїн" стосується будь-якої клітини, яка містить або нуклеотидну послідовність, що потребує експресії, або вектор експресії і здатна продукувати фермент або поліпептид згідно з винаходом. Зокрема, це стосується прокаріотичних та/або еукаріотичних клітин, краще *P. pastoris*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces*, *Hansenula*, *Trichoderma*, *Lactobacillus*, *Aspergillus*, рослинних клітин та/або спор *Bacillus*, *Trichoderma* or *Aspergillus*. Назва *Pichia pastoris* тут вживається як синонім назви *Komagataella pastoris*; назва *Pichia pastoris* з'явилася раніше, а *Komagataella pastoris* стала системно вживатися пізніше [Yamada et al., 1995].

Далі, метою винаходу є створення добавки для розщеплення токсинів фузаріума, яка містить принаймні один варіант здатного розщеплювати токсини фузаріума поліпептиду карбоксилестерази токсину фузаріума, що має Послідовність амінокислот № 46, відповідний варіант поліпептиду розщеплює принаймні один токсин фузаріума на нетоксичні або менш токсичні сполуки незалежно від наявності кисню та кофакторів, і має підвищену температурну стабільність у порівнянні з карбоксилестеразою токсину фузаріума Послідовності № 46.

Для досягнення цієї мети винахід відрізняється тим, що добавка, здатна розщеплювати токсин фузаріума, містить принаймні один варіант поліпептиду карбоксилестерази токсину фузаріума згідно з винаходом, а також може включати принаймні один додатковий матеріал. Введення такої добавки до зараженого токсином фузаріума корму робить можливою детоксикацію токсинів фузаріума, мірою якої може бути зменшення співвідношення сфінганіну до сфінгозину у плазмі крові, та/або нирках, та/або легенях, та/або печінці суб'єкта, який одержував цю добавку.

Співвідношення сфінганіну до сфінгозину у різних органах та плазмі крові тварин є загально визнаним і чутливим біомаркером токсичної дії токсинів фузаріума, зокрема FB1. Розлади сфінголіпідного метаболізму, спричинені токсинами фузаріума, пов'язуються, зокрема, з хворобами мозку у коней або набряками легень у свиней. Релевантність співвідношення сфінганіну до сфінгозину як біомаркера та його аналітичне вимірювання описано у Grenier et al. [Biochem. Pharmaceuticals Vol. 83 (2012) p. 1465-1473] та у [EFSA Journal (2014; 12(5):3667)].

Згідно з подальшим варіантом здійснення винаходу, добавку утворюють з додаткового

матеріалу, обраного з групи, що включає інертні носії, вітаміни, мінерали, фітогенні речовини, ферменти та інші компоненти для детоксикації мікотоксинів, такі як ферменти, що розкладають мікотоксини, зокрема, афлатоксинаоксидази, ерготамінгідролази, ерготамінамідази, зеараленонестерази, зеараленонлактонази, зеараленонгідролази, охратоксинамідази, фумонізінамінотрансферази, амінополіоламіноксидази, деоксиніваленолепоксидгідролази, деоксиніваленолдегідрогенази, деоксиніваленолоксидази, трихотецендегідрогенази, трихотенценоксидази; мікроорганізми, які розкладають мікотоксини, та речовини, які зв'язують мікотоксини, наприклад, стінки мікробних клітин або неорганічні матеріали, як бентоніт. Застосування таких добавок, зокрема, у харчових або кормових продуктах гарантує, що токсини фузаріума, які можуть там міститися, будуть гарантовано розщеплені, зокрема детоксиковані, до ступеню, що виключає будь-яку шкідливу дію на організм суб'єкта, який споживає такий харчовий або кормовий продукт.

Також сфера застосування винаходу включає добавки, які, на додаток до принаймні одного варіанту поліпептиду згідно з винаходом, містять ще принаймні один фермент, який, наприклад, бере участь у розщепленні білків, наприклад протеази, або приймаючий участь у метаболізмі крохмалю, або волокон, або жирів, або глікогену, наприклад, амілаза, целюлоза або глюканаза, а також, наприклад, гідролаза, ліполітичні ферменти, манозідази, оксидази, оксидоредуктази, фітази або ксиланази.

Більш того, цей винахід спрямований на застосування добавки згідно з винаходом для розщеплення принаймні одного токсину фузаріума, зокрема у гранульованих харчах і кормах, зокрема, для свиней, птиці, великої рогатої худоби, коней, риб або аквакультури. Це є будь-які харчі або корми, зокрема, сухе зброджене зерно з розчинними речовинами (DDGS), придатні для харчування людей або тварин, в тому числі свійських тварин, овець та кіз.

Крім того, цей винахід спрямований на застосування добавки згідно з винаходом для розщеплення принаймні одного токсину фузаріума у технологічному процесі, зокрема, при температурах принаймні 50 °C, під час виготовлення або обробки харчових або кормових продуктів. Таке використання добавки забезпечує детоксикацію токсинів фузаріума, наприклад, під час технологічних процесів оброблення харчів, де важливе оброблення при підвищених температурах, наприклад, у процесах оброблення кукурудзи або зернових, у процесі зрідження крохмалю, цукрування або у ферментаційних процесах, таких як затирання або ферментація, зокрема у виробництві біоетанолу. Цим гарантується, що ніякі помітні, зокрема шкідливі для здоров'я, кількості токсинів фузаріум не залишаться у будь-яких продуктах, що проходять такі процеси, зокрема, у гранульованих кормах, макаронних виробках, поленті, попкорні, кукурудзяних пластівцях, кукурудзяному хлібі, тортільях, сухому зброженому зерні з розчинними речовинами (DDGS) або крохмалі.

Також мета винаходу полягає у створенні варіанту поліпептиду, який застосовується у препараті для профілактики та/або лікування мікотоксикозів, спричинених токсинами фузаріума. У випадку профілактики застосування такого варіанту поліпептиду або добавки дає змогу, незважаючи на потрапляння до організму токсинів фузаріума, суттєво підтримувати нормальний стан здоров'я людини та тварин на рівні, що відповідає відсутності або малій дозі орально прийнятого токсину фузаріума. При лікуванні мікотоксикозів, спричинених токсинами фузаріума, стає можливим послабити симптоми цього захворювання, зокрема, суттєво поліпшити співвідношення сфінганіну до сфінгозину в органах та/або плазмі. Більш того, таке застосування дозволяє поліпшити показники розвитку тварин, зокрема, засвоюваність кормів та приріст ваги, а також знизити рівень смертності.

Більш того, винахід пропонує спосіб ферментативного розщеплення принаймні одного токсину фузаріума, у якому принаймні один токсин фузаріума гідролітично розщеплюють поліпептидом незалежно від кисню специфічним, безпечним та надійним чином на нетоксичні або менш токсичні сполуки, причому гідролітичне розщеплення відбувається у ході або після теплової обробки.

Для досягнення цієї мети при застосуванні способу принаймні одну трикарбалільну кислоту гідролітично відщеплюють від токсину фузаріума варіантом поліпептиду згідно з винаходом або добавкою згідно з винаходом. При цьому принаймні один токсин фузаріума змішують з принаймні одним варіантом поліпептиду згідно з винаходом або принаймні однією добавкою згідно з винаходом, принаймні один варіант поліпептиду гідролітично відщеплює принаймні одну трикарбалільну кислоту від принаймні одного токсину фузаріума, і таким чином детоксикують токсин фузаріума, причому суміш відповідного варіанту поліпептиду та токсину фузаріума піддають тепловій обробці при температурі принаймні 50 °C, краще принаймні 70 °C, а гідролітичне розщеплення здійснюють у ході або після теплової обробки.

В одному з кращих варіантів здійснення винаходу цей спосіб провадять таким чином, що

варіант поліпептиду або добавку змішують з харчовим або кормовим продуктом, зараженим принаймні одним токсином фузаріума, і за бажанням здійснюють теплову обробку шляхом процесу гранулювання. Цим гарантується, що токсини фузаріума, які містяться у зараженому і за бажанням гранульованому харчовому чи кормовому продукті, будуть розщеплені, як тільки суміш варіанту поліпептиду та токсину фузаріума вступить у контакт з вологою. У вологих продуктах або кормах, таких як сусло чи жом, гідроліз токсинів фузаріума відбувається у вологому продукті чи кормі до його орального вживання. Це гарантує, таким чином, що шкідлива дія токсинів фузаріума на людей та тварин буде майже повністю усунена або принаймні послаблена. Під вологою розуміється наявність води та водовмісних рідин, а також слина та інші рідини, присутні у травному тракті. Травний тракт включає ротову порожнину, глотку, стравохід та шлунково-кишковий тракт, або їх еквіваленти, хоча окремі компоненти у різних тварин можуть називатися інакше або можуть бути відсутні у травному тракті тих чи інших тварин.

