



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118744** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)

**C07K 19/00**

**A61K 38/18** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**C12N 15/62** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2014 00875</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>29.06.2012</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.03.2019</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/504,128, 61/515,126</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>01.07.2011, 04.08.2011</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>12.05.2014, Бюл.№ 9</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.03.2019, Бюл.№ 5</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2012/045087, 29.06.2012</b></p> <p>(72) Винахідник(и): <b>Лін Лей (US), Ліндхаут Даррін Е. (US)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ЕнджиЕм БАЙОФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 630 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, United States of America (US)</b></p>	<p>(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010148142 A1, 23.12.2010 WO 2011084808 A2, 14.07.2011 Ai-Luen Wu et al, "FGF19 Regulates Cell Proliferation, Glucose and Bile Acid Metabolism via FGFR4-Dependent and Independent Pathways", PLOS ONE, 01.01.2011, Vol. 6, no. 3, page e17868 WU X. et al. C-terminal tail of FGF19 determines its specificity toward Klotho co-receptors. The journal of biological chemistry, 2008, Vol. 283, no. 48, P. 33304 – 33309 KUROSU H. et al. Tissue-specific expression of betaKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. The journal of biological chemistry, 2007, Vol. 282, no. 37, P. 26687 – 26695 WU X. et al. FGF19-induced hepatocyte proliferation is mediated through FGFR4 activation. The journal of biological chemistry, 2010, Vol. 285, no. 8, P. 5165 – 5170 WU X. et al. Role of FGF19 induced FGFR4 activation in the regulation of glucose homeostasis. Aging, Albany NY, 2009, Vol. 1, no. 12, P. 1023 – 1027 DUROVCOVA V. et al. Plasma concentrations of fibroblast growth factors 21 and 19 in patients with Cushing's syndrome. Physiological research, 2010, Vol. 59, no. 3, P. 415 – 422</p>
---	---

## (54) ХИМЕРНИЙ ПЕПТИД, КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЙОГО МІСТИТЬ, ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ І СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ І ЗАХВОРЮВАНЬ ОБМІНУ РЕЧОВИН

### (57) Реферат:

Винахід стосується химерного пептиду, що має активність знижувати рівень глюкози, фармацевтичної композиції, що містить такий пептид, молекули нуклеїнової кислоти, що його кодує, вектора експресії, трансформованої клітини-хазіяна, способу зниження рівня глюкози та способів лікування гіперглікемії, непереносимості глюкози, метаболічного синдрому, ожиріння, NAFLD та NASH.

UA 118744 C2



## Споріднені заявки

За даною заявці вимагається пріоритет по заявці з серійним номером 61/504128, поданій 1 липня 2011 року, і заявці з серійним номером 61/515126, поданій 4 серпня 2011 року, які обидві повністю включені в даний опис за допомогою посилання.

5      Галузь техніки, до якої належить винахід

Винахід стосується варіантів білків фактора росту фібробластів 19 (FGF19) і пептидних послідовностей (і пептидоміметиків), і злиттів білків і пептидних послідовностей (і пептидоміметиків) фактора росту фібробластів 19 (FGF19) і/або фактора росту фібробластів 21 (FGF21), і варіантів злиття білків і пептидних послідовностей (і пептидоміметиків) фактора росту фібробластів 19 (FGF19) і/або фактора росту фібробластів 21 (FGF21), які мають активність, що знижує рівень глюкози, і способів і застосувань при лікуванні гіперглікемії і інших порушень.

## Вступ

Цукровий діабет являє собою виснажуюче метаболічне захворювання, що викликається відсутністю продукції інсуліну (I типу) або резистентністю до інсуліну, або недостатньою продукцією інсуліну (II типу)  $\beta$ -клітинами підшлункової залози.  $\beta$ -клітини являють собою спеціалізовані ендокринні клітини, які виробляють і зберігають інсулін для вивільнення після прийому їжі. Інсулін являє собою гормон, який полегшує перенесення глюкози з крові в тканини, де вона є необхідною. Пацієнти з діабетом повинні часто спостерігати за рівнями глюкози в крові, і для них можуть бути необхідні численні щодобові ін'єкції інсуліну для виживання. Однак такі пацієнти рідко одержують ідеальні рівні глюкози за допомогою ін'єкції інсуліну (Turner R.C. et al. JAMA, 281:2005 (1999)). Крім того, тривале підвищення рівнів інсуліну може приводити до шкідливих побічних ефектів, таких як гіпоглікемічний шок і десенсибілізація відповіді організму на інсулін. Таким чином, у пацієнтів з діабетом все ще розвиваються хронічні ускладнення, такі як серцево-судинні захворювання, захворювання нирок, сліпота, пошкодження нервів і порушення загоєння ран (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Lancet, 352:837 (1998)).

Як потенційне лікування діабету була запропонована бариатрична хірургія. Передбачали, що зміни секреції гормонів шлунково-кишкового тракту після хірургічної операції обумовлюють нормалізацію діабетичних станів. Вказаний вище молекулярний механізм досі не зрозумілий, хоч як можливий кандидат пропонують глюкагоноподібний пептид 1 (GLP-1) (Rubino F., Diabetes Care, 32 Suppl. 2:S368 (2009)). FGF19 високо експресується в дистальному відділі тонкого кишечника, і трансгенна підвищена експресія FGF19 поліпшує гомеостаз глюкози (Tomlinson E., Endocrinology, 143(5):1741-7 (2002)). Після операції шлункового шунтування у людей підвищуються рівні FGF19 в сироватці. Підвищеною експресією і секрецією FGF19 можна щонайменше частково пояснювати ремісію діабету, що настає після хірургічної операції.

Таким чином, існує необхідність в альтернативних видах лікування гіперглікемічних станів, таких як діабет, предіабет, резистентність до інсуліну, гіперінсулінемія, непереносимість глюкози або метаболічний синдром, і інших порушень і захворювань, асоційованих з підвищеними рівнями глюкози у людей. Винахід задовольняє цю потребу і надає споріднені переваги.

40      Суть винаходу

Винахід частково оснований на варіантах пептидних послідовностей фактора росту фібробластів 19 (FGF19), злиттях пептидних послідовностей фактора росту фібробластів 19 (FGF19) і/або фактора росту фібробластів 21 (FGF21) і варіантах злиттів (химер) пептидних послідовностей фактора росту фібробластів 19 (FGF19) і/або фактора росту фібробластів 21 (FGF21), що мають одну або більше активностей, таких як активність, що знижує рівень глюкози. Такі варіанти і злиття (химери) пептидних послідовностей FGF19 і/або FGF21 включають послідовності, які не підвищують або не індують утворення печінковоклітинної карциноми (HCC) або утворення пухлин HCC. Такі варіанти і злиття (химери) пептидних послідовностей FGF19 і/або FGF21 також включають послідовності, які не індують по суті підвищення або збільшення ліпідного профілю.

У одному з варіантів здійснення химерна пептидна послідовність містить або складається з: N-кінцевої області, що містить щонайменше сім амінокислотних залишків, де N-кінцева область має перше амінокислотне положення і останнє амінокислотне положення, де N-кінцева область містить послідовність DSSPL або DASPH, і C-кінцевої області, що містить ділянку FGF19, де C-кінцева область має перше амінокислотне положення і останнє амінокислотне положення, де C-кінцева область містить амінокислотні залишки 16-29 FGF19 (WGDPIRLRHLYTSG), і де залишок W відповідає першому амінокислотному положенню C-кінцевої області.

У іншому варіанті здійснення химерна пептидна послідовність містить або складається з: N-кінцевої області, що містить ділянку FGF21, де N-кінцева область має перше амінокислотне положення і останнє амінокислотне положення, де N-кінцева область містить послідовність

GQV, і де залишок V відповідає положенню останньої амінокислоти N-кінцевої області, і C-кінцевої області, що містить ділянку FGF19, де C-кінцева область має перше амінокислотне положення і останнє амінокислотне положення, де C-кінцева область містить амінокислотні залишки 21-29 FGF19 (RLRHLYTSG), і де залишок R відповідає першому положенню C-кінцевої області.

У додатковому варіанті здійснення химерна пептидна послідовність містить або складається з будь-якої з: N-кінцевої області, що містить ділянку SEQ ID NO:100 [FGF21], де N-кінцева область має перше амінокислотне положення і останнє амінокислотне положення, де N-кінцева область містить щонайменше 5 (або більше) суміжних амінокислот SEQ ID NO:100 [FGF21], включаючи амінокислотні залишки GQV, і де залишок V відповідає положенню останньої амінокислоти N-кінцевої області; і C-кінцевої області, що містить ділянку SEQ ID NO:99 [FGF19], де C-кінцева область має перше амінокислотне положення і останнє амінокислотне положення, де C-кінцева область містить амінокислотні залишки 21-29 SEQ ID NO:99 [FGF19], RLRHLYTSG, і де залишок R відповідає першому положенню C-кінцевої області. У конкретних аспектах N-кінцева область містить щонайменше 6 суміжних амінокислот (або більше, наприклад 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 20-25, 25-30, 30-40, 40-50, 50-75, 75-100, суміжних амінокислот) SEQ ID NO: 100 [FGF21], включаючи амінокислотні залишки GQV.

У додатковому варіанті здійснення пептидна послідовність містить або складається з будь-якого з: варіанта послідовності фактора росту фібробластів 19 (FGF19), що містить одну або більше замінів, вставок або делецій амінокислот в порівнянні з еталоном або FGF19 дикого типу; варіанта послідовності фактора росту фібробластів 21 (FGF21), що містить одну або більше замінів, вставок або делецій амінокислот в порівнянні з еталоном або FGF21 дикого типу; ділянки послідовності FGF19, злитої з ділянкою послідовності FGF21; або ділянки послідовності FGF19, злитої з ділянкою послідовності FGF21, де ділянка(и) послідовності FGF19 і/або FGF21 містить(ять) одну або більше замінів, вставок або делецій амінокислот в порівнянні з еталоном або FGF19 і/або FGF21 дикого типу.

У додаткових варіантах здійснення пептидна послідовність або химерна пептидна послідовність містить або складається з амінокінцевих амінокислот 1-16 SEQ ID NO:100 [FGF21], злитих з карбоксикінцевими амінокислотами 21-194 SEQ ID NO:99 [FGF19], або пептидна послідовність містить амінокінцеві амінокислоти 1-147 SEQ ID NO:99 [FGF19], злиті з карбоксикінцевими амінокислотами 147-181 SEQ ID NO:100 [FGF21] (M41), або пептидна послідовність містить амінокінцеві амінокислоти 1-20 SEQ ID NO:99 [FGF19], злиті з карбоксикінцевими амінокислотами 17-181 SEQ ID NO:100 [FGF21] (M44), або пептидна послідовність містить амінокінцеві амінокислоти 1-146 SEQ ID NO:100 [FGF21], злиті з карбоксикінцевими амінокислотами 148-194 SEQ ID NO:99 [FGF19] (M45), або пептидна послідовність містить амінокінцеві амінокислоти 1-20 SEQ ID NO:99 [FGF19], злиті з внутрішніми амінокислотами 17-146 SEQ ID NO:100 [FGF21], злитими з карбоксикінцевими амінокислотами 148-194 SEQ ID NO:99 [FGF19] (M46).

У додаткових варіантах здійснення пептидна послідовність або химерна пептидна послідовність містить мотив послідовності WGDPI, відповідний послідовності WGDPI амінокислот 16-20 SEQ ID NO:99 [FGF19], або містить заміщений, мутантний або не містить мотив послідовності WGDPI, відповідний послідовності WGDPI FGF19 амінокислот 16-20 FGF19, або мотив послідовності WGDPI містить одну або більше амінокислот, заміщених, мутантних або не містить; або є відмінною від варіанта послідовності FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDPV, WGDI, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAI, WGDPA, WDPI, WGDI, WGDP або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI FGF19 при амінокислотах 16-20.

У додаткових варіантах здійснення пептидна послідовність або химерна пептидна послідовність містить N-кінцеву область, яка містить або складається з амінокислотних залишків VHYG, де N-кінцева область містить амінокислотні залишки DASPHVHYG, або де N-кінцева область містить амінокислотні залишки DSSPLVHYG, або де N-кінцева область містить амінокислотні залишки DSSPLLQ, або де N-кінцева область містить амінокислотні залишки DSSPLLQFGGQV. У конкретних аспектах G відповідає останньому положенню N-кінцевої області, або Q-залишок має останнє амінокислотне положення N-кінцевої області, або V-залишок відповідає останньому положенню N-кінцевої області.

У інших додаткових варіантах здійснення пептидна послідовність або химерна пептидна послідовність містить N-кінцеву область, яка містить або складається з RHPIR, де R має перше амінокислотне положення N-кінцевої області; або HPIR (наприклад, де HPIR являють собою перші 4 амінокислотних залишки N-кінцевої області), де H має перше амінокислотне положення N-кінцевої області; або RPLAF, де R має перше амінокислотне положення N-кінцевої області;



або PLAF, де Р має перше амінокислотне положення N-кінцевої області; або R, де R має перше амінокислотне положення N-кінцевої області, або містить в N-кінцевій області будь-яку з наступних послідовностей: MDSSPL, MSDSSPL, SDSSPL, MSSPL або SSPL.

У інших варіантах здійснення пептидна послідовність або химерна пептидна послідовність містить в першому положенні N-кінцевої області залишок М, залишок R, залишок S, залишок Н, залишок Р, залишок L або залишок D. У альтернативних варіантах здійснення пептидна послідовність або химерна пептидна послідовність не містить залишок М або залишок R в положенні першої амінокислоти N-кінцевої області.

У інших варіантах здійснення пептидна послідовність або химерна пептидна послідовність містить в першому і другому положеннях N-кінцевої області послідовність MR або в першому і другому положеннях N-кінцевої області послідовність RM, або в першому і другому положеннях N-кінцевої області послідовність RD, або в першому і другому положеннях N-кінцевої області послідовність DS, або в першому і другому положеннях N-кінцевої області послідовність MD, або в першому і другому положеннях N-кінцевої області послідовність MS, або в положеннях з першого по третє N-кінцевої області послідовність MDS, або в положеннях з першого по третє N-кінцевої області послідовність RDS, або в положеннях з першого по третє N-кінцевої області послідовність MSD, або в положеннях з першого по третє N-кінцевої області послідовність MSS, або в положеннях з першого по третє N-кінцевої області послідовність DSS, або в положеннях з першого по четверте N-кінцевої області послідовність RDSS, або в положеннях з першого по четверте N-кінцевої області послідовність MDSS, або в положеннях з першого по п'яте N-кінцевої області послідовність MRDSS, або в положеннях з першого по п'яте N-кінцевої області послідовність MSSPL, або в положеннях з першого по шосте N-кінцевої області послідовність MDSSPL, або в положеннях з першого по сьоме N-кінцевої області послідовність MSDSSPL.

У інших варіантах здійснення пептидна послідовність або химерна пептидна послідовність... додавання амінокислотних залишків 30-194 SEQ ID NO:99 [FGF19] при С-кінці, що приводить до химерного поліпептиду, який знаходиться в останньому положенні С-кінцевої області, яке відповідає приблизно залишку 194 SEQ ID NO:99 [FGF19]. У ще одних інших варіантах здійснення химерна пептидна послідовність або пептидна послідовність містить всю або ділянку послідовності FGF19 (наприклад, SEQ ID NO:99), розташовану на С-кінці пептиду, або де амінокінцевий залишок R видаляють з пептиду.

У більш конкретних варіантах здійснення химерна пептидна послідовність або пептидна послідовність містить або складається з будь-якого з варіантів пептидних послідовностей M1-M98 або підпослідовності або фрагмента будь-якого з варіантів пептидних послідовностей M1-M98.

У додаткових конкретних варіантах здійснення химерна пептидна послідовність або пептидна послідовність містить N-кінцеву або С-кінцеву область довжиною приблизно від 20 приблизно до 200 амінокислотних залишків. У додаткових конкретних варіантах здійснення химерна пептидна послідовність або пептидна послідовність містить щонайменше одну делецію амінокислоти. У інших додаткових конкретних варіантах здійснення химерна пептидна послідовність або пептидна послідовність, або підпослідовність або її фрагмент містить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або більше делецій амінокислот на N-кінці, С-кінці або у внутрішній області. У конкретному необмежувальному аспекті заміна амінокислоти або делеція відбувається в будь-яких положеннях амінокислот 8-20 FGF19 (AGPHVHYGWGDP1).

У більш конкретних варіантах здійснення химерна пептидна послідовність або пептидна послідовність містить або складається з амінокислотної послідовності з приблизно від 5 до 10, від 10 до 20, від 20 до 30, від 30 до 40, від 40 до 50, від 60 до 70, від 70 до 80, від 80 до 90, від 90 до 100 або більше амінокислот. У більш конкретних варіантах здійснення химерна пептидна послідовність або пептидна послідовність містить або складається з амінокислотної послідовності з приблизно від 5 до 10, від 10 до 20, від 20 до 30, від 30 до 40, від 40 до 50, від 50 до 60, від 60 до 70, від 70 до 80, від 80 до 90, від 90 до 100 або більше амінокислот FGF19 або FGF21.

У додаткових конкретних варіантах здійснення химерні пептидні послідовності і пептидні послідовності мають конкретні функції або активності. У одному з аспектів химерна пептидна послідовність або пептидна послідовність підтримує або підвищує опосередковану FGFR4 активність. У додаткових аспектах химерна пептидна послідовність або пептидна послідовність зв'язується з рецептором 4 фактора росту фібробластів (FGFR4) або активує FGFR4, або на детектованому рівні не зв'язується з рецептором 4 фактора росту фібробластів (FGFR4) або не активує FGFR4, або зв'язується з FGFR4 з афінністю, меншою, порівнянною або більшою, ніж афінність зв'язування FGF19 з FGFR4, або активує FGFR4 в мірі або кількості, меншій,

порівнянній або більшій, ніж FGF19 активує FGFR4. У додаткових аспектах химерна пептидна послідовність або пептидна послідовність зменшувала утворення печінковоклітинної карциноми (HCC) в порівнянні з FGF19 або варіантом послідовності FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDPI, WGDPI, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAI, WGDPA, WDPI, WGDPI, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI при амінокислотах 16-20 FGF19, і/або має більшу активність, що знижує рівень глюкози, в порівнянні з FGF19 або варіантом послідовності FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDPI, WGDPI, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAI, WGDPA, WDPI, WGDPI, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI при амінокислотах 16-20 FGF19, і/або має меншу активність, що підвищує рівень ліпідів, в порівнянні з FGF19 або варіантом послідовності FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDPI, WGDPI, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAI, WGDPA, WDPI, WGDPI, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI при амінокислотах 16-20 FGF19, і/або має меншу активність, що підвищує рівень тригліцериду, холестерину, не-HDL або HDL, у порівнянні з FGF19 або варіантом послідовності FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDPI, WGDPI, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAI, WGDPA, WDPI, WGDPI, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI при амінокислотах 16-20 FGF19, і/або має меншу активність, що знижує масу нежирових тканин, в порівнянні з FGF21. Такі функції і активності можна виявляти *in vitro* або *in vivo*, наприклад, на мишах db/db.

У ще одних додаткових варіантах здійснення в композиції можна вводити виділені або очищені химерні пептидні послідовності і пептидні послідовності і/або химерні пептидні послідовності і пептидні послідовності. У одному з варіантів здійснення химерна пептидна послідовність або пептидна послідовність міститься в фармацевтичній композиції. Такі композиції містять комбінації неактивних або інших активних інгредієнтів. У одному з варіантів здійснення композиції, такі як фармацевтична композиція, містять химерну пептидну послідовність або пептидну послідовність і засіб, що знижує рівень глюкози.

Додаткові варіанти здійснення стосуються молекул нуклеїнової кислоти, що кодують химерну пептидну послідовність або пептидну послідовність. Такі молекули можуть додатково містити функціонально зв'язаний елемент контролю експресії, який забезпечує експресію кодуючої пептид молекули нуклеїнової кислоти *in vitro*, в клітині або *in vivo*, або вектор, що містить молекулу нуклеїнової кислоти (наприклад, вірусний вектор). Також надані трансформовані клітини і клітини-хазяїни, які експресують химерні пептидні послідовності і пептидні послідовності.

Також надані застосування і способи лікування, які включають введення або доставку будь-якої химерної пептидної послідовності або пептидної послідовності. У конкретних варіантах здійснення застосування або спосіб лікування індивідуума включає введення химерної пептидної або пептидної послідовності за винаходом індивідууму, такому як індивідуум, який страждає або має ризик захворювання або порушення, що піддається лікуванню пептидною послідовністю за винаходом, в кількості, ефективній для лікування захворювання або порушення. У додатковому варіанті здійснення спосіб включає введення химерної пептидної або пептидної послідовності за винаходом індивідууму, такому як індивідуум з гіперглікемічним станом (наприклад, діабетом, таким як інсулінозалежний діабет (I типу), діабет II типу або гестаційний діабет), резистентністю до інсуліну, гіперінсулінемією, непереносимістю глюкози або метаболічним синдромом або який страждає ожирінням або має небажану масу тіла.

У конкретних аспектах способів і застосувань химерну пептидну послідовність або пептидну послідовність вводять індивідууму в кількості, ефективній для поліпшення метаболізму глюкози у індивідуума. У більш конкретних аспектах у індивідуума до введення рівень глюкози в плазмі натщесерце складає більше 100 мг/дл, або рівень гемоглобіну A1c (HbA1c) складає більше 6 %.

У додаткових варіантах здійснення застосування або спосіб лікування індивідуума призначені для або приводять до зниження рівнів глюкози, зниженої чутливості до інсуліну, зниженої резистентності до інсуліну, зниженого рівня глюкагону, поліпшення переносимості глюкози або метаболізму або гомеостазу глюкози, поліпшеної функції підшлункової залози або знижених рівнів тригліцериду, холестерину, IDL, LDL або VLDL, або зниження артеріального тиску, зменшення потовщення інтими кровоносної судини, або зниження маси тіла, або збільшення маси тіла.

Також надані способи аналізу і/або визначення химерної пептидної послідовності або пептидної послідовності, такої як химерні пептидні послідовності і пептидні послідовності, які мають активність, що знижує рівень глюкози, по суті без активності відносно печінковоклітинної карциноми (HCC). У одному з варіантів здійснення спосіб включає: а) надання кандидатної химерної пептидної послідовності або пептидної послідовності; б) введення кандидатної пептидної послідовності тестованій тварині (наприклад, миші db/db); с) вимірювання рівнів

глюкози у тварини після введення кандидатної пептидної послідовності для визначення, чи знижує кандидатна пептидна послідовність рівні глюкози. У конкретному аспекті химерну пептидну послідовність або пептидну послідовність також аналізують відносно індукції НСС у тварини (наприклад, оцінюючи зразок тканини печінки тестованої тварини) або експресії маркера, корелюючого з активністю НСС, де кандидатний пептид має активність, що знижує рівень глюкози, і не має по суті активності відносно НСС. Такими способами визначають кандидата, як такого, що має активність, що знижує рівень глюкози, також необов'язково по суті без активності відносно печінковоклітинної карциноми (НСС).

#### Опис креслень

На Фіг. 1 представлені послідовності білків FGF19 і FGF21 і характерних варіантів послідовностей, а саме пептидні послідовності варіанта М5, варіанта М1, варіанта М2, варіанта М69, варіанта М3, варіанта М48, варіанта М49, варіанта М50, варіанта М51, варіанта М52, варіанта М53 і варіанта М70. Також представлені 3 додаткові алельні (поліморфні) форми FGF21, а саме М71, М72 і М73.

На Фіг. 2 представлені характерні заміни домену послідовностей білків FGF21 (без штриховки) і FGF19 (сіра штриховка) і одержувані злиті (химерні) послідовності. Області амінокислот з кожного з FGF21 і FGF19, що містяться в злитті (химері), вказані числами. Для кожної з химерних послідовностей представлені зниження рівня глюкози і підвищення рівня ліпідів.

На Фіг. 3А-3І представлені дані зниження рівня глюкози і маси тіла. Пептидні послідовності А) варіанта М5; В) варіанта М1; С) варіанта М2 і варіанта М69; D) варіанта М3; Е) варіанта М48 і варіанта М49; F) варіанта М51 і варіанта М50; G) пептиду варіанта М52; H) пептиду варіанта М53 і I) варіанта М70 всі мають активність, що знижує рівень глюкози (тобто протидіабетичну), у мишей db/db. Мишам ін'єктували вектор AAV, експресуючий FGF19, FGF21, відібрані варіанти, і фізіологічний розчин і GFP являють собою негативні контролю.

На Фіг. 4А-4І представлений ліпідний профіль (тригліцерид, загальний холестерин, HDL і не-HDL) в сироватці мишей db/db, яких ін'єктують вектором AAV, експресуючим FGF19, FGF21 або пептидні послідовності А) варіанта М5; В) варіанта М1; С) варіанта М2 і варіанта М69; D) варіанта М3; Е) варіанта М48 і варіанта М49; F) варіанта М51 і варіанта М50; G) пептиду варіанта М52; H) пептиду варіанта М53 і I) варіанта М70. Варіант пептидної послідовності М5 не збільшує або не підвищує рівень ліпідів на відміну від FGF19, М1, М2 і М69, які збільшують або підвищують рівень ліпідів. Рівні в сироватці всіх варіантів були порівнянними. Фізіологічний розчин і GFP є негативними контролюми.

На Фіг. 5А-5І представлені пов'язані з печінковоклітинною карциномою (НСС) дані для пептидних послідовностей А) варіанта М5; В) варіанта М1; С) варіанта М2 і варіанта М69; D) варіанта М3; Е) варіанта М48 і варіанта М49; F) варіанта М51 і варіанта М50; G) варіанта М52; H) пептиду варіанта М53 і I) варіанта М70. Всі варіанти не підвищують значно або не індукують утворення печінковоклітинної карциноми (НСС) або утворення пухлин НСС на відміну від FGF19. Бал НСС записаний у вигляді числа вузлів НСС на поверхні всієї печінки мишей, яким ін'єктують варіанти, діленого на число вузлів НСС у мишей, яким ін'єктують FGF19 дикого типу.

На Фіг. 6А-6І представлені дані маси нежирових тканин або жирової маси для пептидних послідовностей А) варіанта М5; В) варіанта М1; С) варіанта М2 і варіанта М69; D) варіанта М3; Е) варіанта М48 і варіанта М49; F) варіанта М51 і варіанта М50; G) варіанта М52; H) пептиду варіанта М53 і I) варіанта М70. За винятком М2, М5 і М69, варіанти пептидних послідовностей знижують масу нежирових тканин або жирову масу на відміну від FGF21.

На Фіг. 7А, 7В представлені графічні дані, які демонструють, що ін'єкція рекомбінантних поліпептидів А) варіанта М5 і В) варіанта М69 знижує рівень глюкози в крові у мишей ob/ob.

На Фіг. 8 представлені дані, які вказують на те, що спостерігають, що експресія в печінці сімейства альдокеторедуктаз 1, члена С18 (Akr1C18) і сімейства транспортера розчинених речовин 1, члена 2 (Slc1a2) корелює з активністю відносно НСС.

#### Докладний опис

Винахід стосується химерних і пептидних послідовностей, які здатні знижувати або зменшувати рівні глюкози. У одному з варіантів здійснення химерна пептидна послідовність містить або складається з N-кінцевої області, що містить щонайменше сім амінокислотних залишків, і N-кінцевої області, що знаходиться в положенні першої амінокислоти і положенні останньої амінокислоти, де N-кінцева область містить послідовність DSSPL або DASPH; і С-кінцевої області, що містить ділянку FGF19, і С-кінцевої області, що знаходиться в положенні першої амінокислоти і положенні останньої амінокислоти, де С-кінцева область містить амінокислотні залишки 16-29 FGF19 (WGDPRLRHLYTSG), і залишок W відповідає положенню першої амінокислоти С-кінцевої області.

У іншому варіанті здійснення химерна пептидна послідовність містить або складається з N-кінцевої області, що містить ділянку FGF21, і N-кінцевої області, що знаходиться в положенні першої амінокислоти і положенні останньої амінокислоти, де N-кінцева область містить послідовність GQV, і залишок V відповідає положенню останньої амінокислоти N-кінцевої області; і C-кінцевої області, що містить ділянку FGF19, і C-кінцевої області, що знаходиться в положенні першої амінокислоти і положенні останньої амінокислоти, де C-кінцева область містить амінокислотні залишки 21-29 FGF19 (RLRHLTSG), і залишок R відповідає першому положенню C-кінцевої області.

У додаткових варіантах здійснення пептидна послідовність містить або складається з варіанта послідовності фактора росту фібробластів 19 (FGF19), що містить одну або більше замін, вставок або делецій амінокислот в порівнянні з еталоном або FGF19 дикого типу. У додаткових варіантах здійснення пептидна послідовність містить або складається з варіанта послідовності фактора росту фібробластів 21 (FGF21), що містить одну або більше замін, вставок або делецій амінокислот в порівнянні з еталоном або FGF21 дикого типу. У додаткових варіантах здійснення пептидна послідовність містить або складається з ділянки послідовності FGF19, злитої з ділянкою послідовності FGF21. У ще одних додаткових варіантах здійснення пептидна послідовність містить або складається з ділянки послідовності FGF19, злитої з ділянкою послідовності FGF21, де ділянка(и) послідовності FGF19 і/або FGF21 містить(ять) одну або більше замін, вставок або делецій амінокислот в порівнянні з еталоном або FGF19 і/або FGF21 дикого типу.

Винахід також стосується способів і застосувань при лікуванні індивідуума, який страждає або має ризик порушення обміну речовин, що піддається лікуванню з використанням варіантів і злиттів пептидних послідовностей фактора росту фібробластів 19 (FGF19) і/або фактора росту фібробластів 21 (FGF21). У одному з варіантів здійснення спосіб включає контактування або введення індивідууму одного або більше варіантів або злиттів пептидних послідовностей фактора росту фібробластів 19 (FGF19) і/або фактора росту фібробластів 21 (FGF21) в кількості, ефективній для лікування порушення. У іншому варіанті здійснення спосіб включає контактування або введення індивідууму однієї або більше молекул нуклеїнової кислоти, що кодує варіант або злиття пептидної послідовності фактора росту фібробластів 19 (FGF19) і/або фактора росту фібробластів 21 (FGF21) (наприклад, елемента контролю експресії, функціонально зв'язаного з нуклеїновою кислотою, що кодує пептидну послідовність, яка необов'язково містить вектор), в кількості, ефективній для лікування порушення.

Хоч для практичного здійснення винаходу не потрібне розуміння вказаних вище механізмів дії пептидів за винаходом, не будучи обмеженими якою-небудь конкретною теорією або гіпотезою, вважають, що пептиди за винаходом імітують щонайменше частково ефект, який надає баріатрична хірургія, наприклад гомеостаз глюкози і втрата маси. Вважають, що зміни секреції шлунково-кишкового гормону (наприклад, глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1)) після баріатричної хірургії обумовлюють нормалізацію, наприклад, діабетичних станів. FGF19 високо експресується в дистальному відділі тонкого кишечника, і трансгенна підвищена експресія FGF19 поліпшує гомеостаз глюкози. Внаслідок того, що у людей рівні FGF19 також підвищуються після операції шлункового шунтування, підвищені рівні FGF19 можуть бути пов'язані з ремісією діабету, що спостерігається після баріатричної хірургії.

Репрезентативна еталонна послідовність або послідовність FGF19 дикого типу встановлена як:

RPLAFSDAGPHVHYGWDPIRLRHLTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEI  
KAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHR  
LPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPF  
GLVTGLEAVRSPSF EK (SEQ ID NO:99).

Репрезентативна еталонна послідовність або послідовність FGF21 дикого типу встановлена як:

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTAEHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQLKALKP  
GVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPG  
NKSPHRDPAPRGPAPFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS  
(SEQ ID NO:100).

Апельні варіанти FGF21 проілюстровані на фігурі 1 (наприклад, M70, M71 і M72).

Терміни "пептидна", "білкова" і "поліпептидна" послідовність в даному описі використовують взаємозамінно для позначення двох або більше амінокислот або "залишків", включаючи хімічні модифікації і похідні амінокислот, ковалентно зв'язаних амідним зв'язком або еквівалентним. Амінокислоти, що утворюють весь або частину пептиду, можуть входити в число відомих 21 природної амінокислоти, що позначають як їх однобуквене скорочення або загальноприйняте трибуквене скорочення. У пептидних послідовностях за винаходом загальноприйняті амінокислотні залишки мають їх загальноприйняте значення. Таким чином, "Leu" являє собою лейцин, "Ile" являє собою ізолейцин, "Nle" являє собою норлейцин і т. д.

У даному описі проілюстровані пептидні послідовності, відмінні від еталонних поліпептидів FGF19 і FGF21, вказаних в даному описі, які зменшують або знижують рівень глюкози *in vivo* (таблиці 1-8 і фігура 1). Необмежувальні конкретні приклади являють собою пептидну послідовність з амінокінцевими амінокислотами 1-16 FGF21, злитими з карбоксикінцевими амінокислотами 21-194 FGF19; пептидну послідовність з амінокінцевими амінокислотами 1-147 FGF19, злитими з карбоксикінцевими амінокислотами 147-181 FGF21; пептидну послідовність з амінокінцевими амінокислотами 1-20 FGF19, злитими з карбоксикінцевими амінокислотами 17-181 FGF21; пептидну послідовність з амінокінцевими амінокислотами 1-146 FGF21, злитими з карбоксикінцевими амінокислотами 148-194 FGF19, і пептидну послідовність з амінокінцевими амінокислотами 1-20 FGF19, злитими з внутрішніми амінокислотами 17-146 FGF21, злитими з карбоксикінцевими амінокислотами 148-194 FGF19.

Додаткові конкретні пептидні послідовності містять мотив послідовності WGDPI, відповідний послідовності WGDPI амінокислот 16-20 FGF19, не містять мотив послідовності WGDPI, відповідний послідовності WGDPI амінокислот 16-20 FGF19, або містять заміщений (тобто мутантний) мотив послідовності WGDPI, відповідний послідовності WGDPI FGF19 амінокислот 16-20 FGF19.

Конкретні пептидні послідовності за винаходом також включають послідовності, відмінні від FGF19 і FGF21 (наприклад, як вказано в даному описі), і варіант послідовностей FGF19, що містять будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDPI, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAI, WGDPA, WDPI, WGDI, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI FGF19 при амінокислотах 16-20. Таким чином, FGF19 і FGF21 дикого типу (наприклад, як вказано в даному описі у вигляді SEQ ID NO:99 і 100, відповідно) можуть являти собою виключені послідовності, і FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDPI, WGDI, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAI, WGDPA, WDPI, WGDI, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI при амінокислотах 16-20 FGF19, також можна виключати. Таке виключення, однак, не застосовують там, де послідовність містить, наприклад, 3 залишки FGF21, злиті з FGF19, що містить, наприклад, будь-яку з GQV, GQV, GDI або GPI, або 2 залишки FGF21, злиті з будь-якою з WGPI, WGDI, GDPI, WDPI, WGDI або WGDPI.