У ще одному варіанті здійснення винаходу використовують варіант поліпептиду з концентрацією на рівні від 5 од. до 500 од., краще – від 10 од. до 300 од., ще краще – від 15 од. до 100 од. на кг кормового або харчового продукту. Додання варіанту поліпептиду у таких кількостях робить можливим, залежно від концентрації токсинів фузаріума, розщеплення їх у харчовому або кормовому продукті, зокрема у сухому збродженному зерні з розчинними речовинами (DDGS), та детоксикацію їх до такого ступеню, коли розщеплення зазнають принаймні 70 %, краще – принаймні 80 %, найкраще – принаймні 90 % хоча б одного токсину фузаріума.

Якщо не зазначено інакше, показники однини, треба розуміти як такі, які можуть включати багато опцій. Якщо, наприклад, сказано "ген", "ензим" або "клітина", то це завжди охоплює також множину.

Далі винахід описується більш докладно за допомогою прикладів.

Варіанти поліпептидів

Приклад 1: Модифікація, клонування та експресія полінуклеотидів, які кодують поліпептиди, здатні розщеплювати токсини фузаріума

Заміщення, вставляння або видалення амінокислот здійснювали шляхом мутацій нуклеотидних послідовностей через полімеразну ланцюгову реакцію (PCR) з використанням комплексу QuikChange спрямованого мутагенезу (Stratagene) згідно з інструкцією. У якості альтернативи, також синтезували повні нуклеотидні послідовності (GeneArt). Нуклеотидні послідовності, генеровані через мутагенез PCR або одержані за GeneArt, були інтегровані стандартними прийомами у вектори експресії з метою експресії у *E. coli* або *P. pastoris*, трансформовані у *E. coli* або *P. pastoris* та експресовані у *E. coli* або *P. pastoris* відповідно [J.M. Cregg, *Pichia Protocols*, second Edition, ISBN-10: 1588294293, 2007; J. Sambrook et al. 2012, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* 4th Edition, Cold Spring Harbor], хоча з цією метою можна використовувати будь-яку іншу клітину-хазяїна.

Термін "вектор експресії" стосується конструкту ДНК, здатного здійснювати експресію гену *in vivo* або *in vitro*. Зокрема, він охоплює конструкти ДНК, придатні для перенесення кодуєчої поліпептид нуклеотидної послідовності до клітини-хазяїна для інтеграції у геном або вільного розташування у позакромосомному просторі, здатні внутрішньоклітинно ініціювати експресію кодуєчої поліпептид нуклеотидної послідовності і, опціонально, транспортувати поліпептид за межі клітини. Термін "клітина-хазяїн" стосується будь-якої клітини, яка містить або нуклеотидну послідовність, що потребує експресії, або вектор експресії й може продукувати фермент або поліпептид згідно з винаходом. Зокрема, це стосується прокаріотичних та/або еукаріотичних клітин, краще *P. pastoris*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces*, *Hansenula*, *Trichoderma*, *Lactobacillus*, *Aspergillus*, рослинних клітин та/або спор *Bacillus*, *Trichoderma* або *Aspergillus*. Розчинний лізат клітини у випадку *E. coli* та супернатанта культури у випадку *P. pastoris*, відповідно, було використано для визначення каталітичних властивостей варіантів поліпептидів.

Приклад 2: Визначення каталітичної активності та питомої активності поліпептидів, здатних розкласти токсин фузаріума

Відповідні гени, які кодують здатні розкласти токсини фузаріума поліпептиди, були клоновані стандартними методами в *Escherichia coli*, внутрішньоклітинно експресовані, а потім лізовані ультразвуковою обробкою та центрифуговані. Чистий супернатант був розбавлений з 20 mM буфером Tris-HCl (pH 8.0), який містив 0,1 мг/л альбуміну бичачої сироватки (біля від 10^{-3} до 10^{-5}) та використаний у суміші для розкладання FB1 таким чином, щоб піддати розщепленню від 10 % до 90 % FB1, який міститься у реакційній суміші з поліпептидом.

Для визначення каталітичної активності ферменту випробували гідролітичне розщеплення фумонізину B1 (FB1), випробування проводилися у 20 mM буферу Tris-HCl (pH 8.0) з вмістом

0,1 мг/л альбуміну бичачої сироватки при температурі 30 °C протягом 30 хвилин. Крім того, суміш містила 100 мкМ концентрації субстрату FB1 [Biopure Referenzsubstanzen GmbH Tulln, Austria, BRM 001007] та один з випробуваних поліпептидів. Після 30 хвилин інкубації суміш піддали тепловій інактивації при 99 °C протягом 5 хвилин, щоб зупинити реакцію.

Для визначення ферментативної активності зразків корму необхідно було до початку випробувань видалити з них варіанти здатних трансформувати токсини фузаріума поліпептидів. Для цього 10 г корму розчинили у 20 мМ буферу Tris-HCl (pH 8.0) з вмістом 0,1 мг/л альбуміну бичачої сироватки та струшували 1 годину при умовах 150 об/хв при 20 °C. Надалі зразки центрифугували 15 хвилин при прискоренні 4000 (g), чистий супернатант розбавили відповідно (від 10^{-2} до 10^{-3}) та використали у розчині FB1.

Кількісно FB1 визначали способом LC-MS (рідинна хроматографія – мас-спектрометрія) за методикою Heintz et al. [J. of Biotechnology, 2010, 145, pp. 120-129, 2.6.3. "Liquid chromatography-mass spectrometry"]. Для цього виконували калібрування стандартним розчином FB1, який додатково містив повну мітку ^{13}C , з внутрішнім стандартом FB1 [Biopure Referenzsubstanzen GmbH Tulln, Austria]. На відміну від методики Heintz et al. (2010), вимірювали лише розкладання FB1 для визначення каталітичної ферментативної активності застосованих розчинів поліпептидів. Каталітична ферментативна активність застосованих розчинів поліпептидів визначалася в одиницях на мілілітр, а за одиницю приймалося зменшення концентрації FB1 на 1 мкмоль у хвилину у вищеописаних умовах при тестуванні.

Для визначення питомих активностей концентрації ферментів визначали методами кількісного вестерн-блотінгу або за допомогою аналізу ELISA. Питомі активності ферментів розраховувалися в одиницях активності, виходячи з застосованої кількості ферменту, і виражалася в одиницях на мг.

Приклад 3: Температурна стабільність поліпептидів, здатних розкласти токсини фузаріума. Експресію та кількісне визначення здатних розкласти токсини фузаріума поліпептидів виконували як в Прикладах 1 та 2. Перед визначенням активності лізат клітин поділяли на кілька порцій (по 60 мл кожна). Від 2 до 10 порцій піддавали тепловій обробці впродовж 5 хвилин у стандартному комерційно доступному термоблоці для полімеразної ланцюгової реакції (наприклад, Eppendorf Mastercycler Gradient), причому кожна порція була інкубована при різній температурі. Тим часом інша 100 % контрольна порція лізату клітин була інкубована на льоді. Після теплової обробки всі зразки та дослідні суміші були інкубовані протягом 1 хвилини при 10 °C, щоб вирівняти температури. Ферментативну активність як оброблених теплом, так і 100 % контрольних зразків визначали як у Прикладі 2. Активність, що залишилася після теплової обробки, називається залишковою активністю. Температура, при якій залишкова активність становить 50 % у порівнянні з термічно необробленим 100 % контрольним зразком, скорочено записується як T(50 %) і є мірою температурної стабільності поліпептиду.

Підвищення T(50 %) варіантів поліпептидів у градусах Цельсія відносно поліпептидної Послідовності № 46 або Послідовності № 1 відповідно є мірою підвищення температурної стабільності. Зростання величини T(50 %) можна виразити у °C, а також у процентах відносно значення T(50 %) батьківського поліпептиду. Наступний приклад є ілюстративним. Якби батьківський фермент мав каталітичну активність 50 од./мл після 5 хвилин інкубації на льоді і та каталітичну активність 25 од./мл після 5 хвилин інкубації при 48 °C, то значення T(50 %) становило б 48 °C. Якби значення T(50 %) варіанту поліпептиду становило 51 °C, відносний приріст температурної стабільності (T(50 %)) дорівнював би 6.25. Це витікає з різниці між двома значеннями T(50 %) у 3 °C, поділеної на значення T(50 %) батьківського ферменту 48 °C, помноженої на 100.