Конкретні необмежувальні приклади пептидних послідовностей містять або складаються зі всіх або частини варіанта послідовностей, що позначається в даному описі як M1-M98 (SEQ ID NO:1-98). Більш конкретні необмежувальні приклади пептидних послідовностей містять або складаються зі всіх або частини послідовностей, встановлених як:

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV  
ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSL  
SAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGL

EA VRSPSF EK (послідовності FGR21 також можуть містити залишок R на N-кінці) або її підпослідовність або фрагмент;

DSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV  
ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSL  
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEA  
V RSPSF EK,

або її підпослідовність або фрагмент, або

RPLAFSDASPHVHYGWGDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIK  
KAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHR  
LPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPF  
GLVTGLEAVRSPSFKEK, або її підпоследовність або фрагмент, або

RPLAFSDSSPLVHYGWGDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIK  
AVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRL  
PVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFG  
LVTGLEAVRSPSFKEK, або її підпоследовність або фрагмент, або

DSSPLVHYGWGDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALR  
TVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLS  
AKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGGLVTGLE  
AVRSPSFKEK, або її підпоследовність або фрагмент, або

RDSSPLVHYGWGDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVAL  
RTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLS  
SAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGGLVTGL  
EAVRSPSFKEK (M69), або її підпоследовність або фрагмент, або

RDSSPLLQWGDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRT  
VAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSA  
KQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGGLVTGLEA  
VRSPSFKEK (M52), або її підпоследовність або фрагмент, або

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVAL  
RTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLS  
SAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGGLVTGL  
EAVRSPSFKEK (M5), або її підпоследовність або фрагмент, або

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKP  
GVIQILGVKTSRFLCQRPDYGALYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHSLPLHLPG  
NKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS  
(M71), або її підпоследовність або фрагмент, або

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKP  
GVIQILGVKTSRFLCQRPDYGALYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPG  
NKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS  
(M72), або її підпоследовність або фрагмент, або

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKP  
GVIQILGVKTSRFLCQRPDYGALYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPG  
NKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVVODELOGVGEG  
CHMHPENCKTLLTDIDRTHTEKPVWDGITGE (M73), або її підпоследовність або  
фрагмент, або



RPLAFSDASPHVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIK  
KAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHLR  
LPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPF  
GLVTGLEAVRSPSF EK (M1), або її підпоследовність або фрагмент, або  
RPLAFSDSSPLVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIK  
AVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHLR  
PVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFG  
LVTGLEAVRSPSF EK (M2), або її підпоследовність або фрагмент, або  
RPLAFSDAGPHVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIK  
KAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIILEDGYNVYRSEKHLR  
LPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPF  
GLVTGLEAVRSPSF EK (M3), або її підпоследовність або фрагмент, або  
RDSSPLLQFGGQVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIK AVALRT  
VAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHLR LPVSLSSA  
KQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFG LVTGLEA  
VRSPSF EK (M48), або її підпоследовність або фрагмент, або  
RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKA  
VALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHLR LP  
VSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFG L  
VTGLEAVRSPSF EK (M49), або її підпоследовність або фрагмент, або  
RHPIPDSSPLLQFGDQVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIK AVAL  
LRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIILEDGYNVYRSEKHLR LPVSL  
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFG LVTG  
LEAVRSPSF EK (M50), або її підпоследовність або фрагмент, або  
RHPIPDSSPLLQFGGNVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIK AVAL  
LRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHLR LPVSL  
SSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFG LVTG  
LEAVRSPSF EK (M51), або її підпоследовність або фрагмент, або  
MDSSPLLQWGDPIRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIK AVALRT  
VAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHLR LPVSLSSA  
KQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFG LVTGLEA  
VRSPSF EK (M53), або її підпоследовність або фрагмент, і  
MRDSSPLVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIK AV  
ALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHLR LPV  
SLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFG LVTG  
LVTGLEAVRSPSF EK (M70), або для буж-якої з зазначених вище пептидних  
последовностей можна видаляти R-кінцевий залишок.

Додаткові конкретні необмежувальні приклади пептидних послідовностей містять або складаються з:

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALLRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEEK, або її підпослідовність або фрагмент, або DSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALLRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEEK, або її підпослідовність або фрагмент, RPLAFSDASPHVHYGWGDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALLRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEEK, або її підпослідовність або фрагмент, RPLAFSDSSPLVHYGWGDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALLRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEEK, або її підпослідовність або фрагмент, DSSPLVHYGWGDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALLRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEEK, або її підпослідовність або фрагмент.

- 5 Додаткові конкретні необмежувальні приклади пептидних послідовностей, які містять на N-кінці пептидну послідовність, що містить або складається зі всіх або частини будь-якої з:

HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSG (M5); DSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSG (M6);  
RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSG (M7); HPIPDSSPLLQWGDPIRLRHLTYTSG (M8);  
HPIPDSSPLLQFGWGDPIRLRHLTYTSG (M9); HPIPDSSPHVHYGWGDPIRLRHLTYTSG (M10); RPLAFSDAGPLLQWGDPIRLRHLTYTSG (M11);  
RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLTYTSG (M12);  
RPLAFSDAGPLLQFGGQVRLRHLTYTSG (M13); HPIPDSSPHVHYGGQVRLRHLTYTSG (M14); RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLTYTSG (M15); RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLTYTSG (M16); RPLAFSDAGPHVGWGDPIRLRHLTYTSG (M17);  
RPLAFSDAGPHYGWGDPIRLRHLTYTSG (M18); RPLAFSDAGPVYGWGDPIRLRHLTYTSG (M19); RPLAFSDAGPVHGWGDPIRLRHLTYTSG (M20);  
RPLAFSDAGPVHYWGDPIRLRHLTYTSG (M21);  
RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLTYTSG (M22);



RPLAFSDAGPHHGWDPIRLRHL YTSG (M23); RPLAFSDAGPHHYWGDP IRLRHL YTSG (M24); RPLAFSDAGPHVYWGDP IRLRHL YTSG (M25); RPLAFSDSSPLVHWGDP IRLRHL YTSG (M26); RPLAFSDSSPHVHWGDP IRLRHL YTSG (M22); RPLAFSDAGPHVWGDP IRLRHL YTSG (M28); RPLAFSDAGPHVHYWGDP IRLRHL YTSG (M29); RPLAFSDAGPHVHYAWGDP IRLRHL YTSG (M30); RHPIPDSSPLLQFGAQVRLRHL YTSG (M31); RHPIPDSSPLLQFGDQVRLRHL YTSG (M32); RHPIPDSSPLLQFGPQVRLRHL YTSG (M33); RHPIPDSSPLLQFGGAVRLRHL YTSG (M34); RHPIPDSSPLLQFGGEVRLRHL YTSG (M35); RHPIPDSSPLLQFGGNVRLRHL YTSG (M36); RHPIPDSSPLLQFGGQARLRHL YTSG (M37); RHPIPDSSPLLQFGGQI RLRHL YTSG (M38); RHPIPDSSPLLQFGGQTRLRHL YTSG (M39); RHPIPDSSPLLQFGWGQPVRLRHL YTSG (M40); DAGPHVHYGWGDP IRLRHL YTSG (M74); VHYGWGDP IRLRHL YTSG (M75); RLRHL YTSG (M77); RHPIPDSSPLLQFGWGDP IRLRHL YTSG; RHPIPDSSPLLQWGDP IRLRHL YTSG; RPLAFSDAGPLLQFGWGDP IRLRHL YTSG; RHPIPDSSPHVHYGWGDP IRLRHL YTSG; RPLAFSDAGPLLQFGGQVRLRHL YTSG; RHPIPDSSPHVHYGGQVRLRHL YTSG; RPLAFSDAGPHVHYGGDIRLRHL YTSG; RDSSPLLQFGGQVRLRHL YTSG; RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHL YTSG; RHPIPDSSPLLQFGAQVRLRHL YTSG; RHPIPDSSPLLQFGDQVRLRHL YTSG; RHPIPDSSPLLQFGPQVRLRHL YTSG; RHPIPDSSPLLQFGGAVRLRHL YTSG; RHPIPDSSPLLQFGGEVRLRHL YTSG; RHPIPDSSPLLQFGGNVRLRHL YTSG; RHPIPDSSPLLQFGGQARLRHL YTSG; RHPIPDSSPLLQFGGQIRLRHL YTSG; RHPIPDSSPLLQFGGQTRLRHL YTSG; RHPIPDSSPLLQFGWGQPVRLRHL YTSG;

і для будь-якої з зазначених вище пептидних послідовностей можна видаляти амінокінцевий залишок R.

Пептидні послідовності за винаходом додатково включають пептидні послідовності зі зниженою або відсутньою індукцією або утворенням печінковоклітинної карциноми (HCC) в порівнянні з FGF19 або варіантом послідовності FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDPI, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAI, WGDPA, WDPI, WGDI, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI при амінокислотах 16-20 FGF19. Пептидні послідовності за винаходом також включають пептидні послідовності з більшою активністю, що знижує рівень глюкози, в порівнянні з FGF19 або варіантом послідовності FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDPI, WGDI, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAI, WGDPA, WDPI, WGDI, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI при амінокислотах 16-20 FGF19. Пептидні послідовності за винаходом, крім того, включають пептидні послідовності з меншою активністю, що підвищує рівні ліпідів (наприклад, тригліцериду, холестерину, не-HDL або HDL), в порівнянні з FGF19 або варіантом послідовності FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDPI, WGDI, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAI, WGDPA, WDPI, WGDI, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI при амінокислотах 16-20 FGF19.

20 Як правило, число амінокислот або залишків в пептидній послідовності за винаходом загалом становить менше приблизно 250 (наприклад, амінокислот або їх міметиків). У різних конкретних варіантах здійснення число залишків складає приблизно від 20 приблизно до 200 залишків (наприклад, амінокислот або їх міметиків). У додаткових варіантах здійснення число залишків складає приблизно від 50 приблизно до 200 залишків (наприклад, амінокислот або їх

міметиків). У додаткових варіантах здійснення число залишків складає приблизно від 100 приблизно до 195 залишків (наприклад, амінокислот або їх міметиків) в довжину.

Амінокислоти або залишки можуть бути зв'язаними амідом або неприродними і неамідними хімічними зв'язками, що включають, наприклад, зв'язки, утворені глутаральдегідом, складними ефірами N-гідроксисукцинімідом, біфункціональними малеїнімідами або N, N'-дициклогексилкарбодіімідом (DCC). Неамідні зв'язки включають, наприклад, кетометилен, амінометилен, олефін, простий ефір, тіоефір і т. п. (див., наприклад, Spatola in Chemistry and Biochemistry of Amino Acids. Peptides and Proteins, Vol. 7, pp. 267-357 (1983), "Peptide and Backbone Modifications", Marcel Decker, NY). Таким чином, коли пептид за винаходом містить ділянку послідовності FGF19 і ділянку послідовності FG21, необхідно, щоб дві ділянки були зв'язаними одна з одною амідним зв'язком, але можуть бути зв'язані будь-якою іншою хімічною функціональною групою або кон'юговані одна з одною через лінкерну функціональну групу.

Винахід також включає підпослідовності, варіанти і модифіковані форми ілюстративних пептидних послідовностей (включаючи варіанти і підпослідовності FGF19 і FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1, і злиття і химери FGF19/FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1), за умові, що вказані вище приклади зберігають щонайменше детектовану або вимірювану активність або функцію. Наприклад, певні ілюстративні варіанти пептидів містять С-кінцеву послідовність FGF19,

PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALTVAIKGVHVSRYLCMGADGKM  
QGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPML

PMVPEEPEDLRGHLESMDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK в С-кінцевому положенні, наприклад, після амінокислотних залишків "TSG" варіанта.

Крім того, певні ілюстративні варіанти пептидів, наприклад, які містять всю або ділянку послідовності FGF21 на N-кінці, містять залишок R, що знаходиться на N-кінці, який можна виключати. Аналогічно, певні ілюстративні варіанти пептидів містять залишок M, що знаходиться на N-кінці, який можна додавати або додатково замінювати на залишок, що виключається, такий як залишок R. Більш конкретно, в різних варіантах здійснення пептидні послідовності на N-кінці містять будь-яку з: RDSS, DSS, MDSS або MRDSS. Крім того, в клітинах, коли залишок M примикає до залишку S, залишок M може відщеплюватися таким чином, що залишок M видалається з пептидної послідовності, при цьому, коли залишок M примикає до залишку D, залишок M може не відщеплюватися. Таким чином, як приклад, в різних варіантах здійснення пептидні послідовності включають пептидні послідовності з наступними залишками на N-кінці: MDSSPL, MSDSSPL (розщеплюваний до SDSSPL) і MSSPL (розщеплюваний до SSPL).

Таким чином, "пептидні", "поліпептидні" і "білкові" послідовності за винаходом включають підпослідовності, варіанти і модифіковані форми варіантів і підпослідовностей FGF19 і FGF21, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1, і злиття і химери FGF19/FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1, за умові, що підпослідовності, варіанти або модифікована форма (наприклад, злиття або химера) зберігає щонайменше детектовану активність або функцію.

Як застосовують в даному описі, термін "модифікувати" і його граматичні варіанти означають, що композиція відрізняється відносно еталонної композиції, такої як пептидна послідовність. Такі модифіковані пептидні послідовності, нуклеїнові кислоти і інші композиції можуть мати більшу або меншу активність або функцію або мають відмінну функцію або активність в порівнянні з еталонною немодифікованою пептидною послідовністю, нуклеїновою кислотою або іншою композицією, або можуть мати бажану властивість в білку, одержуваному для терапії (наприклад, час напіввиведення з сироватки), для індукції антитіла для застосування в детектованому аналізі і/або для очищення білка. Наприклад, пептидну послідовність за винаходом можна модифікувати для збільшення часу напіввиведення з сироватки, для підвищення стабільності білка in vitro і/або in vivo і т. д.

Конкретні приклади таких підпослідовностей, варіантів і модифікованих форм пептидних послідовностей, що ілюструються в даному описі (наприклад, пептидної послідовності, наведеної в таблицях 1-8 і на фігурі 1), включають заміни, делеції і/або вставки/додавання однієї або більше амінокислот до або в N-кінці, С-кінці або внутрішній ділянці. Один з прикладів являє собою заміну амінокислотного залишку на інший амінокислотний залишок в пептидній послідовності. Інший приклад являє собою делецію одного або більше амінокислотних залишків в пептидній послідовності або вставку або додавання одного або більше амінокислотних залишків в пептидній послідовності.

Число заміщених, видалених або вставлених/доданих залишків складає одну або більше амінокислот (наприклад, 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-

100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250 або більше) пептидної послідовності. Таким чином, послідовність FGF19 або FGF21 може містити декілька або багато амінокислот, заміщених, видалених або вставлених/доданих (наприклад, 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250 або більше). Крім того, амінокислотна послідовність FGF19 може містити або складатися з амінокислотної послідовності з приблизно 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250 або більше амінокислот з FGF21; або амінокислота або послідовність FGF21 може містити або складатися з амінокислотної послідовності з приблизно 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250 або більше амінокислот з FGF19.

Конкретні приклади заміни включають заміщення D-залишку на L-залишок. Таким чином, хоч залишки наведені в L-ізомерній конфігурації, включені D-амінокислоти в будь-якому конкретному або всіх положеннях пептидних послідовностей за винаходом, якщо тільки D-ізомер не приводить до послідовності, яка має недетектовану або невимірювану функцію.

Додаткові конкретні приклади являють собою неконсервативні і консервативні заміни. "Консервативна заміна" являє собою заміну однієї амінокислоти біологічно, хімічно або структурно аналогічним залишком. Біологічно аналогічний означає, що заміна є сумісною з біологічною активністю, наприклад активністю, що знижує рівень глюкози. Структурно аналогічний означає, що амінокислоти містять бічні ланцюги аналогічної довжини, такі як аланін, гліцин і серин, або аналогічного розміру, або зберігається структура першої, другої або додаткової пептидної послідовності. Хімічно аналогічний означає, що залишки мають однаковий заряд або обидва є гідрофільними і гідрофобними. Конкретні приклади включають заміну одного гідрофобного залишку, такого як ізолейцин, валін, лейцин або метіонін, на іншій або заміну одного полярного залишку на іншій, таку як заміна аргініну на лізин, глутамінової кислоти на аспарагінову кислоту або глутаміну на аспарагін, серину на треонін і т. д. Для визначення, чи має підпослідовність, варіант або модифікована форма активність, наприклад активність, що знижує рівень глюкози, можна використовувати загальноприйняті аналізи.

Конкретні приклади підпослідовностей, варіантів і модифікованих форм пептидних послідовностей, що ілюструються в даному описі (наприклад, пептидної послідовності, наведеної в таблицях 1-8 і на фігурі 1), мають 50-60 %, 60-70 %, 70-75 %, 75-80 %, 80-85 %, 85-90 %, 90-95 % або 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % ідентичність з еталонною пептидною послідовністю (наприклад, пептидною послідовністю в будь-якій з таблиць 1-8 і на фігурі 1). Терміни "ідентичність" і "гомологія" і їх граматичні варіанти означають, що дві або більше наведених сполук є аналогічними. Таким чином, якщо дві амінокислотні послідовності є ідентичними, то вони містять ідентичну амінокислотну послідовність. "Ділянки, області або домени ідентичності" означають, що ділянка двох або більше наведених сполук є аналогічною. Таким чином, якщо дві амінокислотні послідовності є ідентичними або гомологічними по одній або більше областях послідовності, вони є ідентичними в цих областях.

Міру ідентичності між двома послідовностями можна визначати з використанням відомих в даній галузі комп'ютерної програми і математичного алгоритму. Такі алгоритми, які обчислюють процент ідентичності (гомології) послідовності, як правило, враховують пропуски і невідповідності послідовності в порівнюваній області. Наприклад, алгоритм пошуку BLAST (наприклад, BLAST 2.0) (див., наприклад, Altschul et al., J. Mol. Biol., 215:403 (1990), загальнодоступний через NCBI) має зразкові параметри пошуку, як зазначено нижче: невідповідність -2; внесення пропуску 5; продовження пропуску 2. Для порівнянь пептидних послідовностей, як правило, використовують алгоритм BLASTP в поєднанні з оцінною матрицею, такою як PAM 100, PAM 250, BLOSUM 62 або BLOSUM 50. Програми порівняння послідовностей FASTA (наприклад, FASTA2 і FASTA3) і SSEARCH також використовують для кількісного визначення міри ідентичності (Pearson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:2444 (1988); Pearson, Methods Mol. Biol., 132:185 (2000); і Smith et al., J. Mol. Biol., 147:195 (1981)). Також розроблені програми для кількісного визначення структурної схожості білків з використанням топологічного картування на основі принципу Делоне (Bostick et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 304:320 (2003)).

У пептидних послідовностях за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти і модифіковані форми пептидних послідовностей, що ілюструються в даному описі (наприклад, послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1), "амінокислота" або "залишок" містить загальноприйняті альфа-амінокислоти, а також бета-амінокислоти, альфа, альфа-дизаміщені

амінокислоти і N-заміщені амінокислоти, де щонайменше один бічний ланцюг являє собою функціональну групу бічного ланцюга амінокислоти, як визначено в даному описі. "Амінокислота" додатково включає N-алкіл-альфа-амінокислоти, де N-кінцева аміногрупа містить C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільний замісник, лінійний або з розгалуженим ланцюгом. Таким чином, термін

5 "амінокислота" включає стереоізомери і модифікації природних амінокислот білків, небілкових амінокислот, посттрансляційно модифіковані амінокислоти (наприклад, глікозилюванням, фосфорилюванням, складноефірним або амідним розщепленням і т. д.), ферментативно модифіковані або синтезовані амінокислоти, дериватизовані амінокислоти, конструкції або структури, сконструйовані для моделювання амінокислот, амінокислоти з модифікованими

10 функціональними групами бічного ланцюга, одержувані з природних молекул або синтетичних, або неприродних і т. д. В пептидних послідовностях за винаходом містяться модифіковані і нетипові амінокислоти (див., наприклад, в *Synthetic Peptides: A User's Guide*: Hruby et al., *Biochem. J.*, 268:249 (1990); і *Toniolo C., Int. J. Peptide Protein Res.*, 35:287 (1990)).

Крім того, містяться захисні і модифікуючі групи амінокислот. Як застосовують в даному описі, термін "функціональна група бічного ланцюга амінокислоти" включає будь-який бічний ланцюг будь-якої амінокислоти, оскільки термін "амінокислота" визначений в даному описі. Таким чином, він включає функціональну групу бічного ланцюга в природних амінокислотах. Він додатково включає функціональні групи бічного ланцюга в модифікованих природних амінокислотах, як вказано в даному описі і відомо фахівцю в даній галузі, такі як функціональні

20 групи бічних ланцюгів в стереоізомерах і модифікаціях природних амінокислот білків, амінокислот небілків, посттрансляційно модифікованих амінокислот, ферментативно модифікованих або синтезованих амінокислот, дериватизованих амінокислоти, конструкцій або структур, сконструйованих для моделювання амінокислот, і т. д. Наприклад, функціональна група бічного ланцюга будь-якої амінокислоти, описуваної в даному документі або відомої фахівцю в даній галузі, входить у визначення.

25

"Похідне функціональної групи бічного ланцюга амінокислоти" входить у визначення функціональної групи бічного ланцюга амінокислоти. Необмежувальні приклади дериватизованих функціональних груп бічних ланцюгів амінокислот включають, наприклад: а) додавання одного або більше насичених або ненасичених атомів вуглецю до існуючого алкільного, арильного або аралкільного ланцюга; б) заміщення вуглецю в бічному ланцюгу іншим атомом, переважно киснем або азотом; с) додавання кінцевої групи до атома вуглецю бічного ланцюга, включаючи метил (-CH<sub>3</sub>), метокси (-OCH<sub>3</sub>), нітро (-NO<sub>2</sub>), гідроксил (-OH) або ціано (-C≡N); д) для функціональних груп бічних ланцюгів, що містять гідрокси, тіол або аміногрупи, додавання придатної захисної гідрокси, тіольної або аміногрупи; або е) для функціональних груп бічних ланцюгів, що містять кільцеві структури, додавання одного або

30 більше кільцевих замісників, включаючи гідроксил, галогенові, алкільні або арильні групи, приєднані безпосередньо або через простий ефірний зв'язок. Фахівцю в даній галузі відомі придатні захисні групи для аміногруп. Проводячи таку дериватизацію, забезпечують бажану активність кінцевої пептидної послідовності (наприклад, активність, що знижує рівень глюкози, поліпшений метаболізм глюкози або ліпідів, протидіабетичну активність, відсутність по суті утворення НСС або утворення пухлини, відсутність по суті модуляції маси нежирових тканин або жирової маси і т. д.).

35

"Функціональна група бічного ланцюга амінокислоти" включає всі такі дериватизації, і конкретні необмежувальні приклади включають: гамма-аміномасляну кислоту, 12-амінододеканову кислоту, альфа-аміноізомасляну кислоту, 6-аміногексанову кислоту, 4-(амінометил)циклогексанкарбонову кислоту, 8-амінооктанову кислоту, біфенілаланін, Вос-трет-бутоксикарбоніл, бензил, бензоїл, цитрулін, діаміномасляну кислоту, піролізин, діамінопропіонову кислоту, 3,3-дифенілаланін, орнітин, цитрулін, 1,3-дигідро-2Н-ізоіндолкарбонову кислоту, етил, Fmoc-флуоренілметоксикарбоніл, гептаноїл(CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-), гексаноїл(CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(=O)-), гомоаргінін, гомоцистеїн, гомолізин, гомофенілаланін, гомосерин, метил, метіонінсульфоксид, метіонінсульфон, норвалін (NVA), фенілгліцин, пропіл, ізопропіл, саркозин (SAR), трет-бутилаланін і бензилоксикарбоніл.

40

Окрему амінокислоту, включаючи стереоізомери і модифікації природних амінокислот білка, небілкових амінокислот, посттрансляційно модифікованих амінокислот, ферментативно синтезованих амінокислот, неприродних амінокислот, включаючи дериватизовані амінокислоти, альфа, альфа-дизаміщену амінокислоту, одержувану з будь-якої з вказаних вище (тобто альфа, альфа-дизаміщену амінокислоту, де щонайменше один бічний ланцюг є аналогічним, як із залишку, з якого її одержують), бета-амінокислоту, одержувану з будь-якої з вказаних вище (тобто бета-амінокислоту, яка, за винятком наявності бета-вуглецю, є іншим чином аналогічною як залишок, з якого її одержують) і т. д., включаючи все вказане вище можна позначати в

50

60

даному описі як "залишок". Придатні замісники на доповнення до функціональної групи бічного ланцюга альфа-амінокислоти включають  $C_1$ - $C_6$  лінійний або розгалужений алкіл. Аіb являє собою приклад альфа, альфа-дизаміщеної амінокислоти. Незважаючи на те, що альфа, альфа-дизаміщені амінокислоти можна позначати з використанням загальноприйнятих позначень L-ізомеру і D-ізомеру, потрібно розуміти, що позначення служать для зручності, і якщо замісники в альфа-положенні є різними, таку амінокислоту можна взаємозамінно позначати при необхідності як альфа, альфа-дизаміщена амінокислота, одержувана з L-ізомеру або D-ізомеру залишку з позначуваною функціональною групою бічного ланцюга амінокислот. Таким чином (S)-2-аміно-2-метилгексанову кислоту можна позначати як альфа, альфа-дизаміщена амінокислота, одержувана з L-Nle (норлейцин), або як альфа, альфа-дизаміщена амінокислота, одержувана з D-Ala. Аналогічно, Aib можна позначати як альфа, альфа-дизаміщена амінокислота, одержувана з Ala. Незалежно від того, як одержують альфа, альфа-дизаміщену амінокислоту, потрібно розуміти, що вона включає всі свої (R)- і (S)-конфігурації.

"N-заміщена амінокислота" включає будь-яку амінокислоту, де функціональна група бічного ланцюга амінокислоти ковалентно зв'язана з аміногрупою основного ланцюга необов'язково, де не міститься замісників, відмінних від H в положенні альфа-вуглецю. Саркозин являє собою приклад N-заміщеної амінокислоти. Як приклад, саркозин можна позначати як похідне N-заміщеної амінокислоти Ala, оскільки функціональна група бічного ланцюга амінокислоти саркозину і Ala є однією і тією ж, тобто метилом.

Ковалентні модифікації пептидних послідовностей за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти і модифіковані форми пептидних послідовностей, що ілюструються в даному описі (наприклад, послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1), входять в обсяг винаходу. Один з типів ковалентної модифікації включає взаємодію амінокислотних залишків, що є мішенню, з органічним дериватизуючим засобом, який здатний взаємодіяти з відібраними бічними ланцюгами або з N- або C-кінцевими залишками пептиду. Дериватизація біфункціональними засобами є придатною, наприклад, для поперечного зшивання пептиду з нерозчинною у воді матрицею або поверхнею підкладки для застосування в способі очищення антитіл проти пептидів, і навпаки. Широко використовувані засоби для поперечного зшивання включають, наприклад, 1,1-біс(діазаоацетил)-2-фенілетан, глутаральдегід, складні ефіри N-гідроксисукциніміду, наприклад складні ефіри з 4-азидосаліциловою кислотою, гомобіфункціональні імідоефіри, включаючи складні ефіри дисукцинімідилу, такі як 3,3'-дитіобіс(сукцинімідилпропіонат), біфункціональні малеїніміди, такі як біс-N-малеїмідо-1,8-октан, і такі засоби, як метил-3-[(пара-азидофеніл)дитіо]-пропіоїмідат.

Інші модифікації включають дезамідування глутамінілових і аспаргінілових залишків до відповідних глутамілових і аспартилових залишків, відповідно, гідроксилювання проліну і лізину, фосфорилювання гідроксильних груп серилових або треонілових залишків, метилування альфа-аміногрупи лізину, аргініну і гістидинових бічних ланцюгів (T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983)), ацетилювання N-кінцевого аміну, амідування будь-якої C-кінцевої карбоксильної групи і т. д.

Ілюстративні пептидні послідовності і підпослідовності, варіанти і модифіковані форми пептидних послідовностей, що ілюструються в даному описі (наприклад, послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1), так само можуть містити зміни основного ланцюга з метою одержання стабільності, похідних і пептидоміметиків. Термін "пептидоміметик" включає молекулу, яка являє собою аналог залишку (позначувана як "міметик"), включаючи, але не обмежуючись ними, молекули з піперазиновим ядром, молекули з кетопіперазиновим ядром і молекули з діазепіновим ядром. Якщо не вказане інше, міметик амінокислот пептидної послідовності за винаходом містить карбоксильну групу і аміногрупу, і групу, відповідну бічному ланцюгу амінокислоти, або, у випадку міметика гліцину, не містить бічний ланцюг, відмінний від водню.

Як приклад, вони включають сполуки, які імітують стеричні характеристики, розподіл поверхневого заряду, полярність і т. д. природної амінокислоти, але необхідно, щоб вони являли собою амінокислоту, яка забезпечує стабільність в біологічній системі. Наприклад, пролін можна замінити іншими лактамами або лактонами придатного розміру і заміни; лейцин можна замінити алкілкетоном, N-заміщеним амідом, а також зміни довжини бічного ланцюга амінокислоти з використанням алкілу, алкенілу або інших замісників, інші можуть бути зрозумілі фахівцю в даній галузі. Основним елементом проведення таких заміни є одержання молекули точно такого ж розміру, заряду і конфігурації як у залишку, використовуваного для конструювання молекули. Удосконалення цих модифікацій проводять, аналізуючи сполуки функціональним (наприклад, відносно зниження рівня глюкози) або іншим аналізом і

порівнюючи взаємовідношення структури і активності. Такі способи входять в обсяг знань фахівця в даній галузі, працюючого в сфері медичної хімії і розробки лікарських засобів.

Інший тип модифікації пептидних послідовностей за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти послідовностей і модифіковані форми ілюстративних пептидних послідовностей (включаючи пептиди, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1), являє собою глікозилювання. Як застосовують в даному описі, "глікозилювання" в широкому розумінні стосується наявності, додавання або прикріплення однієї або більше функціональних груп цукрів (наприклад, вуглеводу) до білків, ліпідів або інших органічних молекул. Використання терміна "деглікозилювання" в даному описі, як правило, має на увазі видалення або делецію однієї або більше функціональних груп цукрів (наприклад, вуглеводу). Крім того, фраза включає якісні зміни глікозилювання нативних білків, що викликають зміну типу і співвідношень (кількості) наявних різних функціональних груп цукрів (наприклад, вуглеводу).

Глікозилювання можна проводити модифікацією амінокислотного залишку або додаванням однієї або більше ділянок глікозилювання, які можуть міститися або не міститися в нативній послідовності. Наприклад, як правило, неглікозилований залишок можна замінювати на залишок, який може бути глікозилованим. Додавання ділянок глікозилювання можна проводити, змінюючи амінокислотну послідовність. Зміну пептидної послідовності можна проводити, наприклад, додаванням або заміною одного або більше серинових або треонінових залишків (для О-зв'язаних ділянок глікозилювання) або аспарагінових залишків (для N-зв'язаних ділянок глікозилювання). Структури N-зв'язаних і О-зв'язаних залишків олігосахаридів і цукрів, що зустрічаються в кожному типі, можуть відрізнятися. Один з типів цукрів, який широко зустрічається в обох, являє собою N-ацетилнейрамінову кислоту (далі в даному описі позначувану як сіалова кислота). Сіалова кислота, як правило, являє собою кінцевий залишок N-зв'язаних і О-зв'язаних олігосахаридів і внаслідок свого негативного заряду може забезпечувати кислі властивості глікопротеїну.

Пептидні послідовності за винаходом можна необов'язково змінювати за допомогою змін на нуклеотидному (наприклад, ДНК) рівні, зокрема, за допомогою мутацій ДНК, що кодує пептид по попередньо вибраних основах, таким чином, що одержують кодони, які транскрибуються в бажані амінокислоти. Інший спосіб збільшення числа вуглеводних груп на пептиді являє собою хімічне або ферментативне зв'язування глікозидів з поліпептидом (див., наприклад, в WO 87/05330). Деглікозилювання можна проводити, видаляючи вказану вище ділянку глікозилювання, видаляючи глікозилювання хімічними і/або ферментативними способами, або заміною кодонів, що кодують амінокислотні залишки, які є глікозилованими. Відомі способи хімічного деглікозилювання, і ферментативне відщеплення вуглеводних груп на поліпептиді можна проводити з використанням ряду ендо- і екzogлікозидаз.

Для одержання білків, які є глікозилованими, можна використовувати різні клітинні лінії. Один з необмежувальних прикладів являє собою клітини китайського хом'яка (CHO) з дефіцитом дигідрофолатредуктази (DHFR), які являють собою широко використовувану клітинну лінію для продукції рекомбінантних глікопротеїнів. Ці клітини не експресують фермент бета-галактозид-альфа-2,6-сіалілтрансферазу і, таким чином, не додають сіалову кислоту в зв'язок альфа-2,6 до N-зв'язаних олігосахаридів глікопротеїнів, продукованих в цих клітинах.

Інший тип модифікації являє собою кон'югування (наприклад, зв'язування) одного або більше додаткових компонентів або молекул до N- і/або С-кінця пептидної послідовності за винаходом, таких як інший білок (наприклад, білок з амінокислотою послідовністю, гетерологічною цільовому білку), або молекули-носія. Таким чином, ілюстративну пептидну послідовність можна кон'югувати з іншим компонентом або молекулою.

У певних варіантах здійснення N- або С-кінець пептидної послідовності за винаходом можна об'єднувати з Fc-областю імуноглобуліну (наприклад, Fc людини) з одержанням злитого кон'югату (або зливої молекули). Fc-злиті кон'югати можуть збільшувати загальний час напівжиття біофармацевтичних засобів, і, таким чином, біофармацевтичний препарат може мати пролонговану активність або для нього може бути необхідно менш часте введення. Fc зв'язується з неонатальним Fc-рецептором (FcRn) в ендотеліальних клітинах, які вистилають кровоносні судини, і після зв'язування злита з Fc молекула є захищеною від руйнування і повторного вивільнення в кровоносне русло, що зберігає молекулу в кровоносному руслі більш тривалий час. Передбачають, що це зв'язування з Fc є механізмом, за допомогою якого ендогенний IgG зберігає свій великий період напіввиведення з плазми. Добре відомі і схвалені Fc-злиті лікарські засоби складаються з двох копій біофармацевтичного засобу, зв'язаного з Fc-областю антитіла для поліпшення фармакокінетики, розчинності і ефективності продукції. У останніх технологіях по злиттю з Fc одну копію біофармацевтичного засобу зв'язують з Fc-

областю антитіла для оптимізації фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей біофармацевтичного засобу в порівнянні з традиційними Fc-злитими кон'югатами.

Можна використовувати модифікацію кон'югату для одержання пептидної послідовності, яка зберігає активність з додатковою або комплементарною функцією або активність другої молекули. Наприклад, пептидну послідовність можна кон'югувати з молекулою, наприклад, для полегшення розчинності, зберігання, продовження часу напівжиття *in vivo* або терміну придатності або стабільності, зменшення імуногенності, для відстроченого або контрольованого вивільнення *in vivo* і т. д. Інші функції або активності включають кон'югат, який зменшує токсичність відносно некон'югованої пептидної послідовності, кон'югат, який впливає на певний тип клітини або органа більш ефективно в порівнянні з некон'югованою пептидною послідовністю, або лікарський засіб для додаткової протидії причинам або ефектам, асоційованим з порушенням або захворюванням, як вказано в даному описі (наприклад, діабетом).

Клінічна ефективність білкових терапевтичних засобів може бути обмежена коротким періодом напіввиведення з плазми і схильністю до розщеплення. Дослідження варіантів терапевтичних білків продемонструвало, що різні модифікації, включаючи кон'югацію або зв'язування пептидної послідовності з будь-яким з ряду небілкових полімерів, наприклад поліетиленгліколем (PEG), поліпропіленгліколем або поліоксіалкіленами, як правило, через зшивальну функціональну групу, ковалентно зв'язану з білком і небілковим полімером (наприклад, PEG), може збільшувати час напівжиття. Продemonстровано, що такі кон'юговані з PEG біомолекули мають клінічно придатні властивості, включаючи кращу фізичну стабільність і термостабільність, захист від схильності до ферментативного розщеплення, підвищену розчинність, більший час напівжиття *in vivo* в кровотоці і знижений кліренс, знижену імуногенність і антигенність і знижену токсичність.

PEG, придатні для кон'югації з пептидною послідовністю за винаходом, як правило, є розчинними у воді при кімнатній температурі і мають загальну формулу  $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$ , де R являє собою водень або захисну групу, таку як алкільна або алканольна група, і де n являє собою ціле число від 1 до 1000. Де R являє собою захисну групу, вона, як правило, містить від 1 до 8 атомів вуглецю. Кон'юговані з пептидною послідовністю PEG можуть бути лінійними або розгалуженими. У обсяг винаходу входять похідні розгалужених PEG, "зірчасті-PEG" і багатопроточні PEG. Молекулярна маса PEG, використовуваного у винаході, не є обмеженою яким-небудь конкретним діапазоном, але певні варіанти здійснення мають молекулярну масу від 500 до 20000, тоді як інші варіанти здійснення мають молекулярну масу від 4000 до 10000.

Винахід включає композиції кон'югатів, де значення "n" PEG є різними, і, таким чином, ряд різних PEG міститься в конкретному співвідношенні. Наприклад, деякі композиції містять суміш кон'югатів, де n=1, 2, 3 і 4. В деяких композиціях процентний вміст кон'югатів, де n=1, становить 18-25 %, процентний вміст кон'югатів, де n=2, становить 50-66 %, процентний вміст кон'югатів, де n=3, становить 12-16 %, і процентний вміст кон'югатів, де n=4, складає до 5 %. Такі композиції можна одержувати за допомогою умов реакції і відомими в даній галузі способами очищення.