Замість каталітичної активності для визначення температурної стабільності можна застосовувати питому активність.

Також температурну стабільність можна визначати альтернативними аналізами ферменту, навіть не визначаючи каталітичну активність реакції з FB1. Важливим є те, що беруть рівні кількості поліпептиду після теплової обробки та 100 % контрольного зразка, що забезпечується, наприклад, застосуванням рівних кількостей клітинного лізату.

Замість каталітичної активності можна використовувати сигнали вимірювання аналізів ферментативного розкладання (мас-спектрометрія, оптична щільність тощо) для визначення температурної стабільності. Якщо сигнал вимірювання є прямо пропорційним до ферментативної активності (наприклад, пікова площа FB1, що прореагував), то значенням T(50 %) поліпептиду є температура, при якій значення вимірюваного сигналу від поліпептиду після теплової обробки становить 50 % від значення вимірюваного сигналу від 100 % контрольного зразка поліпептиду.

Температурна стабільність (T(50 %)) поліпептиду Послідовності № 46 визначалася рівною

42 °C, а поліпептиду Послідовності № 1 – 45 °C. Отже, відносно зростання температурної стабільності, якого можна було досягти вкороченням послідовності на N-кінці, становило біля 7 %. Більш того, можна було також визначити зростання ферментативної активності поліпептиду Послідовності № 1 відносно батьківського поліпептиду Послідовності № 46.

- 5 Температурну стабільність поліпептиду Послідовності № 1 можна було і далі підвищити шляхом селективного заміщення окремих амінокислот. У Таблиці 1 наведене відносне зростання температурної стабільності варіантів поліпептидів щодо батьківського поліпептиду Послідовності № 1.

Таблиця 1

Модифікації варіантів поліпептидів та відносне зростання їх температурної стабільності щодо батьківського ферменту Послідовності № 1

Модифікація Послідовності № 1	Відносне зростання Т (50 %)	№ послідовності поліпептиду, яка містить модифікації
H10Q	4.4 %	-
A33E	4.4 %	-
N66D	6.7 %	-
G107E	4.4 %	-
I140P	4.4 %	-
L144M	4.4 %	-
L149F	4.4 %	-
K151R	4.4 %	-
V157Y	4.4 %	-
L199I	6.7 %	-
R266S	4.4 %	-
Q267P	4.4 %	-
K270F	4.4 %	-
R272H	4.4 %	-
G275E	4.4 %	-
G275A	4.4 %	-
G280D	4.4 %	-
G280P	4.4 %	-
R284T	4.4 %	-
R284P	4.4 %	-
L286P	4.4 %	-
L286R	4.4 %	-
K293E	4.4 %	-
L302I	6.7 %	-
A312F	4.4 %	-
L329F	4.4 %	-
Q332E	4.4 %	-
F360V	4.4 %	-
S363T	4.4 %	-
Q364H	4.4 %	-
Q364L	4.4 %	-
F365I	4.4 %	-
N367H	4.4 %	-
L371V	4.4 %	-
L371M	4.4 %	-
L372F	4.4 %	-
A377V	6.7 %	-
T389L	4.4 %	-
I391V	4.4 %	-
A394P	6.7 %	-

Продовження таблиці 1

Модифікація Послідовності № 1	Відносне зростання Т (50 %)	№ послідовності поліпептиду, яка містить модифікації
S418A	4.4 %	-
M419V	4.4 %	-
E424A	6.7 %	-
E424K	4.4 %	-
A427V	4.4 %	-
A429P	4.4 %	-
S430A	6.7 %	-
T436A	4.4 %	-
T436S	4.4 %	-
A440G	4.4 %	-
A440S	4.4 %	-
V443T	4.4 %	-
V447A	4.4 %	-
Q453R	4.4 %	-
T455S	4.4 %	-
K456Q	4.4 %	-
S457T	4.4 %	-
F462Y	4.4 %	-
E463D	6.7 %	-
R464I	4.4 %	-
R465H	4.4 %	-
R465S	4.4 %	-
R465G	4.4 %	-
M469K	4.4 %	-
S473A	4.4 %	-
G478D	4.4 %	-
K487N	4.4 %	-
Q490P	4.4 %	-
L199I/A394P	13.3 %	-
N66D/L199I	11.1 %	-
L199I/L302I	13.3 %	-
L199I/A377V	15.6 %	-
L199I/E424A	11.1 %	-
L199I/S430A	11.1 %	-
L199I/E463D	13.3 %	-
L199I/L302I/A394P	20.0 %	-
L199I/L302I/A377V	17.8 %	-
L199I/L302I/E424A	17.8 %	-
L199I/A377V/A394P	22.2 %	-
L199I/A394P/A429P	17.8 %	-
L372F/A394P/V443T	17.8 %	-
L199I/L302I/L372F	15.6 %	-
L144M/L199I/L302I	20.0 %	-
F360V/A394P/V443T	17.8 %	-
H10Q/K151R/A302I	15.6 %	-
R266S/A377V/E424K	20.0 %	-
Q267/A394P/T436S	17.8 %	-
R272H/G280D/E463D	20.0 %	-
G275A/L302I/F360V	17.8 %	-
N66D/L286P/N367H	15.6 %	-
R284T/L286R/S430A	15.6 %	-

Продовження таблиці 1

Модифікація Послідовності № 1	Відносне зростання Т (50 %)	№ послідовності поліпептиду, яка містить модифікації
K293E/E424A/M469K	20.0 %	-
S363T/A377V/K456Q	20.0 %	-
Q364H/L371V/S430A	17.8 %	-
L199I/Q364L/Q490P	15.6 %	-
F365I/A394P/R464I	15.6 %	-
L371M/A377V/A429P	17.8 %	-
L302I/L372F/Q453R	15.6 %	-
T389L/M419V/E463D	17.8 %	-
I391V/A394P/A440G	20.0 %	-
S418A/S430A/F462Y	20.0 %	-
N66D/A427V/V443T	17.8 %	-
A440S/S457T/E463D	20.0 %	-
L199I/V447A/T455S	20.0 %	-
A377V/R465H/K487N	17.8 %	-
L302I/R465S/G478D	15.6 %	-
A377V/R465G/S473A	20.0 %	-
N66D/L199I/L302I/A394P/E424A/S430A	26.7 %	Послідовність № 2
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A	31.1 %	Послідовність № 3
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/ E463D	37.8 %	Послідовність № 4
N66D/L144M/L199I/L302I/F360V/L372F/A377V/ A394P/E424A/S430A/V443T/E463D	33.3 %	Послідовність № 5
L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/ S430A/E463D	31.1 %	Послідовність № 6
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P	26.7 %	Послідовність № 7
N66D/L199I/L302I/Q364H/A377V/A394P/E424A/ S430A/E463D	35.5 %	Послідовність № 8
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/ E463D/R465H	40.0 %	Послідовність № 9
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/ A440G/E463D	37.8 %	Послідовність № 10
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/ V447A/E463D	35.5 %	Послідовність № 11
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/S418A/E424A/ S430A/E463D	35.5 %	Послідовність № 12
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/T436A/ S430A/E463D	35.5 %	Послідовність № 13
N66D/L199I/L302I/Q364L/A377V/A394P/E424A/ S430A/E463D	35.5 %	Послідовність № 14
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/ E463D/Q490P	37.8 %	Послідовність № 15
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/ E463D/M469K	37.8 %	Послідовність № 16
N66D/L199I/L302I/A377V/T389L/A394P/E424A/ S430A/E463D	40.0 %	Послідовність № 17
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/ E463D/R465S	35.5 %	Послідовність № 18
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/ E463D/R464I	40.0 %	Послідовність № 19
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/ E463D/R465G	35.5 %	Послідовність № 20