PEG може безпосередньо або опосередковано (наприклад, через проміжну сполуку) зв'язуватися з пептидними послідовностями за винаходом. Наприклад, в одному з варіантів здійснення PEG зв'язується через кінцеву реакційноздатну групу ("спейсер"). Спейсер, наприклад, являє собою кінцеву реакційноздатну групу, яка опосередковує зв'язок між вільними аміногрупами або карбоксильними групами однієї або більше пептидних послідовностей і поліетиленгліколем. PEG, що містять спейсер, який можна зв'язувати з вільними аміногрупами, включає поліетиленгліколь з N-гідроксисукцинілімідом, який можна одержувати активацією складного ефіру янтарної кислоти і поліетиленгліколю з N-гідроксисукцинілімідом. Інший активований поліетиленгліколь, який можна зв'язувати з вільними аміногрупами, являє собою 2,4-біс(О-метокси поліетиленгліколь)-6-хлор-s-триазин, який можна одержувати взаємодією простого монометилового ефіру поліетиленгліколю з ціанурхлоридом. Активований поліетиленгліколь, який зв'язують з вільною карбоксильною групою, включає поліоксіетилендіамін.

Кон'югацію однієї або більше пептидних послідовностей за винаходом з PEG, що містить спейсер, можна проводити різними загальноприйнятими способами. Наприклад, реакцію кон'югації можна проводити в розчині при pH від 5 до 10 при температурі від 4 °C до кімнатної температури протягом від 30 хвилин до 20 годин з використанням молярного відношення реагенту до білка від 4:1 до 30:1. Умови реакції можна вибирати, направляючи реакцію до одержання переважно бажаної міри заміщення. В основному, низька температура, низький pH (наприклад, pH=5) і короткий час реакції зменшують число прикріплених PEG, тоді як висока

температура, рН від нейтрального до високого (наприклад,  $\text{pH} > 7$ ) і більший час реакції збільшують число прикріплених PEG. Для зупинення реакції можна використовувати різні відомі в даній галузі способи. В деяких варіантах здійснення реакцію зупиняють підкисленням реакційної суміші і заморожуванням, наприклад при  $-20^\circ\text{C}$ .

Пептидні послідовності за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти послідовностей і модифіковані форми ілюстративних пептидних послідовностей (включаючи пептиди, представлені в таблицях 1-8 і на фігурі 1), додатково містять кон'югацію з великими повільно метаболізованими макромолекулами, такими як білки, полісахаридами, такими як сефароза, агароза, целюлоза, целюлозні гранули; полімерними амінокислотами, такими як поліглутамінова кислота, полілізин; співполімерами амінокислот; інактивованими вірусними частинками; інактивованими бактеріальними токсинами, такими як дифтерійний анатоксин, правцевий анатоксин, холерний анатоксин, молекули лейкотоксинів; інактивованими бактеріями і дендритними клітинами. Такі кон'юговані форми при бажанні можна використовувати для одержання антитіл проти пептидних послідовностей за винаходом.

Додаткові придатні компоненти і молекули для кон'югації включають, наприклад, тиреоглобулін, альбуміни, такі як сироватковий альбумін людини (HSA), правцевий токсин, дифтерійний анатоксин, поліамінокислоти, такі як полі(D-лізин:D-глутамінова кислота), поліпептиди VP6 ротавірусів, гемаглютинін вірусу грипу, нуклеопротеїн вірусу грипу, гемоціанін морського блюдця (KLH) і коровий білок і поверхневий антиген вірусу гепатиту В або будь-яку комбінацію з вказаних вище.

Злиття альбуміну з пептидною послідовністю за винаходом, наприклад, можна одержувати генетичною маніпуляцією, таким чином, що ДНК, що кодує HSA (сироватковий альбумін людини) або його фрагмент, з'єднують з ДНК, що кодує пептидну послідовність. Потім придатного хазяїна можна трансформувати або трансфікувати злитю нуклеотидною послідовністю у формі, наприклад, придатної плазміди, таким чином, щоб експресувати злитий поліпептид. Експресію можна проводити *in vitro*, наприклад в прокаріотичних або еукаріотичних клітинах, або *in vivo*, наприклад у трансгенного організму. У деяких варіантах здійснення винаходу експресію злитого білка проводять в клітинних лініях ссавців, наприклад клітинних лініях CHO.

Додаткові способи генетичного злиття цільових білків або пептидів з альбуміном включають технологію, відому як Albufuse® (Novozymes Biopharma A/S, Denmark), і кон'юговані терапевтичні пептидні послідовності часто стають більш ефективними з кращим всмоктуванням в організмі. Технологію використовували комерційно для одержання Albuferon® (Human Genome Sciences), комбінації альбуміну і інтерферону  $\alpha$ -2B, використовованого для лікування інфекції гепатиту С.

Інший варіант здійснення стосується застосування одного або більше доменних антитіл (dAb) людини. dAb являють собою найменші функціональні зв'язувальні одиниці антитіл людини (IgG) і мають придатні характеристики стабільності і розчинності. Технологія включає dAb, кон'юговані з HSA (таким чином, утворюючи "AlbudAb", див., наприклад, EP 1517921B, WO 2005/118642 і WO 2006/051288) і молекули, що представляє інтерес (наприклад, пептидної послідовності за винаходом). AlbudAb, як правило, є меншим і його легше одержувати в мікробних експресуючих системах, таких як бактерії або дріжджі, в порівнянні з сучасними технологіями, використовуваними для збільшення часу напіввиведення пептидів з сироватки. Внаслідок того, що час напівжиття HSA становить приблизно три тижні, одержувана кон'югована молекула поліпшує час напівжиття. Використання технології dAb також підвищує ефективність молекули, що представляє інтерес.

Додаткові придатні компоненти і молекули для кон'югування включають такі, які придатні для виділення або очищення. Конкретні необмежувальні приклади включають зв'язувальні молекули, такі як біотин (пара специфічного зв'язування біотин-авідин), антитіло, рецептор, ліганд, лектин або молекули, які містять тверду підкладку, включаючи, наприклад, пластикові або полістиролові гранули, планшети або гранули, магнітні гранули, тестові смужки і мембрани.

Можна використовувати способи очищення, такі як катіонообмінна хроматографія, для розділення кон'югатів по різниці зарядів, за допомогою якої ефективно розділяють кон'югати по їх різній молекулярній масі. Наприклад, можна навантажувати катіонообмінну колонку, а потім промивати  $\sim 20$  mM ацетату натрію  $\text{pH} \sim 4$ , а потім елювати з лінійним градієнтом (від 0M до 0,5M) NaCl, забуференим при  $\text{pH}$  від 3 до 5,5, переважно при  $\text{pH}$  4,5. Вмісти фракцій, одержуваних катіонообмінною хроматографією, можна визначати по молекулярній масі загальноприйнятими способами, наприклад мас-спектроскопією, SDS-PAGE або іншими відомими способами розділення молекулярних структур по молекулярній масі. Потім таким чином визначають фракцію, яка містить кон'югат з бажаним числом прикріплених PEG, який



очищений, не містить немодифіковані білкові послідовності і не містить кон'югати з іншими числами прикріплених PEG.

У інших варіантах здійснення пептидну послідовність за винаходом зв'язують з хімічним засобом (наприклад, імунотоксичним або хіміотерапевтичним засобом), включаючи, але не обмежуючись ними, цитотоксичний засіб, включаючи таксол, цитохалазин В, граміцидин D, мітоміцин, етопозид, тенопозид, вінкристин, вінбластин, колхіцин, доксорубіцин, даунорубіцин і їх аналоги або гомологи. Інші хімічні засоби включають, наприклад, антиметаболіти (наприклад, метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, цитарабін, 5-фторурацил, декарбазин), алкілувальні засоби (наприклад, мехлоретамін, кармустин і ломустин, циклофосфамід, бусульфан, дибромманіт, стрептозотозин, мітоміцин С і цисплатин), антибіотики (наприклад, блеоміцин) і антимітотичні засоби (наприклад, вінкристин і вінбластин). Цитотоксини можна кон'югувати з пептидом за винаходом з використанням лінкерної технології, відомої в даній галузі і описуваної в даному документі.

Додаткові придатні компоненти і молекули для кон'югації включають такі, які є придатними для детекції в аналізі. Конкретні необмежувальні приклади включають детектовані мітки, такі як радіоактивний ізотоп (наприклад,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ), фермент, який утворює детектований продукт (наприклад, люциферазу, Р-галактозидазу, пероксидазу хрому і лужну фосфатазу), флуоресцентний білок, хромогенний білок, барвник (наприклад, флуоресцеїнізотіоціанат), випромінюючі флуоресценцію метали (наприклад,  $^{152}\text{Eu}$ ), хемілюмінесцентні сполуки (наприклад, люмінол і солі акридинію), біоломінесцентні сполуки (наприклад, люциферин) і флуоресцентні білки. Непрямі мітки включають мічені або детектовані антитіла, які зв'язуються з пептидною послідовністю, де антитіло можна детектувати.

У певних варіантах здійснення пептидну послідовність за винаходом кон'югують з радіоактивним ізотопом для одержання цитотоксичного радіофармацевтичного засобу (радіоімунокон'югатів), придатного як діагностичний або терапевтичний засіб. Приклади таких радіоактивних ізотопів включають, але не обмежуються ними, йод  $^{131}\text{I}$ , ітрій  $^{90}\text{Y}$  і лютецій  $^{177}\text{Lu}$ . Способи одержання радіоімунокон'югатів відомі фахівцю в даній галузі. Приклади радіоімунокон'югатів, які є комерційно доступними, включають ібритумомаб, тіуксетан і тозитумомаб.

Інші засоби і способи, що входять у винахід, які збільшують часу напівжиття в кров'яному руслі, підвищують стабільність, зменшують кліренс або змінюють імуногенність або алергенність пептидної послідовності за винаходом, включають модифікацію пептидної послідовності приєднанням ГЕК, в якій використовують похідні гідроксietiлованого крохмалю, зв'язані з іншими молекулами, з метою модифікації характеристик молекули. Різні аспекти приєднання ГЕК описані, наприклад, в патентних заявках США №№ 2007/0134197 і 2006/0258607.

Будь-які з вказаних вище компонентів і молекул, використовуваних для модифікації пептидних послідовностей за винаходом, можна необов'язково кон'югувати через лінкер. Придатні лінкери включають "гнучкі лінкери", які, як правило, є достатньої довжини для забезпечення деякого руху між модифікованими пептидними послідовностями і зв'язаними компонентами і молекулами. Довжина лінкерних молекул, як правило, становить приблизно 6-50 атомів. Лінкерні молекули також можуть являти собою, наприклад, арилацетиленові, етиленгліколеві олігомери, що містять 2-10 мономерних одиниць, діаміни, двоосновні кислоти, амінокислоти або їх поєднання. Придатні лінкери можна легко відбирати, і вони можуть бути будь-якої придатної довжини, такої як 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 10-20, 20-30, 30-50 амінокислот (наприклад, Gly).

Ілюстративні гнучкі лінкери включають полімери гліцину  $(\text{G})_n$ , полімери гліцину-серину (наприклад,  $(\text{GS})_n$ ,  $\text{GS}(\text{GS})_n$  і  $\text{GG}(\text{GS})_n$ , де  $n$  являє собою ціле число, щонайменше один), полімери гліцину-аланіну, полімери аланіну-серину і інші гнучкі лінкери. Полімери гліцину і гліцину-серину є відносно неструктурованими і, таким чином, можуть служити як нейтральний зв'язувальний елемент між компонентами. Ілюстративні гнучкі лінкери включають, але не обмежуються ними,  $\text{GGSG}$ ,  $\text{GGSGG}$ ,  $\text{GSGSG}$ ,  $\text{GSGGG}$ ,  $\text{GGGSG}$  і  $\text{GSSSG}$ .

Пептидні послідовності за винаходом, включаючи варіанти і підпослідовності FGF19 і FGF21 і злиття і химери FGF19/FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1, а також підпослідовності, варіанти послідовностей і модифіковані форми послідовностей, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1, мають одну або більше активностей, як вказано в даному описі. Один з прикладів активності являє собою активність, що знижує рівень глюкози. Інший приклад активності являє собою зменшення стимуляції або утворення печінковоклітинної карциноми (HCC), наприклад, в порівнянні з FGF19. Додатковий приклад активності являє собою активність, що знижує рівень ліпідів (наприклад, тригліцеридів, холестеринів, не-HDL) або підвищує рівень HDL, наприклад, в

порівнянні з FGF21. Додатковий приклад активності являє собою активність, що знижує масу нежирових тканин, наприклад, в порівнянні з FGF21. Ще один інший приклад активності являє собою зв'язування з рецептором-4 фактора росту фібробластів (FGFR4) або активування FGFR4, наприклад пептидні послідовності, які зв'язуються з FGFR4 з афінністю, порівнянною або більшою, ніж афінність зв'язування FGF19 з FGFR4, і пептидні послідовності, які активують FGFR4 з мірою або кількістю, порівнянною або більшою, ніж FGF19 активує FGFR4. Ще одні додаткові приклади активностей включають пригнічення або зниження експресії гена альдокеторедуктази, наприклад, в порівнянні з FGF19, активацію або підвищену експресію гена Slc1a2 в порівнянні з FGF21.

Більш конкретно, пептидні послідовності за винаходом, включаючи варіанти і підпослідовності FGF19 і FGF21 і злиття і химери FGF19/FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1, а також підпослідовності, варіанти і модифіковані форми послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1, включають такі, які мають представлені нижче активності: пептидні послідовності, що мають знижену активність утворення печінковоклітинної карциноми (HCC) в порівнянні з FGF19 або варіантом послідовності FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDPI, WGDV, WGD, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAl, WGDPA, WDPI, WGD, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI при амінокислотах 16-20 FGF19; пептидні послідовності, що мають більшу активність, що знижує рівень глюкози, в порівнянні з FGF19 або варіантом послідовності FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDV, WGD, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAl, WGDPA, WDPI, WGD, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI при амінокислотах 16-20 FGF19; пептидні послідовності, що мають меншу активність, що підвищує рівень ліпідів (наприклад, меншу відносно тригліцеридів, холестерину, не-HDL), або більшу активність, що підвищує рівень HDL, в порівнянні з FGF19 або варіантом послідовності FGF19, що містить будь-яку з GQV, GDI, WGPI, WGDV, WGD, GDPI, GPI, WGQPI, WGAPI, AGDPI, WADPI, WGDAl, WGDPA, WDPI, WGD, WGDPI або FGDPI, заміщену на послідовність WGDPI при амінокислотах 16-20 FGF19, і пептидні послідовності, що мають меншу активність, що знижує масу нежирових тканин, в порівнянні з FGF21.

Більш конкретно, пептидні послідовності за винаходом, включаючи варіанти і підпослідовності FGF19 і FGF21 і злиття і химери FGF19/FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1, а також підпослідовності, варіанти і модифіковані форми послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1, включають такі, які мають представлені нижче активності: пептидні послідовності, які зв'язуються з рецептором-4 фактора росту фібробластів (FGFR4) або активують FGFR4, такі як пептидні послідовності, які зв'язуються з FGFR4 з афінністю, порівнянною або більшою, ніж афінність зв'язування FGF19 з FGFR4; пептидні послідовності, які активують FGFR4 з мірою або кількістю, порівнянною або більшою, ніж FGF19 активує FGFR4; пептидні послідовності, які пригнічують або знижують експресію гена альдокеторедуктази, наприклад, в порівнянні з FGF19, і пептидні послідовності, які активують або підвищують експресію гена сімейства транспортера розчинених речовин 1, члена 2 (Slc1a2) в порівнянні з FGF21.

Активності, такі як, наприклад, активність відносно утворення печінковоклітинної карциноми (HCC) або утворення пухлини, активність, що знижує рівень глюкози, активність, що знижує рівень ліпідів, або активність, що знижує масу нежирових тканин, можна визначати на тварині, такий як миша db/db. Вимірювання зв'язування FGFR4 або активації FGFR4 можна проводити аналізами, описуваними в даному документі (див., наприклад, приклад 1) або відомими фахівцю в даній галузі.

Термін "зв'язується" або "зв'язування", коли використовують відносно пептидної послідовності, означає, що пептидна послідовність взаємодіє на молекулярному рівні. Таким чином, пептидна послідовність, яка зв'язується з FGFR4, зв'язується зі всією або частиною послідовності FGFR4. Специфічне і селективне зв'язування можна встановлювати на основі неспецифічного зв'язування з використанням відомих в даній галузі аналізів (наприклад, конкурентного зв'язування, імунопреципітації, ELISA, проточної цитометрії, Вестерн-блотингу).

Пептиди і пептидоміметики можна одержувати і виділяти відомими в даній галузі способами. Пептиди можна синтезувати повністю або частково хімічними способами (див., наприклад, Caruthers (1980). *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.*, 215; Horn (1980); і Banga A.K., *Therapeutic Peptides and Proteins. Formulation. Processing and Delivery Systems* (1995), Technomic Publishing Co., Lancaster, PA). Пептидний синтез можна проводити різними способами з твердою фазою (див., наприклад, Roberge, *Science*, 269:202 (1995); Merrifield, *Methods Enzymol.*, 289:3 (1997)) і можна проводити автоматизований синтез, наприклад, з використанням синтезатора пептидів ABI431A (Perkin Elmer), відповідно до інструкцій виробника. Пептиди і пептидні міметики також можна синтезувати комбінаторними способами. Синтетичні залишки і поліпептиди, що входять

в склад міметиків, можна синтезувати рядом відомих в даній галузі способів і методів (див., наприклад, *Organic Syntheses Collective Volumes*, Gilman et al. (Eds), John Wiley & Sons, Inc., NY). Модифіковані пептиди можна одержувати способом хімічної модифікації (див., наприклад, Belousov, *Nucleic Acids Res.*, 25:3440 (1997); Frenkel, *Free Radic. Biol. Med.*, 19:373 (1995), і Blommers, *Biochemistry*, 33:7886 (1994)). Зміни пептидної послідовності, одержання похідних, заміщення і модифікації також можна проводити способами, такими як олігонуклеотид-опосередкований (сайт-специфічний) мутагенез, сканування аланіном і мутагенез на основі ПЛР. Відносно клонованої ДНК можна проводити сайт-специфічний мутагенез (Carter et al., *Nucl. Acids Res.*, 13:4331 (1986); Zoller et al., *Nucl. Acids Res.*, 10:6487 (1987)), касетний мутагенез (Wells et al., *Gene*, 34:315 (1985)), рестрикційно-селективний мутагенез (Wells et al., *Philos. Trans. R. Soc., London Ser. A*, 317:415 (1986)) і інші способи з одержанням пептидних послідовностей за винаходом, варіантів, злиттів і химер, і їх змін, похідних, заміщень і модифікацій.

"Синтезована" або "одержувана" пептидна послідовність являє собою пептид, одержуваний будь-яким способом, який включає ручні маніпуляції людини. Такі способи включають, але не обмежуються ними, вказані вище способи, такі як хімічний синтез, технологія рекомбінантних ДНК, біохімічна або ферментативна фрагментація більш великих молекул і комбінації вказаних вище.

Пептидні послідовності за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти послідовностей і модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей (наприклад, послідовності, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1), також можна модифікувати з одержанням химерної молекули. Винахід стосується пептидних послідовностей, які містять гетерологічний домен. Такі домени можна додавати до N-кінця або до С-кінця пептидної послідовності. Гетерологічні домени також можна розташовувати в пептидній послідовності і/або альтернативно фланкувати одержуваними з FGF19 і/або FGF21 амінокислотними послідовностями.

Термін "пептид" також включає димери або мультимери (олігомери) пептидів. Винахід також стосується димерів або мультимерів (олігомерів) ілюстративних пептидних послідовностей, а також підпослідовностей, варіантів і модифікованих форм ілюстративних пептидних послідовностей (наприклад, послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1).

Винахід додатково стосується молекул нуклеїнової кислоти, що кодує пептидні послідовності за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти послідовностей і модифіковані форми послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1, і вектори, які містять нуклеїнову кислоту, що кодує пептид. Таким чином, "нуклеїнові кислоти" включають такі, які кодують ілюстровані пептидні послідовності, описувані в даному документі, а також такі, які кодують функціональні підпослідовності, варіанти послідовностей і модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей, за умови, що вказані вище зберігають щонайменше детектовану або вимірювану активність або функцію. Наприклад, підпослідовність, варіант або модифікована форма ілюстрованої пептидної послідовності, описуваної в даному документі (наприклад, послідовності, наведеної в таблицях 1-8 і на фігурі 1), яка зберігає певну здатність знижувати або зменшувати рівень глюкози, забезпечує нормальний гомеостаз глюкози або зменшує гістопатологічні стани, асоційовані з хронічною або гострою гіперглікемією *in vivo*, і т. д.

Нуклеїнова кислота, яку також можна позначати в даному описі як ген, полінуклеотидна, нуклеотидна послідовність, праймер, олігонуклеотид або зонд, стосується природних або модифікованих полімерів будь-якої довжини, що містять пурин і піримідин, полірибонуклеотидів або полідезоксирибонуклеотидів або змішаних полірибо-полідезоксирибонуклеотидів і їх  $\alpha$ -аномерних форм. Два або більше полімерів, що містять пурин і піримідин, як правило, є зв'язаними фосфоефірним зв'язком або його аналогом. Терміни можна використовувати взаємозамінно для позначення всіх форм нуклеїнової кислоти, включаючи дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) і рибонуклеїнову кислоту (РНК). Нуклеїнові кислоти можуть бути одноланцюжковими, подвійними або потрійними, лінійними або кільцевими. Нуклеїнові кислоти включають геномну ДНК і кДНК. Нуклеїнова кислота РНК може являти собою сплайсовану або несплайсовану мРНК, рРНК, тРНК або бути антисмисловою. Нуклеїнові кислоти включають природні, синтетичні, а також нуклеотидні аналоги і похідні.

Внаслідок виродженості генетичного коду, молекули нуклеїнової кислоти містять вироджені послідовності відносно молекули нуклеїнової кислоти, що кодує пептидні послідовності за винаходом. Таким чином, надані вироджені послідовності нуклеїнової кислоти, що кодує пептидні послідовності, включаючи підпослідовності, варіанти і модифіковані форми пептидних послідовностей, ілюстрованих в даному описі (наприклад, послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1). Термін "комплементарна", коли використовують відносно

послідовності нуклеїнової кислоти, означає, що позначувані області є на 100 % комплементарними, тобто демонструють 100 % спарювання основ без невідповідностей.

Нуклеїнову кислоту можна одержувати будь-яким з ряду відомих стандартних способів клонування і хімічного синтезу, і можна змінювати цілеспрямовано сайт-специфічним мутагенезом або іншими рекомбінантними способами, відомими фахівцю в даній галузі. Чистоту полінуклеотидів можна визначати за допомогою секвенування, електрофорезу в гелі, УФ-спектрометрією.

Нуклеїнові кислоти можна вбудовувати в конструкцію нуклеїнової кислоти, в якій на експресію нуклеїнової кислоти впливає або регулює "елемент контролю експресії", що позначається в даному описі "експресуюча касета". Термін "елемент контролю експресії" стосується одного або більше елементів послідовності нуклеїнової кислоти, які регулюють або впливають на експресію послідовності нуклеїнової кислоти, з якою він функціонально зв'язаний. Елемент контролю експресії може містити перед геном, що кодує білок, при необхідності промотори, енхансери, термінатори транскрипції, сайленсери гена, ініціюючий кодон (наприклад, ATG) і т. д.

Елемент контролю експресії, функціонально зв'язаний з послідовністю нуклеїнової кислоти, регулює транскрипцію і при необхідності трансляцію послідовності нуклеїнової кислоти. Термін "функціонально зв'язаний" стосується суміжного положення, де вказані компоненти знаходяться у взаємовідношенні, що дозволяє їм функціонувати властивим ним чином. Як правило, елементи контролю експресії мають ряд на 5'- або 3'-кінцях генів, а також вони можуть бути інтронними.

Елементи контролю експресії включають елементи, які конститутивно активують транскрипцію, що є індукованою (тобто необхідний зовнішній сигнал або стимули для активації) або дезінгібованою (тобто необхідний сигнал, щоб перервати транскрипцію; коли сигнал більше не надходить, транскрипція активується або "дезінгібується"). Також в експресуючих касетах за винаходом містяться елементи контролю, достатні для забезпечення регульованої експресії гена для конкретних типів клітин або тканин (тобто тканиноспецифічні регуляторні елементи). Як правило, такі елементи розташовують перед або після (тобто 5'- і 3'-кінці) кодуючої послідовності. Як правило, промотори розташовують на 5'-кінці кодуючої послідовності. Для забезпечення транскрипції полінуклеотидів за винаходом можна використовувати промотори, одержувані технологією рекомбінантної ДНК або синтетичними способами. "Промотор", як правило, означає мінімальний елемент послідовності, достатній для керування транскрипцією.

Нуклеїнові кислоти можна вбудовувати в плазмиду для трансформації клітини-хазяїна і подальшої експресії і/або генетичної маніпуляції. Плазміда являє собою нуклеїнову кислоту, яку можна стабільно розмножувати в клітині-хазяїні; плазмиди можуть необов'язково містити елементи контролю експресії для керування експресією нуклеїнової кислоти. Для цілей даного винаходу вектор є синонімом плазмиди. Плазмиди і вектори, як правило, містять щонайменше ділянку початку реплікації для розмноження в клітині і промотор. Плазмиди і вектори також можуть містити елемент контролю експресії для експресії в клітині-хазяїні і, таким чином, є придатними для експресії і/або генетичної маніпуляції нуклеїнових кислот, що кодують пептидні послідовності, експресуючих пептидні послідовності в клітинах-хазяїнах і організмах (наприклад, потребуючого лікування індивідуума) або, наприклад, продукуючих пептидні послідовності.

Як застосовують в даному описі, термін "трансген" означає полінуклеотид, який ввели в клітину або організм штучним шляхом. Наприклад, клітина, що містить трансген, де трансген ввели за допомогою генетичної маніпуляції або "трансформацією" клітини. Клітину або її потомство, в яке ввели трансген, позначають як "трансформована клітина" або "трансформант". Як правило, трансген міститься в потомстві трансформанта або стає частиною організму, який розвивається з клітини. Трансгени можна вводити в хромосомну ДНК або підтримувати у вигляді самореplikовної плазмиди, YAC, міні-хромосоми або т. п.

Промотори бактеріальної системи включають промотор T7 і індукцибельні промотори, такі як pL бактеріофага  $\lambda$ , plac, ptrp, ptac (гібридний промотор ptrp-lac) і реагуючі на тетрациклін промотори. Промотори системи на основі клітин комах включають конститутивні або індукцибельні промотори (наприклад, екдизон). Конститутивні промотори клітини ссавця включають SV40, RSV, промотор вірусу папіломи великої рогатої худоби (BPV) і інші вірусні промотори або індукцибельні промотори, одержувані з геному клітин ссавців (наприклад, промотор металотіонеїну IIA, промотор теплового шоку) або з вірусів ссавців (наприклад, пізній промотор аденовірусу, індукований промотор довгого кінцевого повтору вірусу пухлини молочної залози мишей). Альтернативно, можна генетично модифікувати ретровірусний геном для введення і керування експресією пептидної послідовності у відповідних клітинах-хазяїнах.

Внаслідок того, що способи і застосування за винаходом включають доставку *in vivo*, експресуючі системи додатково містять вектори, сконструйовані для застосування *in vivo*. Конкретні необмежувальні приклади включають аденовірусні вектори (патенти США №№ 5700470 і 5731172), аденоасоційовані вектори (патент США № 5604090), вектори вірусу простого герпесу (патент США № 5501979), ретровірусні вектори (патенти США №№ 5624820, 5693508 і 5674703), вектори BPV (патент США № 5719054), вектори CMV (патент США № 5561063) і парвовірусу, ротавірусу, вірусу Норфолк і лентивірусні вектори (див., наприклад, патент США № 6013516). Вектори включають такі, які доставляють гени в клітини кишечника, включаючи стовбурові клітини (Croyle et al., *Gene Ther.*, 5:645 (1998); Henning S.J., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 17:341 (1997), патенти США №№ 5821235 і 6110456). Багато які з цих векторів були схвалені для досліджень на людині.

Дріжджові вектори включають конститутивні і індукційні промотори (див., наприклад, Ausubel et al., In: *Current Protocols in Molecular Biology.*, Vol. 2, Ch. 13, ed., Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience, 1988; Grant et al., *Methods in Enzymology*, 153:516 (1987), eds. Wu & Grossman; Bitter *Methods in Enzymology*, 152:673 (1987), eds. Berger & Kimmel, Acad. Press, N.Y., і Strathern et al., *The Molecular Biology of the Yeast Saccharomyces* (1982), eds. Cold Spring Harbor Press, Vols. I and II). Можна використовувати конститутивні дріжджові промотори, такі як ADH або LEU2, або індукційний промотор, такий як GAL (R. Rothstein In: *DNA Cloning, A Practical Approach.*, Vol. 11, Ch. 3, ed. D.M. Glover, IRL Press, Wash., D.C., 1986). У даній галузі відомі вектори, які полегшують вбудовування чужорідної послідовності нуклеїнової кислоти в дріжджову хромосому, наприклад, за допомогою гомологічної рекомбінації. Коли вбудовувані полінуклеотиди є більше, ніж загальноприйняті вектори (наприклад, більше приблизно 12 т.п.н.), як правило, використовують штучні дріжджові хромосоми (YAC).

Експресуючі вектори також можуть містити селектований маркер, що забезпечує стійкість до селективного тиску, або визначуваний маркер (наприклад, бета-галактозидазу), який, таким чином, забезпечує можливість відбирати клітини, що містять вектор, для вирощування і розмноження. Альтернативно, селектований маркер може знаходитися на другому векторі, який спільно трансфікують в клітину-хазяїна з першим вектором, що містить нуклеїнову кислоту, що кодує пептидну послідовність. Системи селекції включають, але не обмежуються ними, ген тимідинкінази вірусу простого герпесу (Wigler et al., *Cell*, 11:223 (1977)), ген гіпоксантинуганінофосфорибозилтрансферази (Szybalska et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 48:2026 (1962)) і гени аденинфосфорибозилтрансферази (Lowy et al., *Cell* 22:817 (1980)), який можна застосовувати в клітинах tk, hprt або aprt, відповідно. Крім того, стійкість до антиметаболітів можна використовувати як основу селекції на dhfr, який надає стійкість до метотрексату (O'Hare et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:1527 (1981)); ген gpt, який надає стійкість до мікофенолової кислоти (Mulligan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:2072 (1981)); ген неоміцину, який надає стійкість до аміноглікозиду G-418 (Colberre-Garapin et al., *J. Mol. Biol.*, 150:1 (1981)); пуроміцин і ген гіроміцину, який надає стійкість до гіроміцину (Santerre et al., *Gene*, 30:147 (1984)). Додаткові селектовані гени включають trpB, який забезпечує клітинам можливість використовувати індол замість триптофану; hisD, який забезпечує клітинам можливість використовувати гістинол замість гістидину (Hartman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:8047 (1988)), і ODC (орнітиндекарбоксилаза), який надає стійкість до інгібітору орнітиндекарбоксилази 2-(диформетил)-DL-орнітину, DFMO (McConlogue (1987) In: *Current Communications in Molecular Biology*. Cold Spring Harbor Laboratory).

Винахід стосується трансформованої клітини (клітин) (*in vitro*, *ex vivo* і *in vivo*) і клітин-хазяїнів, які продукують варіант або злиття FGF19 і/або FGF21, як указано в даному описі, де експресія варіанта або злиття FGF19 і/або FGF21 забезпечена нуклеїновою кислотою, що кодує варіант або злиття FGF19 і/або FGF21. Трансформовані клітини і клітини-хазяїни, які експресують пептидні послідовності за винаходом, як правило, містять нуклеїнову кислоту, що кодує пептидну послідовність за винаходом. У одному з варіантів здійснення трансформована клітина або клітина-хазяїн являє собою прокаріотичну клітину. У іншому варіанті здійснення трансформована клітина або клітина-хазяїн являє собою еукаріотичну клітину. У різних аспектах еукаріотична клітина являє собою дріжджову клітину або клітину ссавця (наприклад, людини, приматів і т. д.).

Як застосовують в даному описі, "трансформована" клітина або клітина-"хазяїн" являє собою клітину, в яку вводять нуклеїнову кислоту, яку можна розмножувати і/або транскрибувати для експресії кодованої пептидної послідовності. Термін також включає будь-яке потомство або субклони клітин-хазяїнів.

Трансформовані клітини і клітини-хазяїни включають, але не обмежуються ними, мікроорганізми, такі як бактерії і дріжджі, і клітини рослин, комах і ссавців. Наприклад, бактерії,

трансформовані експресуючими векторами на основі нуклеїнової кислоти рекомбінантного бактеріофага, плазмідної нуклеїнової кислоти або космідної нуклеїнової кислоти; дріжджі, трансформовані рекомбінантними дріжджовими експресуючими векторами; системи на основі клітин рослин, інфіковані рекомбінантними вірусними експресуючими векторами (наприклад, вірусу мозаїки цвітної капусти CaMV, вірусу тютюнової мозаїки TMV) або трансформованими рекомбінантними плазмідними експресуючими векторами (наприклад, плазмиди Tі); системи клітин комах, інфіковані рекомбінантними вірусними експресуючими векторами (наприклад, бакуловірусу), і системи на основі клітин тварин, інфікованих рекомбінантними вірусними експресуючими векторами (наприклад, ретровірусу, аденовірусу, вірусу вісповакцини), або трансформовані системи на основі клітин тварин, сконструйовані для тимчасового або стабільного розмноження або експресії.

Для застосувань і способів генотерапії трансформована клітина може знаходитися у індивідуума. Клітину у індивідуума можна трансформувати *in vivo* нуклеїновою кислотою, яка кодує пептидну послідовність за винаходом, як вказано в даному описі. Альтернативно, клітину можна трансформувати *in vitro* трансгеном або полінуклеотидом, а потім трансплантувати в тканину індивідууму для ефективного лікування. Альтернативно, первинний ізолят клітин або стійку клітинну лінію можна трансформувати трансгеном або полінуклеотидом, який кодує варіант FGF19 і/або FGF21 або його злилу/химерну послідовність (або варіант), таку як химерна пептидна послідовність, що містить весь або ділянку FGF19 або містить весь або ділянку FGF21, а потім необов'язково трансплантувати в тканину індивідууму.

Необмежувальні клітини-мішені для експресії пептидних послідовностей, зокрема для експресії *in vivo*, включають клітини підшлункової залози (острівцеві клітини), м'язові клітини, клітини слизової оболонки і ендокринні клітини. Такі ендокринні клітини можуть забезпечувати індуковану продукцію (секрецію) варіанта FGF19 і/або FGF21 або його злитої/химерної послідовності (або варіанта), такої як химерна пептидна послідовність, що містить весь або ділянку FGF19 або містить весь або ділянку FGF21. Додаткові клітини для трансформації включають стовбурові клітини або інші мультипотентні або плюрипотентні клітини, наприклад клітини-попередники, які диференціюються в різні клітини підшлункової залози (острівцеві клітини), м'язові клітини, клітини слизової оболонки і ендокринні клітини. Трансгенні стовбурові клітини забезпечують тривалу експресію пептидних послідовностей за винаходом.

Як застосовують в даному описі, термін "культивований", коли застосовують відносно клітини, означає, що клітину вирощують *in vitro*. Конкретний приклад такої клітини являє собою клітину, що виділяється у індивідуума і вирощується або адаптується для росту в тканинній культурі. Інший приклад являє собою клітину, над якою проводять генетичну маніпуляцію *in vitro* і трансплантують зворотно тому ж або іншому індивідууму.

Термін "виділюваний", коли використовують відносно клітини, означає клітину, яку виділяють з її природного оточення *in vivo*. З "культивованими" і "виділюваними" клітинами можна проводити маніпуляції вручну, такі як генетична трансформація. Ці терміни включають будь-яке потомство клітин, включаючи потомство клітини, яка може бути неідентичною батьківській клітині внаслідок мутацій, які виникають під час клітинного поділу. Терміни не включають всю людину.

Нуклеїнові кислоти, що кодують пептидні послідовності за винаходом, можна вводити для стабільної експресії в клітинах всього організму. Такі організми, включаючи трансгенних тварин, що не є людиною, придатні для дослідження ефекту експресії пептиду у всієї тварини і терапевтичного ефекту. Наприклад, як описано в даному документі, продукція варіанта FGF19 і/або FGF21 або його злитої/химерної послідовності (або варіанта), такої як химерна пептидна послідовність, що містить весь або ділянку FGF19 або містить весь або ділянку FGF21, як вказано в даному описі, знижує рівень глюкози у мишей і є протидіабетичною.