Продовження таблиці 1

Модифікація Послідовності № 1	Модифікація Послідовності № 1	Модифікація Послідовності № 1
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/A440S/E463D	33.3 %	Послідовність № 21
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/S457T/E463D	37.8 %	Послідовність № 22
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/T436S/E463D	35.5 %	Послідовність № 23
N66D/L199I/L302I/S363T/L371V/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D	40.0 %	Послідовність № 24
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/V447A/Q453R/E463D	35.5 %	Послідовність № 25
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/K456Q/F462Y/E463D	40.0 %	Послідовність № 26
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/E463D	35.5 %	Послідовність № 27
N66D/L199I/L302I/F365I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/K487N	33.3 %	Послідовність № 28
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/K487N	33.3 %	Послідовність № 29
N66D/L199I/L302I/Q364L/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/E463D/R465S/M469K	51.1 %	Послідовність № 30
N66D/L199I/L302I/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/E463D/R465S/M469K	46.7 %	Послідовність № 31
N66D/L199I/L302I/S363T/Q364L/L371V/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K	60.0 %	Послідовність № 32
N66D/L199I/L302I/S363T/L371V/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K	57.8 %	Послідовність № 33
N66D/L199I/L302I/Q364L/N367H/L371V/A377V/T389L/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/A440S/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K/Q490P	62.2 %	Послідовність № 34
N66D/L199I/L302I/N367H/L371V/A377V/T389L/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/A440S/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K/Q490P	62.2 %	Послідовність № 35
N66D/L199I/L302I/S363T/N367H/L371V/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/Q490P	42.2 %	Послідовність № 36
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/A440S/V447A/E463D	46.7 %	Послідовність № 37
N66D/L199I/L302I/A377V/T389L/A394P/E424A/S430A/S457T/E463D/R464I/R465S/M469K	48.9 %	Послідовність № 38
N66D/L199I/L302I/S363T/L371V/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/A440S/V447A/S457T/E463D/R464I/M469K/Q490P	55.5 %	Послідовність № 39
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/V447A/E463D/R465S/M469K/Q490P	46.7 %	Послідовність № 40
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/E463D/R465S/M469K/K487N/Q490P	51.1 %	Послідовність № 41

Продовження таблиці 1

Модифікація Послідовності № 1	Модифікація Послідовності № 1	Модифікація Послідовності № 1
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/A394P/M419V/ E424A/A427V/S430A/V447A/Q453R/E463D/ R465S/M469K/K487N/Q490P	55.5 %	Послідовність № 42
N66D/L199I/L302I/N367H/L371V/A377V/T389L/ A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/A429P/ S430A/T436A/A440S/V447A/S457T/E463D/ R464I/R465S/M469K/Q490P	64.4 %	Послідовність № 43
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/T389L/A394P/ M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/V447A/Q453 R/K456Q/F462Y/E463D/R465S/M469K/K487N/ Q490P	62.2 %	Послідовність № 44
N66D/L199I/L302I/N367H/L371V/A377V/T389L/ A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/A429P/ S430A/T436A/A440S/V447A/Q453R/K456Q/ S457T/F462Y/E463D/R464I/R465S/M469K/ K487N/Q490P	65.2 %	Послідовність № 45

Приклад 4: Залежна від температури активність (температурна активність) поліпептидів, які розщеплюють токсини фузаріум

- 5 Перед випробуванням залежної від температури активності варіанти здатних розщеплювати токсини фузаріум поліпептидів були попередньо очищені. Для цього варіанти поліпептидів очистили від супернатантів ферментації у дві стадії, використовуючи аніонообмінну хроматографію, а потім ексклюзійну хроматографію за розміром. Варіанти поліпептидів було пристосовано до концентрацій 1 мг/мл й використано у реакційній суміші з розбавленням 10^{-5} - 10^{-6} у реакційному обсязі 1 мл. Активність визначалася випробуваннями як у Прикладі 3, шляхом гідролізу FB1 з наступним кількісним визначенням FB1 рідинною хроматографією-мас-спектрометрією, випробування проводили при різних температурах. Інкубацію виконували у двох термоблоках (Eppendorf, ThermoMixer) при температурах 10 °C, 20 °C, 30 °C, 35 °C, 40 °C, 45 °C, 50 °C, 55 °C, 60 °C, 65 °C та 70 °C. Через 30 хвилин після початку нагрівання відбирали по 100 мкл кожної реакційної суміші та інактивували протягом 5 хвилин при 99 °C. Зразок, випробуваний у термоблоці при 30 °C, слугував 100 % контрольним зразком. Результати наведені як приклади у таблиці 2.

Таблиця 2

Залежна від температури активність поліпептидів, здатних розщепляти токсини фузаріума. < межі квантифікації – значення величин нижче межі визначення (рівень квантифікації: <0.15 од./л у дослідному препараті)

Послідовності, включаючи заміщення амінокислот	Температура	Відносна активність відносно рівня при 30 °C [%]
Послідовність № 1	10 °C	35
	20 °C	59
	30 °C	100
	35 °C	123
	40 °C	100
	45 °C	105
	50 °C	90
	55 °C	26
	60 °C	< межі квантифікації
	65 °C	< межі квантифікації
	70 °C	< межі квантифікації
Послідовність № 1 з L199I/L302I/A394P	30 °C	100
	40 °C	100
	50 °C	95
	60 °C	62
	70 °C	16
Послідовність № 1 з M/L199I/L302I	30 °C	100
	40 °C	104
	50 °C	91
	60 °C	60
	70 °C	18
Послідовність № 1 з R266S/A377V/E424K	30 °C	100
	40 °C	110
	50 °C	97
	60 °C	63
	70 °C	29
Послідовність № 1 з K293E/E424A/M469K	30 °C	100
	40 °C	98
	50 °C	81
	60 °C	50
	70 °C	< межі квантифікації
Послідовність № 1 з F365I/A394P/R464I	30 °C	100
	40 °C	105
	50 °C	84
	60 °C	57
	70 °C	14
Послідовність № 1 з S418A/S430A/F462Y	30 °C	100
	40 °C	103
	50 °C	89
	60 °C	53
	70 °C	< межі квантифікації

Продовження таблиці 2

Послідовності, включаючи заміщення амінокислот	Температура	Відносна активність відносно рівня при 30 °C [%]
Послідовність № 4	10 °C	33
	20 °C	58
	30 °C	100
	35 °C	109
	40 °C	110
	45 °C	114
	50 °C	148
	55 °C	113
	60 °C	94
	65 °C	83
Послідовність № 43	70 °C	46
	10 °C	31
	20 °C	56
	30 °C	100
	35 °C	113
	40 °C	120
	45 °C	126
	50 °C	157
	55 °C	168
	60 °C	134
Послідовність № 44	65 °C	102
	70 °C	98
	10 °C	33
	20 °C	59
	30 °C	100
	35 °C	110
	40 °C	124
	45 °C	131
	50 °C	162
	55 °C	174
Послідовність № 45	60 °C	126
	65 °C	99
	70 °C	95
	10 °C	41
	20 °C	68
	30 °C	100
	35 °C	115
	40 °C	136
	45 °C	141
	50 °C	164
Послідовність № 45	55 °C	177
	60 °C	137
	65 °C	121
	70 °C	100

Фермент	Температура гранулювання	Залишкова активність, %
Послідовність № 1	75 °C	15
	80 °C	< межі квантифікації
	85 °C	< межі квантифікації
	90 °C	< межі квантифікації
Послідовність № 4	75 °C	57
	80 °C	46
	85 °C	37
	90 °C	14
Послідовність № 43	75 °C	78
	80 °C	73
	85 °C	55
	90 °C	31
Послідовність № 44	75 °C	70
	80 °C	59
	85 °C	48
	90 °C	25
Послідовність № 45	75 °C	72
	80 °C	68
	85 °C	48
	90 °C	30

Приклад 5: Визначення стабільності при гранулюванні поліпептидів, здатних розщепляти токсини фузаріума

- 5 Відібрані варіанти поліпептидів клонували у *Pichia pastoris* у біореакторі за стандартною процедурою у контрольованих аеробних умовах і позаклітинною секрецією. Чистий супернатант відокремлювали від біомаси, додавали речовину-носії (мальтодекстрин) та у розпилювальній сушарці переробляли на порошок, придатний до гранулювання. Здатні розщепляти токсини фузаріума варіанти поліпептидів у вигляді порошку примішували до корму для поросят, кожний
- 10 з однаковою концентрацією 100 од./кг, та переробляли на кормові гранули за контрольованих умов. У ході процесу гранулювання корм зволожували гарячою парою та нагрівали окремими партіями при суворо дотримуваних температурах (від 75 до 95 °C приростами по 5 °C). Після цієї стадії обробки відбувався власне процес гранулювання. Залишкову активність варіантів здатних розкладати токсини фузаріума поліпептидів у складі гранул визначали як у Прикладі 2,
- 15 причому 100 % контролем слугував негранульований корм, що містив варіанти здатних розщепляти токсини фузаріума поліпептидів. Ферментативна активність, яка залишилася після процесу гранулювання, вважається залишковою активністю. Її результати наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Температури гранулювання та залишкова активність поліпептидів, здатних розщепляти токсини фузаріума. < межі квантифікації – Значення величин нижче межі визначення (рівень квантифікації: <0.15 U/л у дослідній суміші)