Лінії мишей, у яких розвивається або які є схильними до розвитку конкретного захворювання (наприклад, діабету, дегенеративного порушення, злоякісної пухлини і т. д.), також є придатними для введення терапевтичних білків, як описано в даному документі, для дослідження ефекту експресії терапевтичних білків у схильної до захворювання миші. Трансгенні і генетичні моделі на тваринах, які є схильними до конкретного захворювання або фізіологічних умов, таких як миші з індукованим стрептозотоцином (STZ) діабетом, являють собою придатні мішені для експресії варіантів FGF19 і/або FGF21, їх злитих/химерних послідовностей (або варіанта), таких як химерна пептидна послідовність, що містить весь або ділянку FGF19 або містить весь або ділянку FGF21, як вказано в даному описі. Таким чином, винахід стосується трансгенних тварин, що не є людиною, які продукують варіант FGF19 і/або FGF21 або його злилу/химерну послідовність (або варіант), таку як химерна пептидна послідовність, що містить весь або ділянку FGF19 або містить весь або ділянку FGF21,

продукція якої не зустрічається в природі у тварини, яка забезпечена наявністю трансгена в соматичних або статевих клітинах тварини.

Термін "трансгенна тварина" стосується тварини, у якої соматичні клітини або клітини зародкової лінії несуть генетичну інформацію, одержану безпосередньо або опосередковано навмисною генетичною маніпуляцією на внутрішньоклітинному рівні, такою як мікроін'єкція або інфікування рекомбінантним вірусом. Термін "трансгенний" додатково включає клітини або тканини (тобто "трансгенну клітину", "трансгенну тканину"), одержувані у трансгенної тварини, підданої генетичній маніпуляції, як описано в даному документі. У цьому контексті "трансгенна тварина" не включає тварин, одержуваних класичним схрещуванням або заплідненням *in vitro*, а означає тварин, у яких одна або більше клітин одержують молекулу нуклеїнової кислоти. Трансгенні тварини за винаходом можуть бути гетерозиготними або гомозиготними відносно трансгена. У даній галузі добре відомі способи одержання трансгенних тварин, включаючи мишей, овець, свиней і жаб (див., наприклад, патенти США №№ 5721367, 5695977, 5650298 і 5614396), і, таким чином, є додатково включеними.

Пептидні послідовності, нуклеїнові кислоти, що кодують пептидні послідовності, вектори і трансформовані клітини-хазяїни, експресуючі пептидні послідовності, включають виділені і очищені форми. Термін "виділений", коли використовують як визначення композиції за винаходом, означає, що композицію виділяють по суті повністю або щонайменше частково з одного або більше компонентів в навколишнє середовище. Як правило, при виділенні композиції, які існують в природі, по суті не містять однієї або більше речовин, з якими вони звичайно асоційовані в природі, наприклад одного або більше білків, нуклеїнових кислот, ліпідів, вуглеводів або клітинних мембран. Термін "виділений" не виключає альтернативні фізичні форми композиції, такі як варіанти, модифікації або дериватизовані форми, злиття і химери, мультимери/олігомери і т. д., або форми, експресовані в клітинах-хазяїнах. Термін "виділений" також не виключає форм (наприклад, фармацевтичних композицій, комбінованих композицій і т. д.), в яких містяться комбінації будь-якої з форм, одержуваних за допомогою рук людини.

"Виділена" композиція також може бути "очищеною", коли не містить деяке значне число або більшу частину, або всі з однієї або більше інших речовин, таких як забруднювач або небажана речовина або матеріал. Як правило, не відомо або передбачають, що пептидні послідовності за винаходом не існують в природі. Однак для композиції, яка не існує в природі, виділена композиція, як правило, не містить деяке значне число або більшу частину, або всі інші речовини, з якими, як правило, є асоційованою в природі. Таким чином, виділена пептидна послідовність, яка зустрічається в природі, не містить поліпептиди або полінуклеотиди, представлені в числі мільйонів інших послідовностей, таких як, наприклад, білки з бібліотеки білків або нуклеїнові кислоти в геномній бібліотеці або бібліотеці кДНК. "Очищена" композиція включає комбінації з однією або більше іншими неактивними або активними молекулами. Наприклад, пептидна послідовність за винаходом, комбінована з іншим лікарським засобом або засобом, таким як, наприклад, лікарський або терапевтичний засіб, що знижує рівень глюкози.

Як застосовують в даному описі, термін "рекомбінантний", коли використовують як визначення пептидних послідовностей, нуклеїнових кислот, що кодують пептидні послідовності, і т. д., означає, що композиції піддавали маніпуляціям (тобто конструювали) таким способом, який, як правило, не зустрічається в природі (наприклад, *in vitro*). Конкретний приклад рекомбінантного пептиду являє собою такий, де пептидна послідовність за винаходом експресується клітиною, трансфікованою нуклеїновою кислотою, що кодує пептидну послідовність. Конкретний приклад рекомбінантної нуклеїнової кислоти являє собою такий, де нуклеїнова кислота (наприклад, геномна або кДНК), що кодує пептидну послідовність, клонована в плазміді з або без 5'-, 3' -кінця або інтронної області, до яких звичайно примикає ген в геномі організму. Інший приклад рекомбінантного пептиду або нуклеїнової кислоти являє собою гібридну або зливу послідовність, таку як химерна пептидна послідовність, що містить ділянку FGF19 і ділянку FGF21.

Винахід стосується композицій і сумішей пептидних послідовностей за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти і модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей (включаючи варіанти і підпослідовності FGF19 і FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1, і злиття і химери FGF19/FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1). У одному з варіантів здійснення суміш містить одну або більше пептидних послідовностей в фармацевтично прийнятному носії або ексципієнті. У іншому варіанті здійснення суміш містить одну або більше пептидних послідовностей і допоміжний лікарський або терапевтичний засіб, такий як протидіабетичний або знижувач рівня глюкози лікарський або терапевтичний засіб. Приклади лікарських і терапевтичних засобів наведені нижче в даному описі. Також надані комбінації, такі як одна або більше пептидних послідовностей в фармацевтично прийнятному

носії або ексципієнти з одним або більше протидіабетичними або знижувачими рівень глюкози лікарськими або терапевтичними засобами. Такі комбінації пептидної послідовності за винаходом з іншим лікарським засобом або засобом, таким як, наприклад, знижувач рівень глюкози лікарський або терапевтичний засіб, є придатними згідно зі способами і застосуваннями за винаходом, наприклад, для лікування індивідуума.

Комбінації також включають введення пептидних послідовностей або нуклеїнових кислот за винаходом в частинки або полімерні речовини, такі як складні поліефіри, вуглеводи, поліамінові кислоти, гідрогель, полівінілпіролідон, етиленвінілацетат, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, протамінсульфат або співполімери лактиду/гліколіду, співполімери полілактиду/гліколіду або співполімери етиленвінілацетату; поміщення в мікрокапсули, одержувані способами коацервації або інтерфазної полімеризації, наприклад шляхом використання мікрокапсул з гідроксиметилцелюлози або желатинових мікрокапсул, або полі(метилметакрилатних) мікрокапсул, відповідно; введення в колоїдні системи доставки лікарського засобу і дисперсні системи, такі як комплекси макромолекул, нанокапсули, мікросфери, гранули і системи на основі ліпідів (наприклад, N-жирні ацильні групи, такі як N-лауроїл, N-олеїл, жирні аміни, такі як додециламін, олеоїламін і т. д., див. патент США № 6638513), включаючи, наприклад, емульсії "масло-в-воді", міцели, змішані міцели і ліпосоми.

Пептиди за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти і модифіковані форми ілюстративних пептидних послідовностей (включаючи варіанти і підпослідовності FGF19 і FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1, і злиття і химери FGF19/FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1), як указано в даному описі, можна використовувати для модулювання метаболізму глюкози і полегшення транспорту глюкози з крові до ключових метаболічних органів, таких як м'яз, печінка і жир. Такі пептидні послідовності можна одержувати в кількостях, достатніх або ефективних для відновлення толерантності до глюкози і/або для поліпшення або забезпечення нормального гомеостазу глюкози.

Як описано в даному документі, введення різних варіантів і злитих пептидних послідовностей FGF19 і/або FGF21 мишам ефективно знижувало рівні глюкози. Крім того, на відміну від FGF19, визначені пептидні послідовності не стимулюють або індукують утворення НСС або утворення пухлини у мишей. Таким чином, для лікування різних порушень можна використовувати введення пептидів за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти і модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей (включаючи варіанти і підпослідовності FGF19 і FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1, і злиття і химери FGF19/FGF21, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1), тварині прямими або опосередкованими способами *in vivo* або *ex vivo* (наприклад, введення варіанта або злитого пептиду, нуклеїнової кислоти, що кодує варіант або злитий пептид, або трансформованої клітини, або генотерапевтичного вектора, експресуючого варіант або злитий пептид).

Таким чином, винахід включає способи і застосування *in vitro*, *ex vivo* і *in vivo* (наприклад, на або у індивідуума). Такі способи і застосування можна здійснювати на практиці з будь-якою з пептидних послідовностей за винаходом, вказаних в даному описі.

Винахід стосується способів лікування індивідуума, який страждає або піддається ризику порушення. У різних варіантах здійснення спосіб включає введення пептидної послідовності, такої як варіант, злиття або химера FGF19 або FGF21, наведена в таблицях 1-8 і на фігурі 1, або підпослідовності, варіанта або модифікованої форми варіанта, злиття або химери FGF19 або FGF21, наведеної в таблицях 1-8 і на фігурі 1, індивідууму в кількості, ефективній для лікування порушення.

Ілюстративні порушення, що піддаються лікуванню, профілактиці і т. п. пептидами за винаходом і способами, і застосуваннями, включають метаболічні захворювання і порушення. Необмежувальні приклади захворювань і порушень включають: 1) порушення утилізації глюкози і ускладнення, асоційовані з ними, включаючи цукровий діабет (I типу і II типу), гестаційний діабет, гіперглікемію, резистентність до інсуліну, аномальний метаболізм глюкози, "предіабет" (порушену глікемію натщесерце (IFG) або порушену толерантність до глюкози (IGT)) і інші фізіологічні порушення, які асоційовані або виникають внаслідок гіперглікемічного стану, включаючи, наприклад, гістопатологічні зміни, такі як руйнування  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Для лікування пептидні послідовності за винаходом можна вводити індивідуумам, страждаючим підвищеним рівнем глюкози в плазмі (FPG), більше приблизно 100 мг/дл. Пептидні послідовності за винаходом також можуть бути придатними в інших пов'язаних з гіперглікемією порушеннях, включаючи пошкодження нирки (наприклад, пошкодження каналців або нефропатію), дистрофію печінки, пошкодження очей (наприклад, діабетичну ретинопатію або катаракту) і синдром діабетичної стопи; 2) дисліпідемії і їх ускладнення, такі як, наприклад, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні порушення і т. п.; 3) інші стани, які



можуть бути асоційовані з метаболічним синдромом, таким як ожиріння і підвищена маса тіла (включаючи його супутні стани, такі як, але не обмежуючись ними, захворювання неалкогольного ожиріння печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH) і синдром полікістозу яєчників (PCOS)), а також включає тромбоз, стани гіперкоагуляції і протромбічні стани (артеріальні і венозні), гіпертензію, серцево-судинне захворювання, інсульт і серцеву недостатність; 4) порушення або стани, в які залучені запальні реакції, включаючи атеросклероз, хронічні запальні захворювання кишечника (наприклад, хвороба Крона і виразковий коліт), астму, червоний вовчак, артрит або інші запальні ревматичні порушення; 5) порушення клітинного циклу або процесів клітинного диференціювання, такі як пухлини жирових клітин, ліпоматозні карциноми, включаючи, наприклад, ліпосаркоми, солідні пухлини і неоплазії; 6) нейродегенеративні захворювання і/або демієлінізуючі порушення центральної і периферичної нервової системи і/або неврологічні захворювання, що включають нейрозапальні процеси і/або інші периферичні нейропатії, включаючи хворобу Альцгеймера, розсіяний склероз, хворобу Паркінсона, прогресуючу багатоосередкову лейкоенцефалопатію і синдром Гійєна-Барре; 7) шкірні і дерматологічні порушення і/або порушення процесів загоєння ран, включаючи еритемоквамозний дерматоз, і 8) інші порушення, такі як синдром Х, остеоартрит і гострий респіраторний дистрес-синдром.

Як застосовують в даному описі, термін "гіперглікемічний" або "гіперглікемія", коли використовують відносно стану індивідуума, означає, що в крові індивідуума представлений тимчасовий або хронічний аномально високий рівень глюкози. Стан може бути викликаний уповільненням метаболізму або всмоктування глюкози, таким чином, що у індивідуума виявляють непереносимість глюкози, або станом підвищеного рівня глюкози, як правило, що не виявляється у здорових індивідуумів (наприклад, у схильних до діабету індивідуумів з непереносимістю глюкози, що мають ризик розвитку діабету, або у індивідуумів з діабетом). Рівні глюкози в плазмі натщесерце (FPG) для нормоглікемії становлять менше приблизно 100 мг/дл, для порушеного метаболізму глюкози приблизно від 100 до 126 мг/дл і для страждаючих діабетом більше приблизно 126 мг/дл.

Як описано в даному документі, винахід включає способи профілактики (наприклад, у індивідуумів, схильних до конкретного порушення (порушень)), відстрочення, уповільнення або пригнічення прогресування, початку захворювання або лікування (наприклад, поліпшення стану) ожиріння або небажаної маси тіла (наприклад, більшої, ніж індекс нормальної маси тіла або "BMI", відносно відповідного придатного індивідуума порівнянного віку, статі, раси і т. д.). Таким чином, в різних варіантах здійснення способів за винаходом, наприклад, лікування ожиріння або небажаної маси тіла (включаючи супутні ожирінню стани, наприклад напади обструктивного апное уві сні, артрит, злоякісна пухлина (наприклад, молочної залози, ендометрія і товстої кишки), каменів в жовчному міхурі або гіперглікемії), включає контактування або введення пептиду за винаходом, як вказано в даному описі (наприклад, варіанта або злиття FGF19 і/або FGF21, наприклад, як вказано в таблицях 1-8 або на фігурі 1), в кількості, ефективній для лікування ожиріння або небажаної маси тіла. В конкретних аспектах індекс маси тіла індивідуума складає більше 25, наприклад 25-30, 30-35, 35-40 більше 40.

Крім того, винахід включає способи профілактики (наприклад, у індивідуумів, схильних до конкретного порушення (порушень)), відстрочення, уповільнення або пригнічення прогресування, початку захворювання або лікування небажаних рівнів або аномально підвищених рівнів LDL, VLDL, тригліцеридів або холестерину в сироватці/плазмі, всі з яких окремо або в комбінації можуть приводити, наприклад, до утворення бляшок, звуження або блокування кровоносних судин і підвищеного ризику гіпертензії, інсульту і ішемічної хвороби серця. Такі порушення можуть бути наслідком, наприклад, генетичної схильності або, наприклад, раціону харчування.

Термін "індивідуум" стосується тварини. Як правило, тварина являє собою ссавця, на якого буде здійснювати сприятливий вплив лікування пептидною послідовністю за винаходом. Конкретні приклади включають приматів (наприклад, людей), собак, кішок, коней, корів, свиней і овець.

Індивідууми включають індивідуумів, які страждають порушенням, наприклад гіпоглікемічним порушенням, таким як діабет, або індивідуумів, які не страждають порушенням, але можуть мати ризик розвитку порушення, наприклад індивідууми з переддіабетичним станом з рівнями FPG більше 100 мг/дл, наприклад приблизно від 100 до 126 мг/дл. Індивідууми, що мають ризик розвитку порушення, включають, наприклад, індивідуумів, раціон харчування яких може сприяти розвитку гострої або хронічної гіперглікемії (наприклад, діабету), небажаної маси тіла або ожиріння, а також індивідуумів, які можуть мати сімейний анамнез або генетичну

схильність відносно розвитку гострої або хронічної гіперглікемії або небажаної маси тіла або ожиріння.

Як описано в даному документі, способи лікування включають контактування або введення пептиду за винаходом, як указано в даному описі (наприклад, варіанта або злиття FGF19 і/або FGF21, як указано в таблицях 1-8 або на фігурі 1, наприклад), в кількості, ефективній для одержання бажаного виходу або результату у індивідуума. Лікування, яке приводить до бажаного виходу або результату, включає зниження, зменшення або запобігання тяжкості або частоті виникнення одного або більше симптомів стану у індивідуума, наприклад поліпшення стану індивідуума або "позитивний вплив", або "терапевтичний ефект". Таким чином, лікування може знижувати або зменшувати, або запобігати тяжкості або частоті виникнення одного або більше симптомів порушення, стабілізувати або пригнічувати прогресування або посилювання порушення і в деяких випадках сприяти регресії порушення тимчасово (наприклад, протягом 1-6, 6-12 або 12-24 годин), середньостроково (наприклад, 1-6, 6-12, 12-24 або 24-48 діб) або довгостроково (наприклад, протягом 1-6, 6-12, 12-24, 24-48 тижнів або більше 24-48 тижнів). Таким чином, наприклад, у випадку гіперглікемічного порушення, лікування може знижувати або зменшувати рівні глюкози в крові, поліпшувати толерантність до глюкози, поліпшувати метаболізм глюкози, забезпечувати нормальний гомеостаз глюкози, знижувати або зменшувати резистентність до інсуліну, знижувати або зменшувати рівні інсуліну або знижувати, запобігати, поліпшувати або сприяти регресії метаболічного синдрому або гістопатологічної зміни, яка асоційована або виникає внаслідок гіперглікемічного порушення, такого як діабет.

Наприклад, пептидна послідовність, спосіб або застосування можуть знижувати або зменшувати рівні глюкози у одного або більше індивідуумів з рівнями FPG більше 100 мг/дл, наприклад приблизно від 100 до 125 мг/дл або більше 125 мг/дл, на 5-10 %, 10-20 %, 20-30 % або 30-50 % або більше, або, наприклад, від більше 200 мг/дл до менше 200 мг/дл, від більше 150 мг/дл до менше 150 мг/дл, від більше 125 мг/дл до менше 125 мг/дл і т. д. Крім того, пептидна послідовність, спосіб або застосування можуть знижувати або зменшувати рівні глюкози, наприклад, для індивідуумів з переддіабетом або діабетом (наприклад, II типу) з фоновими рівнями HbA1c більше приблизно 5, 6, 7, 8, 9 або 10 %, зокрема 5, 6 або 7 %.