Фермент	Температура гранулювання	Залишкова активність, %
Послідовність № 1	75 °C	15
	80 °C	< межі квантифікації
	85 °C	< межі квантифікації
	90 °C	< межі квантифікації
Послідовність № 4	75 °C	57
	80 °C	46
	85 °C	37
	90 °C	14
Послідовність № 43	75 °C	78
	80 °C	73
	85 °C	58
	90 °C	31
Послідовність № 44	75 °C	70
	80 °C	59
	85 °C	48
	90 °C	25
Послідовність № 45	75 °C	72
	80 °C	68
	85 °C	48
	90 °C	30

SEQUENCE LISTING

<110> Erber Aktiengesellschaft

<120> FUSARIUMTOXIN SPALTENDE POLYPEPTIDVARIANTEN, ZUSATZSTOFF
ENTHALTEND DIESELBEN UND VERWENDUNG DERSELBEN SOWIE
VERFAHREN ZUR
SPALTUNG VON FUSARIUMTOXIN

<130> P05366PCT

<160> 46

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Modified from SEQ ID-Nr. 46

<400> 1

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asn Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Leu Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Leu Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu

```

325                               330                               335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340                               345                               350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355                               360                               365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Ala Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370                               375                               380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Ala Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385                               390                               395                               400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405                               410                               415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Glu Gly Gly Ala Gly Ala Ser Asp Ile
420                               425                               430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435                               440                               445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg
450                               455                               460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                               470                               475                               480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485                               490

```

```

<210> 2
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 2

```

Gln	Thr	Asp	Asp	Pro	Lys	Leu	Val	Arg	His	Thr	Gln	Ser	Gly	Ala	Val	1	5	10	15
Glu	Gly	Val	Glu	Gly	Asp	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Gly	Ile	Pro	Phe	Ala	20	25	30	
Ala	Pro	Pro	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Trp	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Arg	35	40	45	
Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile	50	55	60	
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	65	70	75	80
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	85	90	95	
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly	100	105	110	
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	115	120	125	
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	130	135	140	
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	145	150	155	160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	165	170	175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	180	185	190	
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	195	200	205	
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg				

210	215	220
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Gln Ser Gln Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly		
225	230	235 240
Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys		
	245	250 255
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg		
	260	265 270
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val		
	275	280 285
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly		
	290	295 300
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys		
305	310	315 320
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu		
	325	330 335
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val		
	340	345 350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly		
	355	360 365
Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Ala Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp		
	370	375 380
Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr		
385	390	395 400
His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser		
	405	410 415
Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile		
	420	425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 3

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 3

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly

100	105	110
Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr	Asp Gly Ser Ala Leu	Ala Gln Lys Gly
115	120	125
Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu		
130	135	140
Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn		
145	150	155
Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn		
165	170	175
Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu		
180	185	190
Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser		
195	200	205
Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg		
210	215	220
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Gln Leu Gly		
225	230	235
Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys		
245	250	255
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg		
260	265	270
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val		
275	280	285
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly		
290	295	300
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys		
305	310	315
		320

```

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
      325                      330                      335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
      340                      345                      350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
      355                      360                      365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
      370                      375                      380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
      385                      390                      395                      400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
      405                      410                      415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
      420                      425                      430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
      435                      440                      445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg
      450                      455                      460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
      465                      470                      475                      480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
      485                      490

```

```

<210> 4
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

```

<400> 4

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val															
1				5					10						15
Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala															
			20					25					30		
Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg															
			35					40					45		
Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile															
			50				55					60			
Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu															
65					70				75						80
Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly															
				85					90					95	
Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly															
			100					105					110		
Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly															
			115					120					125		
Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu															
			130				135					140			
Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn															
145					150					155					160
Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn															
				165					170					175	
Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu															
			180					185					190		
Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser															
			195				200						205		

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

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 5
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 5

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

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

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Val Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Phe Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Thr Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 6
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 6

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Gln Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asn Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

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

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 7
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 7

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

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

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Glu Gly Gly Ala Gly Ala Ser Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 9

<211> 493
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 8

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
210 215 220

Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
225 230 235 240

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser His Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr

```

385                               390                               395                               400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
      405                               410                               415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
      420                               425                               430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
      435                               440                               445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
      450                               455                               460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                               470                               475                               480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
      485                               490

<310>  *
<311>  493
<312>  PRT
<313>  Artificial sequence

<220>
<223>  Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400>  9

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1                               5                               10                               15

Gln Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
      20                               25                               30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
      35                               40                               45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
      50                               55                               60

```

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

275	280	285
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly		
290	295	300
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys		
305	310	315
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu		
	325	330
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val		
	340	345
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly		
	355	360
Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp		
	370	375
Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr		
	385	390
His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser		
	405	410
Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile		
	420	425
Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His		
	435	440
Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg		
	450	455
His Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly		
	465	470
Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys		
	485	490

<210> 10
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220>

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 10

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn

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

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Gly Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 11
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<230>
<233> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 11

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile

50		55		60
Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu				
65		70		75
Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly				
	85		90	95
Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly				
	100		105	110
Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly				
	115		120	125
Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu				
	130		135	140
Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn				
	145		150	155
Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn				
	165		170	175
Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu				
	180		185	190
Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser				
	195		200	205
Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg				
	210		215	220
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly				
	225		230	235
Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys				
	245		250	255
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg				
	260		265	270

Pro Met Gly	Pro Ile Leu Asp	Gly Tyr Val Leu Arg	Thr Leu Asp Val
275	280	285	
Asp Ala Phe	Ala Lys Gly Ala Phe Arg	Lys Ile Pro Val Ile Val Gly	
290	295	300	
Gly Asn Ala Asp Glu	Gly Arg Ala Phe Thr	Asp Arg Leu Pro Val Lys	
305	310	315	320
Thr Val Leu Glu Tyr Arg	Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly	Asp Gln	
325	330	335	
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys	Tyr Pro Ala Asn Ser	Asp Ala Asp Val	
340	345	350	
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu	Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly		
355	360	365	
Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala	Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp		
370	375	380	
Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile	Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr		
385	390	395	400
His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val	Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser		
405	410	415	
Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala	Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile		
420	425	430	
Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser	Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His		
435	440	445	
Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr	Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg		
450	455	460	
Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe	Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly		
465	470	475	480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 12
<211> 483
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 12

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

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

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ala Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 19
<211> 493
<212> FRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 13

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile	50	55	60	
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	65	70	75	80
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	85	90	95	
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly	100	105	110	
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	115	120	125	
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	130	135	140	
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	145	150	155	160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	165	170	175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	180	185	190	
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	195	200	205	
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	210	215	220	
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	225	230	235	240
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	245	250	255	

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 14

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 14

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Gln
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

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

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Leu Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 15
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 15

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala	Pro	Pro	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Trp	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Arg	
		35					40					45				
Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile	
	50					55				60						
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	
65					70					75					80	
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	
			85						90					95		
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly	
			100					105					110			
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	
		115					120					125				
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	
	130					135					140					
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	
145					150					155					160	
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	
				165					170					175		
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	
			180					185					190			
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	
		195					200					205				
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	
	210					215					220					
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	
225					230					235					240	

Ala Asp Ile Ser	Ala Leu Arg Arg	Ala Asp Ala Gly	Glu Leu Thr Lys
245		250	255
Ile Ala Gln Ser	Arg Ile Pro Met	Ser Arg Gln Phe	Thr Lys Pro Arg
260		265	270
Pro Met Gly Pro	Ile Leu Asp Gly	Tyr Val Leu Arg	Thr Leu Asp Val
275		280	285
Asp Ala Phe Ala	Lys Gly Ala Phe	Arg Lys Ile Pro	Val Ile Val Gly
290		295	300
Gly Asn Ala Asp	Glu Gly Arg Ala	Phe Thr Asp Arg	Leu Pro Val Lys
305		310	315
Thr Val Leu Glu	Tyr Arg Ala Tyr	Leu Thr Glu Gln	Phe Gly Asp Glu
	325		330
Ala Asp Ala Trp	Glu Arg Cys Tyr	Pro Ala Asn Ser	Asp Ala Asp Val
	340		345
Pro Ala Ala Val	Ala Arg Leu Phe	Gly Asp Ser Gln	Phe Asn Asn Gly
	355		360
Ile Glu Leu Leu	Ser Ala Ala Phe	Val Lys Trp Arg	Thr Pro Leu Trp
	370		375
Arg Tyr Arg Phe	Thr Gly Ile Pro	Gly Pro Gly Arg	Arg Pro Ala Thr
	385		390
His Gly Asp Glu	Ile Pro Tyr Val	Phe Ala Asn Leu	Gly Pro Ser Ser
	405		410
Val Ser Met Phe	Gly Ser Leu Ala	Gly Gly Ala Gly	Ala Ala Asp Ile
	420		425
Lys Leu Ala Thr	Glu Met Ser Ala	Ala Trp Val Ser	Phe Ala Val His
	435		440
Gly Val Pro Asp	Gln Gly Thr Lys	Ser His Trp Pro	Arg Phe Asp Arg

```

450                               455                               460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                               470                               475                               480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485                               490

<210> 16
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 16

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1                               5                               10                               15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20                               25                               30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35                               40                               45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50                               55                               60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65                               70                               75                               80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85                               90                               95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100                              105                              110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115                              120                              125

```

Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu
130						135					140				
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn
145						150					155				160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn
				165					170					175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu
			180						185					190	
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser
		195					200					205			
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg
210						215						220			
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly
225						230					235				240
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys
				245					250						255
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg
			260						265					270	
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val
		275					280						285		
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly
290						295						300			
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys
305					310					315					320
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu
				325					330					335	
Ala	Asp	Ala	Trp	Glu	Arg	Cys	Tyr	Pro	Ala	Asn	Ser	Asp	Ala	Asp	Val

```

340                               345                               350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355                               360                               365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370                               375                               380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385                               390                               395

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405                               410                               415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420                               425                               430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435                               440                               445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450                               455                               460

Arg Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                               470                               475                               480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485                               490

```

```

<210> 17
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

```

```

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

```

```

<400> 17

```

```

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1              5              10              15

```

Glu Gly Val	Glu Gly Asp Val	Glu Thr Phe Leu Gly Ile	Pro Phe Ala
20		25	30
Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg			
35	40		45
Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile			
50	55		60
Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu			
65	70	75	80
Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly			
85	90		95
Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly			
100	105		110
Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly			
115	120		125
Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu			
130	135		140
Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn			
145	150	155	160
Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn			
165	170		175
Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu			
180	185		190
Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser			
195	200		205
Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg			
210	215	220	
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly			

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

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 18
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 18

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly

115	120	125
Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu		
130	135	140
Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn		
145	150	155
Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn		
	165	170
Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu		
	180	185
Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser		
	195	200
Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg		
	210	215
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly		
	225	230
Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys		
	245	250
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg		
	260	265
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val		
	275	280
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly		
	290	295
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys		
	305	310
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu		
	325	330
		335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 19
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 19

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val

1	5	10	15
Glu Gly Val	Glu Gly Asp Val	Glu Thr Phe Leu Gly Ile	Pro Phe Ala
20	25	30	
Ala Pro Pro Val	Gly Asp Leu Arg Trp Arg	Pro Pro Ala Pro	Pro Arg
35	40	45	
Ala Trp Ala Gly Thr	Arg Asp Gly Arg Arg	Phe Ala Pro Asp	Cys Ile
50	55	60	
Gly Asp Glu Arg Leu	Arg Glu Gly Ser Arg	Ala Ala Gly Thr	Ser Glu
65	70	75	80
Asp Cys Leu Tyr	Leu Asn Ile Trp Ser	Pro Lys Gln Val	Gly Lys Gly
85	90	95	
Gly Leu Pro Val Met	Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly	Phe Ser Gly Gly	
100	105	110	
Ser Gly Ala Val Pro	Tyr Tyr Asp Gly Ser	Ala Leu Ala Gln	Lys Gly
115	120	125	
Val Val Val Val Thr	Phe Asn Tyr Arg Ala Gly	Ile Leu Gly Phe	Leu
130	135	140	
Ala His Pro Ala Leu	Ser Lys Glu Ser Pro	Asn Gly Val Ser	Gly Asn
145	150	155	160
Tyr Gly Leu Leu Asp	Met Leu Ala Ala Phe	Lys Trp Val Gln	Asn Asn
165	170	175	
Ile Arg Glu Phe Gly	Gly Asp Pro Asn Arg	Val Thr Val Phe	Gly Glu
180	185	190	
Ser Ala Gly Ala Ser	Ala Ile Gly Leu Leu	Leu Thr Ser Pro	Leu Ser
195	200	205	
Glu Ser Ala Phe Asn	Gln Ala Ile Leu Gln	Ser Pro Gly Leu	Ala Arg
210	215	220	

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

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 20
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 20

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Gln Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly		
115	120	125
Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu		
130	135	140
Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn		
145	150	155
Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn		
	165	170
Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu		
	180	185
Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser		
	195	200
Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg		
	210	215
Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly		
	225	230
Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys		
	245	250
Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg		
	260	265
Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val		
	275	280
Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly		
	290	295
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys		
	305	310
		315
		320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Gly Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 31
<211> 493
<212> PRI
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 21

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Gln Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Gln
180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
195 200 205

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

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 22
<211> 493
<212> FRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 22

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

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

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Thr His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 23

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 23

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

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

```

                                405                                410                                415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
    420                                425                                430

Lys Leu Ala Ser Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
    435                                440                                445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
    450                                455                                460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
    465                                470                                475                                480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
    485                                490

<210> 24
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 24

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1          5          10          15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20          25          30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35          40          45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50          55          60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65          70          75          80

```

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

290		295		300
Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys				
305		310		315
Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu				
	325		330	335
Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val				
	340		345	350
Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Gln Phe Asn Asn Gly				
	355		360	365
Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp				
	370		375	380
Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr				
385		390		395
His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser				
	405		410	415
Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile				
	420		425	430
Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His				
	435		440	445
Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg				
	450		455	460
Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly				
465		470		475
Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys				
	485		490	

<210> 25
<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 25

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu

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

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Arg Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 26
<211> 493
<212> FRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 26

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu

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

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Gln Ser His Trp Pro Arg Tyr Asp Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 27
 <211> 493
 <212> PRI
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 27

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

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

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 28

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<480> 28

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Ile Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Gln Pro Ser Lys
495 499

<210> 29
<211> 493
<212> FRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 29

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Gln Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

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

Ile Glu Met Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 30
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 30

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile	50	55	60
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	65	70	75
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	85	90	95
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly	100	105	110
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	115	120	125
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	130	135	140
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	145	150	155
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	165	170	175
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	180	185	190
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	195	200	205
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	210	215	220
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	225	230	235
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	245	250	255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Leu Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly

465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
465 480

<210> 31
<211> 493
<212> FRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 31

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

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

```

355                               360                               365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370                               375                               380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385                               390                               395                               400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405                               410                               415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420                               425                               430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435                               440                               445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450                               455                               460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                               470                               475                               480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485                               490

<210> 32
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 32

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1          5          10          15

Gln Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20          25          30

```

Ala	Pro	Pro	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Trp	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Arg
	35					40					45				
Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile
50					55					60					
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu
65				70						75					80
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly
			85						90					95	
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly
			100					105					110		
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly
		115					120					125			
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu
	130					135					140				
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn
145					150					155					160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn
				165					170					175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu
			180					185					190		
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser
		195					200					205			
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg
	210					215					220				
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly
225					230					235					240
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys

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

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 33
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 33

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu

130																	
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn		
145					150					155					160		
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn		
				165					170					175			
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu		
			180					185					190				
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser		
		195					200					205					
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg		
210						215					220						
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly		
225					230					235					240		
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys		
				245					250					255			
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg		
			260					265					270				
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val		
		275					280					285					
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly		
290						295					300						
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys		
305					310					315					320		
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu		
				325					330					335			
Ala	Asp	Ala	Trp	Glu	Arg	Cys	Tyr	Pro	Ala	Asn	Ser	Asp	Ala	Asp	Val		
			340					345					350				

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 34
<211> 493
<212> FRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 34

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala

			20					25					30			
Ala	Pro	Pro	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Trp	Arg	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Arg	
		35					40					45				
Ala	Trp	Ala	Gly	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Arg	Phe	Ala	Pro	Asp	Cys	Ile	
50						55				60						
Gly	Asp	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Gly	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	
65					70					75					80	
Asp	Cys	Leu	Tyr	Leu	Asn	Ile	Trp	Ser	Pro	Lys	Gln	Val	Gly	Lys	Gly	
				85				90						95		
Gly	Leu	Pro	Val	Met	Ile	Trp	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly	
			100				105						110			
Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	
		115					120					125				
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	
	130					135					140					
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	
145					150					155					160	
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	
			165						170					175		
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	
		180					185						190			
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	
		195					200					205				
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	
	210					215				220						
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	
225					230				235						240	

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

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 35
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 35

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	130	135	140	
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	145	150	155	160
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	165	170	175	
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	180	185	190	
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	195	200	205	
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	210	215	220	
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	225	230	235	240
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	245	250	255	
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	260	265	270	
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	275	280	285	
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly	290	295	300	
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	305	310	315	320
Thr	Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu	325	330	335	

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn His Gly
355 360 365

Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 36
<211> 493
<212> FRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 36

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 37

<211> 493

<212> PRI

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 37

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	115	120	125
Val	Val	Val	Val	Thr	Phe	Asn	Tyr	Arg	Ala	Gly	Ile	Leu	Gly	Phe	Leu	130	135	140
Ala	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Lys	Glu	Ser	Pro	Asn	Gly	Val	Ser	Gly	Asn	145	150	155
Tyr	Gly	Leu	Leu	Asp	Met	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Trp	Val	Gln	Asn	Asn	165	170	175
Ile	Arg	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Phe	Gly	Glu	180	185	190
Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Pro	Leu	Ser	195	200	205
Glu	Ser	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Ile	Leu	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Ala	Arg	210	215	220
Pro	Leu	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Ala	Asn	Gly	Leu	Glu	Leu	Gly	225	230	235
Ala	Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	245	250	255
Ile	Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	260	265	270
Pro	Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	275	280	285
Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Val	Gly	290	295	300
Gly	Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	305	310	315

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 38

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 38

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val															
1		5					10						15		
Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala															
	20					25					30				
Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg															
	35					40					45				
Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile															
50					55					60					
Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Gln															
65				70				75						80	
Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly															
			85				90						95		
Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly															
	100						105					110			
Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly															
	115					120					125				
Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu															
	130					135				140					
Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn															
145				150				155						160	
Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn															
			165					170					175		
Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu															
	180					185					190				
Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser															
	195					200					205				

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

```

                                420                425                430
Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
                                435                440                445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Thr His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
                                450                455                460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                                470                475                480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
                                485                490

<210> 39
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 39

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1                                5                                10                15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20                                25                                30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35                                40                                45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50                                55                                60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65                                70                                75                80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85                                90                95

```

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
210 215 220

Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
225 230 235 240

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys

```

305                      310                      315                      320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
      325                      330                      335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
      340                      345                      350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Gln Phe Asn Asn Gly
      355                      360                      365

Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
      370                      375                      380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385                      390                      395                      400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
      405                      410                      415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
      420                      425                      430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
      435                      440                      445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Thr His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
      450                      455                      460

Arg Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465                      470                      475                      480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
      485                      490

```

```

<210> 40
<211> 493
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<230>

```

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 40

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser

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

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 41
<211> 493
<212> FRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 41

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly

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

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Met Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 42

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 42

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

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

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Arg Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 49
<211> 493
<212> FRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 43

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

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

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn His Gly
 355 360 365

 Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

 Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

 Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Pro Ala Asp Ile
 420 425 430

 Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445

 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Thr His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
 450 455 460

 Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
 485 490

<210> 44
 <211> 493
 <212> FRI
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 44

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

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

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Arg Gly Thr Gln Ser His Trp Pro Arg Tyr Asp Arg
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 45

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Polypeptidvariante der SEQ ID-Nr. 1

<400> 45

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Pro Met Gly	Pro Ile Leu Asp	Gly Tyr Val Leu Arg	Thr Leu Asp Val
275		280	285
Asp Ala Phe	Ala Lys Gly Ala	Phe Arg Lys Ile Pro	Val Ile Val Gly
290		295	300
Gly Asn Ala	Asp Glu Gly Arg	Ala Phe Thr Asp	Arg Leu Pro Val Lys
305		310	315
Thr Val Leu	Glu Tyr Arg Ala	Tyr Leu Thr Glu	Gln Phe Gly Asp Glu
	325	330	335
Ala Asp Ala	Trp Glu Arg Cys	Tyr Pro Ala Asn	Ser Asp Ala Asp Val
	340	345	350
Pro Ala Ala	Val Ala Arg Leu	Phe Gly Asp Ser	Gln Phe Asn His Gly
	355	360	365
Ile Glu Val	Leu Ser Ala Ala	Phe Val Lys Trp	Arg Thr Pro Leu Trp
	370	375	380
Arg Tyr Arg	Phe Leu Gly Ile	Pro Gly Pro Gly	Arg Arg Pro Ala Thr
	385	390	395
His Gly Asp	Glu Ile Pro Tyr	Val Phe Ala Asn	Leu Gly Pro Ser Ser
	405	410	415
Val Ala Val	Phe Gly Ser Leu	Ala Gly Gly Val	Gly Pro Ala Asp Ile
	420	425	430
Lys Leu Ala	Ala Glu Met Ser	Ser Ala Trp Val	Ser Phe Ala Ala His
	435	440	445
Gly Val Pro	Asp Arg Gly Thr	Gln Thr His Trp	Pro Arg Tyr Asp Ile
	450	455	460
Ser Gly Glu	Ile Lys Thr Phe	Gly Ser Gln Val	Gly Ser Gly Glu Gly
	465	470	475
Leu Gly Val	Ser Pro Ser Asn	Ala Cys Pro Pro	Ser Lys

485

490

<210> 46
 <211> 540
 <212> PRT
 <213> Sphingopyxis sp.

<400> 46

Val Lys Glu His Gln Cys Arg Gly Gly Arg Ala Ser Pro Ala Ala Pro
 1 5 10 15

Ala Thr Trp Leu Ala Arg Ile Ser Val Ser Arg Gly Ala Ser Ala Ile
 20 25 30

Ala Trp Thr Phe Met Leu Gly Ala Thr Ala Ile Pro Val Ala Ala Gln
 35 40 45

Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val Glu
 50 55 60

Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala Ala
 65 70 75 80

Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg Ala
 85 90 95

Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile Gly
 100 105 110

Asn Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu Asp
 115 120 125

Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly Gly
 130 135 140

Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly Val
 165 170 175

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

Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val Pro
385 390 395 400

Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly Ile
405 410 415

Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Ala Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp Arg
420 425 430

Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Ala Gly Arg Arg Pro Ala Thr His
435 440 445

Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser Val
450 455 460

Ser Met Phe Gly Ser Leu Glu Gly Gly Ala Gly Ala Ser Asp Ile Lys
465 470 475 480

Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His Gly
485 490 495

Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg Arg
500 505 510

Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly Leu
515 520 525

Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
530 535 540

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Варіант токсинрозщеплюючого поліпептиду фузаріуму карбоксилестерази токсину фузаріуму послідовності SEQ ID NO:46, який **відрізняється** тим, що варіант поліпептиду містить послідовність амінокислот, укорочену 47 амінокислотами на N-кінці, причому послідовність амінокислот є принаймні на 70 %, краще - на 80 %, найкраще - на 100 % ідентична послідовності SEQ ID NO:1, з послідовністю секцій 48-540 SEQ ID NO:46, причому температурна стабільність (T(50 %)) поліпептидної SEQ ID NO:46 визначається рівною 42 °С, а у варіанті поліпептиду послідовності SEQ ID NO:1 вона становить 45°, або модифікації послідовності SEQ ID NO:1 мають відносно більшу величину T(50 %) у порівнянні з послідовністю SEQ ID NO:1 батьківського ферменту, причому у принаймні одній позиції, вибраній з групи 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 та 490 міститься замінююча амінокислота як модифікація, причому замінююча амінокислота у позиціях 10 та 456 вибрана з групи Q, E, N, H, K та R, у позиціях 33, 107, 293 та 332 - з групи E, Q, D, K, R та N, у позиціях 66, 463 та 478 - з групи D, E, K, N, Q та R, у позиціях 140 та 490 - з групи P, A, S та N, у позиціях 144 та 367 - з групи I, L, M та V, у позиціях 149, 270, 312, 329 та 372 - з групи F, Y, W та H, у позиціях 151 та 453 - з групи D, E, K та R, у позиціях 157 та 462 - з групи F, H, W та Y, у позиціях 199, 302, 365 та 464 - з групи I, L, M та V, у позиціях 266 та 455 - з групи A, S та T, у позиціях 267, 394 та 429 - з групи A, N, P та S, у позиції 272 - з групи H, N, Q та S, у позиції 275 - з групи A, D, E, G, K, N, Q, R та S, у позиції 280 - з групи A, D, E, K, N, P, Q, R та S, у позиції 284 - з групи A, N, P, S, T та V, у позиції 286 - з групи A, D, E, K, N, P, R та S, у позиціях 360, 377, 391, 419 та 427 - з групи A, I, L, S, T та V, у позиціях 363, 443 та 457 - з групи A, S, T та V, у позиції 364 - з групи H, I, L, M, N, Q, S та V, у позиції 371 - з групи A, I, L, M, S, T та V, у позиції 389 - з групи I, L, M та V, у позиціях 418, 430, 447 та 473 - з групи A, G та S, у позиції 424 - з групи A, D, E, G, K, R та S, у позиції 436 - з групи A, G, S та T, у позиції 440 - з групи A, G, S та T, у позиції 465 - з групи A, G, H, N, Q, S та T, у позиції 469 - з групи D, E, K та R та/або у позиції 487 - з групи N, D, Q, H та S.
2. Варіант поліпептиду за п. 1, який **відрізняється** тим, що замінююча амінокислота вибрана з групи 10Q, 33E, 66D, 107E, 140P, 144M, 149F, 151R, 157Y, 199I, 266S, 267P, 270F, 272H, 275E, 275A, 280D, 280P, 284T, 284P, 286P, 286R, 293E, 302I, 312F, 329F, 332E, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N та 490P.
3. Варіант поліпептиду за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що містить замінюючу амінокислоту принаймні у одній позиції, вибрану з групи 66, 199, 302, 377, 394, 424, 430 та 463.
4. Варіант поліпептиду за пп. 1, 2 або 3, який **відрізняється** тим, що замінююча амінокислота вибрана з групи 66D, 199I, 302I, 377V, 394P, 424A, 430A та 463D.
5. Варіант поліпептиду за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить замінюючі амінокислоти у принаймні двох, таких як три, позиціях послідовності амінокислот, вибраних з групи 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 та 490, причому замінюючі амінокислоти вибрані з групи 10Q, 66D, 144M, 151R, 199I, 266S, 267P, 272H, 275E, 275A, 280D, 284T, 286P, 286R, 293E, 302I, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N та 490P.
6. Варіант поліпептиду за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що послідовність амінокислот варіантів поліпептидів містить комбінації кількох замінюючих амінокислот, де комбінації позицій вибрані з групи 66/199/302/394/424/430, 66/199/302/377/394/424/430, 66/199/302/377/394/424/430/463, 66/144/199/302/360/372/377/394/424/430/443/463, 199/302/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394, 66/199/302/364/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/440/463, 66/199/302/377/394/424/430/447/463, 66/199/302/377/394/418/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/436/430/463, 66/199/302/364/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/490, 66/199/302/377/394/424/430/463/469, 66/199/302/377/389/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/463/464, 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/440/463, 66/199/302/377/394/424/430/457/463,

66/199/302/377/394/424/430/436/463, 66/199/302/363/371/377/394/424/430/463,
66/199/302/377/394/424/430/447/453/463, 66/199/302/377/394/424/430/456/462/463,
66/199/302/377/394/419/424/427/430/463, 66/199/302/365/377/394/424/430/463/487 та
66/199/302/371/377/394/424/430/463/487.

5 7. Варіант поліпептиду за п. 6, який **відрізняється** тим, що послідовності амінокислот варіанта поліпептиду вибрані з послідовностей SEQ ID NO:2-29.

8. Варіант поліпептиду за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що послідовність амінокислот варіанта поліпептиду містить комбінації кількох замісних амінокислот, де комбінації позицій вибрані з групи 66/99/302/364/377/389/394/419/424/427/430/447/463/465/469,

10 66/199/302/377/389/394/419/424/427/430/447/463/465/469,

66/199/302/363/364/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469,

66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469,

66/199/302/364/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465/469/490,

66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465/469/490,

15 66/199/302/363/367/371/377/394/424/430/463/490,

66/199/302/377/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463,

66/199/302/377/389/394/424/430/457/463/464/465/469,

66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/440/447/457/463/464/469/490,

66/199/302/377/394/424/430/463/447/490/469/465,

20 66/199/302/377/394/424/430/463/490/469/465/419/427/371/487,

66/199/302/371/377/394/419/424/427/430/447/453/463/465/469/487/490,

66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/457/463/464/465/469/490,

66/199/302/371/377/389/394/419/424/427/430/436/447/453/456/462/463/465/469/490/487 та

66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/453/456/457/4

25 62/463/464/465/469/487/490.

9. Варіант поліпептиду за п. 8, який **відрізняється** тим, що послідовність амінокислот варіанта поліпептиду вибрана з послідовностей SEQ ID NO:30-45.

10. Ізольований полінуклеотид, який **відрізняється** тим, що містить нуклеотидну послідовність, яка кодує варіанти поліпептидів за будь-яким з пп. 1-9.

30 11. Здатна розщеплювати токсини фузаріуму добавка, яка **відрізняється** тим, що містить принаймні один варіант поліпептиду за пп. 1-9 та, за бажанням, принаймні один додатковий матеріал.

12. Добавка за п. 11, яка **відрізняється** тим, що додатковий матеріал вибраний з таких як інертні носії, вітаміни, мінерали, фітогенні речовини, ферменти та інші компоненти для детоксикації мікотоксинів, наприклад ферменти, здатні розщеплювати мікотоксини, такі як афлатоксинаоксидази, ерготамінгідролази, ерготамінамідази, зеараленонестерази, зеараленонлактонази, зеараленонгідролази, охратоксинамідази, фумонізінамінотрансферази, амінополіоламіноксидази, деоксиніваленолопоксидгідролази, деоксиніваленолдегідрогенази, деоксиніваленолоксидази, трихотенцендегідрогенази, трихотенценоксидази; та здатні розщеплювати мікотоксини мікроорганізми, та здатні зв'язувати мікотоксини речовини, наприклад, стінки мікробних клітин або неорганічні матеріали, такі як бентоніт.

13. Застосування добавки за п. 11 або 12 для розщеплення принаймні одного токсину фузаріуму у харчових або кормових продуктах, у тому числі гранульованих, таких як для свиней, птиці, великої рогатої худоби, коней, риб або аквакультури.

45 14. Застосування добавки за п. 11 або 12 для розщеплення принаймні одного токсину фузаріуму у технологічних процесах, які протікають при температурі принаймні 50 °C, краще - принаймні 70 °C, таких як виготовлення або обробка харчових або кормових продуктів.

15. Варіант поліпептиду за будь-яким з пп. 1-9 для застосування у препаратах для профілактики та/або лікування мікотоксикозів, спричинених токсинами фузаріуму.

50 16. Спосіб гідролітичного розщеплення принаймні одного токсину фузаріуму, який **відрізняється** тим, що принаймні один токсин фузаріуму змішують з принаймні одним варіантом поліпептиду за пп. 1-9 або принаймні однією добавкою за пп. 11-12, суміш відповідного варіанту поліпептиду та токсину фузаріуму піддають тепловій обробці при температурі принаймні 50 °C, краще - принаймні 70 °C, і суміш обробляють кількістю вологи, достатньою для гідролітичного розщеплення у ході або після теплової обробки.

55 17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що варіант поліпептиду або добавку змішують з харчовим або кормовим продуктом, зараженим принаймні одним токсином фузаріуму, і за бажанням здійснюють теплову обробку в ході процесу гранулювання.

18. Спосіб за п. 16 або 17, який **відрізняється** тим, що варіант поліпептиду додають у межах концентрації від 5 од. до 500 од., краще від 10 од. до 300 од., а краще за все від 50 од. до 100 од. на кілограм харчового або кормового продукту.

Комп'ютерна верстка В. Юкін

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601