Необмежувальні приклади поліпшення гістопатологічної зміни, асоційованої з гіперглікемічним станом, включають, наприклад, зниження, інгібування або блокування: руйнування або атрофії клітин підшлункової залози (наприклад,  $\beta$ -клітин), пошкодження нирки, таке як кальцифікація каналців або нефропатія, атрофія печінки, пошкодження очей (наприклад, діабетична ретинопатія, катаракта), синдрому діабетичної стопи, утворення виразок на слизовій оболонці, такий як ротова порожнина і ясна, періодонтит, надмірна кровотеча, повільного або тривалого загоєння пошкоджень або ран (наприклад, яке приводить до діабетичних карбункулів), інфекцій шкіри і інших порушень шкірного покриву, серцево-судинної і ішемічної хвороби серця, захворювання периферичних судин, інсульту, дисліпідемії, гіпертензії, ожиріння або ризику розвитку будь-якого з вказаних вище. Поліпшення стану небажаної маси тіла або ожиріння може включати, наприклад, зниження маси тіла (як відображає BMI або т. п.) або поліпшення асоційованого порушення, таке як зниження рівнів тригліцериду, холестерину, LDL або VLDL, зниження артеріального тиску, зменшення потовщення інтими кровеносної судини, зниження або знижений ризик серцево-судинного захворювання або інсульту, зменшення частоти серцевих скорочень в стані спокою і т. д.

"Ефективна кількість" або "достатня кількість" для застосування і/або лікування індивідуума стосується кількості, яка забезпечує в однократній або багаторазових дозах окремо або в комбінації з однією або більше іншими композиціями (терапевтичними засобами, такими як лікарський або терапевтичний засіб для гіперглікемії), лікуваннями, протоколами або засобами схеми лікування детектовану відповідь протягом будь-якого періоду часу (тимчасового, середньострокового або тривалого), бажаний результат або об'єктивну або суб'єктивну сприятливу дію у індивідуума будь-якої вимірюваної або детектованої міри або протягом будь-якого періоду часу (наприклад, протягом годин, діб, місяців, років або до вилікування). Такі кількості, як правило, є ефективними для поліпшення стану порушення або одного, багатьох або всіх несприятливих симптомів, наслідків або ускладнень порушення до вимірюваної величини, хоч зниження або пригнічення прогресування або посилювання порушення розглядають як задовільний результат.

Як застосовують в даному описі, термін "поліпшення стану" означає поліпшення стану порушення у індивідуума, зниження тяжкості порушення або пригнічення прогресування або посилювання порушення (наприклад, стабілізація порушення). У випадку гіперглікемічного порушення (наприклад, діабету, резистентності до інсуліну, непереносимості глюкози, метаболічного синдрому і т. д.), наприклад, поліпшення може являти собою зниження або

зменшення рівня глюкози в крові, зниження резистентності до інсуліну, зниження рівня глюкагону, поліпшення стану толерантності до глюкози або метаболізму або гомеостазу глюкози. Поліпшення стану гіперглікемічного порушення також може включати поліпшену функцію підшлункової залози (наприклад, інгібувати або запобігати руйнуванню  $\beta$ -клітин/острівцевих або збільшувати число і/або функцію  $\beta$ -клітин), зменшення патології, асоційованої або виникаючої внаслідок порушення, таке як поліпшення гістопатології пошкодженої тканини або органа, як указано в даному описі. У випадку небажаної маси тіла або ожиріння, наприклад, поліпшення може являти собою зниження збільшення маси, зниження маси тіла (наприклад, як відображено зниженим BMI) або поліпшення стану, асоційованого з небажаною масою тіла, ожирінням, наприклад, як указано в даному описі (наприклад, зниження або зменшення рівнів глюкози в крові, тригліцеридів, холестерину, LDL або VLDL, зниження артеріального тиску, зменшення потовщення інтими кровоносної судини і т. д.).

Таким чином, терапевтичний ефект або поліпшення не обов'язково являє собою повне усунення будь-якого, більшої частини або всіх симптомів, ускладнень, наслідків або вказаних вище причин, асоційованих з порушенням або захворюванням. Таким чином, задовільну кінцеву точку одержують, коли існує тимчасове, середньострокове або тривале поступове поліпшення стану індивідуума або зменшення випадків виникнення, частоти, тяжкості, прогресування або тривалості, або пригнічення або купірування одного або більше асоційованих несприятливих симптомів або ускладнень, або наслідків, або вказаних вище причин, посилювання або прогресування (наприклад, стабілізація одного або більше симптомів або ускладнень стану, порушення або захворювання) порушення або захворювання протягом певного періоду часу (годин, діб, тижнів, місяців і т. д.).

Таким чином, у випадку порушення, що піддається лікуванню пептидною послідовністю за винаходом, кількість пептиду, достатня для поліпшення стану порушення, залежить від типу, тяжкості і міри або тривалості порушення, бажаного терапевтичного ефекту або результату, і фахівець в даній галузі може легко визначати його. Придатні кількості також залежать від окремого індивідуума (наприклад, біодоступності у індивідуума, статі, віку і т. д.). Наприклад, при тимчасовому або частковому відновленні нормального гомеостазу глюкози у індивідуума можна знижувати величину дози або частоти ін'єкцій інсуліну, незважаючи на те, що повної незалежності від ін'єкцій інсуліну не одержують.

Ефективну кількість можна визначати, наприклад, вимірюванням одного або більше відповідних фізіологічних ефектів. У конкретному необмежувальному прикладі у випадку гіперглікемічного стану можна використовувати тест на зниження або зменшення рівня глюкози в крові або поліпшення толерантності до глюкози для визначення, чи є кількість пептидної послідовності за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти послідовності і модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей (наприклад, послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1), ефективною для лікування гіперглікемічного стану. У іншому конкретному необмежувальному прикладі ефективна кількість являє собою кількість, достатню для зниження або зменшення будь-якого рівня (наприклад, фонового рівня) FPG, наприклад кількість, достатню для зниження рівня FPG від більше 200 мг/дл до менше 200 мг/дл, кількість, достатню для зниження рівня FPG від 175 мг/дл до 200 мг/дл до меншого, ніж рівень до введення, кількість, достатню для зниження рівня FPG від 150 мг/дл до 175 мг/дл або меншого, ніж рівень до введення, кількість, достатню для зниження рівня FPG від 125 мг/дл до 150 мг/дл або меншого, ніж рівень до введення і т. д. (наприклад, зниження рівнів FPG до менше 125 мг/дл, до менше 120 мг/дл, до менше 115 мг/дл, до менше 110 мг/дл і т. д.). У випадку рівнів HbA1c ефективна кількість включає кількість, достатню для зменшення або зниження рівнів на більше ніж приблизно від 10 % до 9 %, на більше ніж приблизно від 9 % до 8 %, на більше ніж приблизно від 8 % до 7 %, на більше ніж приблизно від 7 % до 6 %, на більше ніж приблизно від 6 % до 5 % і т. д. Більш конкретно зменшення або зниження рівнів HbA1c приблизно на 0,1, 0,25, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 33, 35, 40, 45, 50 % або більше являє собою ефективну кількість за винаходом. У ще одному іншому конкретному необмежувальному прикладі у випадку небажаної маси тіла або ожиріння ефективна кількість являє собою кількість, достатню для зниження або зменшення індексу маси тіла (BMI) індивідуума, зниження або зменшення рівня глюкози, зниження або зменшення рівнів в сироватці/плазмі тригліцеридів, ліпідів, холестерину, жирних кислот, LDL і/або VLDL. У ще одних додаткових конкретних необмежувальних прикладах кількість являє собою кількість, необхідну для зниження або зменшення будь-якого з вказаних вище параметрів, наприклад, приблизно на 0,1, 0,25, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 33, 35, 40, 45, 50 % або більше.

Способи і застосування за винаходом для лікування індивідуума можна застосовувати для профілактики з метою запобігання порушенню у індивідуума, такого як гіперглікемічне

порушення, або розвитку небажаної маси тіла або ожиріння. Альтернативно, способи і застосування можна здійснювати під час або після лікування індивідуума. Наприклад, перед, під час або після лікування індивідуума з метою зниження рівня глюкози з використанням інсуліну або іншого лікарського або терапевтичного засобу, що знижує рівень глюкози, наприклад, способом або згідно із застосуванням за винаходом можна вводити індивідууму, наприклад, пептидну послідовність за винаходом. Крім того, композицію, таку як пептидна послідовність за винаходом, можна комбінувати з іншим лікарським засобом або засобом, таким як, наприклад, лікарський або терапевтичний засіб, що знижує рівень глюкози.

Таким чином, способи і застосування за винаходом для лікування індивідуума можна застосовувати перед, по суті одночасно або після іншого лікування, і їх можна доповнювати іншими видами терапії. Види додаткової терапії включають інші види лікування, яке знижує рівень глюкози, такі як інсулін, підсилювачі чутливості до інсуліну і інші види лікарського лікування, зміна раціону харчування (низький вміст цукру, жирів і т. д.), хірургію зниження ваги (зменшення об'єму шлунка за допомогою обхідного шлункового анастомозу, гастректомії), бандажування шлунка, шлунковий балон, резекцію шлунка і т. д. Наприклад, спосіб або застосування за винаходом для лікування гіперглікемічного порушення або резистентності до інсуліну можна використовувати в комбінації з лікарськими засобами або іншими фармацевтичними композиціями, які знижують рівень глюкози або підвищують чутливість до інсуліну у індивідуума. Лікарські засоби для лікування діабету включають, наприклад, бігуаніди і сульфонілсечовини (наприклад, толбутамід, хлорпропамід, ацетогексамід, толазамід, глібенкламід і гліпизид), тіазолідиндіони (росиглітазон, піоглітазон), аналоги GLP-1, інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4), складі бромокриптину і речовини, що посилює екскрецію жовчних кислот (наприклад, колесевеламу), і інсулін (болюсні і базальні аналоги), метформін (наприклад, метформіну гідрохлорид) з тіазолідиндіоном (TZD) або без нього і інгібітори SGLT-2. Також добре відомими є лікарські засоби, що пригнічують апетит, і їх можна використовувати в комбінації зі способами за винаходом. Додаткову терапію можна проводити перед, одночасно або після способів і застосувань за винаходом.

Пептидні послідовності за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти послідовності і модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей (послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1), можна формулювати в стандартній дозі або стандартній лікарській формі. У конкретному варіанті здійснення пептидна послідовність знаходиться в кількості, ефективній для лікування потребуючого цього індивідуума, наприклад, внаслідок гіперглікемії. Ілюстративні стандартні дози знаходяться в діапазоні приблизно 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500 або 2500-5000, 5000-25000, 25000-50000 нг, приблизно 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500 або 2500-5000, 5000-25000, 25000-50000 мкг і приблизно 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500 або 2500-5000, 5000-25000, 25000-50000 мг.

Пептидні послідовності за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти послідовності і модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей (послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1), можна вводити для забезпечення бажаного ефекту у вигляді однократної дози або багаторазових доз, наприклад в ефективній або достатній кількості. Ілюстративні дози знаходяться в діапазоні приблизно 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500 або 2500-5000, 5000-25000, 25000-50000 пг/кг, приблизно 50-500, 500-5000, 5000-25000 або 25000-50000 нг/кг і приблизно 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500 або 2500-5000, 5000-25000, 25000-50000 мкг/кг. Однократні або багаторазові дози можна вводити, наприклад, багато разів на добу, на наступну добу, почергові доби, щотижня або з перервами (наприклад, двічі на тиждень, однократно кожні 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 тижнів або однократно кожні 2, 3, 4, 5 або 6 місяців).

Можна вводити пептидні послідовності за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти і модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей (послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1), і можна застосовувати способи системного, регіонального або локального введення будь-якого шляху. Наприклад, пептидну послідовність можна вводити парентерально (наприклад, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або інтраперитонеально), перорально (наприклад, прийом всередину, букально або сублінгвально), шляхом інгаляції, внутрішньошкірно, внутрішньопорожнинно, інтракраніально, трансдермально (місцево), трансмукозально або ректально. Пептидні послідовності за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти і модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей (послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1), і способи за винаходом, включаючи фармацевтичні композиції, можна вводити за допомогою (мікро)інкапсульованої системи доставки або поміщати в імплантат для введення.

Винахід додатково стосується "фармацевтичних композицій", які містять пептидну послідовність (або послідовності) за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти і

модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей (послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1), і один або більше фармацевтично прийнятних або фізіологічно прийнятних розріджувачів, носіїв або ексципієнтів. У конкретних варіантах здійснення пептидна послідовність або послідовності містяться в терапевтично прийнятній кількості. Фармацевтичні композиції можна використовувати способами і застосуваннями за винаходом. Таким чином, наприклад, фармацевтичні композиції можна вводити *ex vivo* або *in vivo* індивідууму для проведення способів лікування і використання за винаходом.

Фармацевтичні композиції за винаходом можна формулювати так, щоб вони були сумісними з передбачуваним способом або шляхом введення; ілюстративні шляхи введення вказані в даному описі. Крім того, фармацевтичні композиції можуть додатково містити інші терапевтично активні засоби або сполуки, описувані в даному документі (наприклад, засоби, що знижують рівень глюкози) або відомі фахівцю в даній галузі, які можна використовувати в лікуванні або профілактиці різних захворювань і порушень, як вказано в даному описі.

Фармацевтичні композиції, як правило, містять терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї з пептидних послідовностей за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти і модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей (послідовностей, наведених в таблицях 1-8 і на фігурі 1), і одного або більше фармацевтично і фізіологічно прийнятних засобів складу. Придатні фармацевтично прийнятні або фізіологічно прийнятні розріджувачі, носії або ексципієнти включають, але не обмежуються ними, антиоксиданти (наприклад, аскорбінову кислоту і бісульфат натрію), консерванти (наприклад, бензиловий спирт, метилпарабени, етил або *n*-пропіл, пара-гідроксibenзоат), емульгатори, суспензуючі засоби, диспергуючі засоби, розчинники, наповнювачі, об'ємоутворювальні засоби, буфери, носії, розріджувачі і/або ад'юванти. Наприклад, придатний носій може являти собою фізіологічний розчин або забуферений цитратом фізіологічний розчин, можливо з додаванням інших речовин, загальноприйнятих в фармацевтичних композиціях для парентерального введення. Нейтральний забуферений фізіологічний розчин або фізіологічний розчин, змішаний з сироватковим альбуміном, являє собою додаткові ілюстративні носії. Фахівці в даній галузі легко визначають ряд буферів, які можна використовувати в фармацевтичних композиціях і лікарських формах, використовуваних у винаході. Характерні буфери включають, але не обмежуються ними, фармацевтично прийнятні слабкі кислоти, слабкі основи або їх суміші. Компоненти буфера також включають водорозчинні речовини, такі як фосфорна кислота, винні кислоти, молочна кислота, янтарна кислота, лимонна кислота, оцтова кислота, аскорбінова кислота, аспарагінова кислота, глутамінова кислота і їх солі.

Первинний розчинник в носії може бути водним або неводним за природою. Крім того, носій може містити інші фармацевтично прийнятні ексципієнти для зміни або підтримання рН, осмолярності, в'язкості, стерильності або стабільності фармацевтичної композиції. У певних варіантах здійснення фармацевтично прийнятний носій являє собою водний буфер. У інших варіантах здійснення носій містить, наприклад, хлорид натрію і/або цитрат натрію.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть містити ще інші фармацевтично прийнятні засоби складу для зміни або підтримання швидкості вивільнення пептиду за винаходом. Такі засоби складу включають такі речовини, які відомі фахівцям в даній галузі для одержання складів з тривалим вивільненням. Додаткову інформацію, яка стосується фармацевтично і фізіологічно прийнятних засобів складу, див., наприклад, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712, The Merck Index. 12th Ed. (1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ) і Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms (1993, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa.). Додаткові придатні для введення фармацевтичні композиції є відомими в даній галузі і застосовними в способах і композиціях за винаходом.

Фармацевтичну композицію можна зберігати в стерильному флаконі у вигляді розчину, суспензії, гелю, емульсії, твердої речовини або зневодненого або ліофілізованого порошку. Такі композиції можна зберігати в готовій до застосування формі, ліофілізованій формі, яку необхідно відновлювати перед застосуванням, рідкій формі, яку необхідно відновлювати перед застосуванням, або іншій прийнятній формі. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція надана в одноразовому контейнері (наприклад, одноразовому флаконі, ампулі, шприці або автоін'єкторі (аналогічному, наприклад, EpiPen®)), при цьому в інших варіантах здійснення наданий контейнер багаторазового використання (наприклад, флакон багаторазового використання). Для доставки пептидів за винаходом можна використовувати будь-які пристрої доставки лікарського засобу, включаючи імпланти (наприклад, імплантовані насоси) і катетерні системи, які відомі фахівцям в даній галузі. Ін'єкції речовин уповільненого всмоктування, які, як правило, вводять підшкірно або внутрішньом'язово, також можна

використовувати для вивільнення пептидів за винаходом протягом попередньо визначеного періоду часу. Ін'єкції речовин уповільненого всмоктування, як правило, є на основі твердої речовини або масла і, як правило, містять щонайменше один з компонентів складу, вказаних в даному описі. Фахівцю в даній галузі відомі можливі склади і застосування ін'єкцій речовин уповільненого всмоктування.

Фармацевтичну композицію можна формулювати, щоб вона була сумісною з її передбачуваним шляхом введення. Таким чином, фармацевтичні композиції містять носії, розріджувачі або ексципієнти, придатні для введення різними шляхами, включаючи парентеральний (наприклад, підшкірний (п/ш), внутрішньовенний, внутрішньом'язовий або інтраперитонеальний), внутрішньошкірний, пероральний (наприклад, прийом всередину), за допомогою інгаляції, внутрішньопорожнинний, інтракраніальний і трансдермальний (місцевий).

Фармацевтичні композиції можуть знаходитися у формі стерильної ін'єктованої водної або масляної суспензії. Цю суспензію можна формулювати з використанням придатних диспергуючих засобів або засобів для змочування і суспендуючих засобів, описуваних в даному документі або відомих фахівцю в даній галузі. Стерильний ін'єктований препарат також може являти собою стерильний ін'єктований розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Прийнятні розріджувачі, розчинники і диспергуючі середовища, які можна застосовувати, включають воду, розчин Рінгера, ізотонічний розчин хлориду натрію, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) або фосфатно-сольовий буфер (PBS), етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь) і їх придатні суміші. Крім того, як розчинник або суспендуюче середовище загальноприйнято використовують стерильні жирні масла. Для цієї мети можна використовувати будь-яке легке нелеткі масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, знаходять застосування для одержання ін'єктованих засобів. Пролонговане всмоктування конкретних ін'єктованих складів можна одержувати введенням засобу для уповільнення всмоктування (наприклад, моностеарату алюмінію або желатину).

Фармацевтичні композиції можуть знаходитися у формі, придатній для перорального застосування, наприклад, у вигляді таблеток, капсул, пастилок, таблеток-льодяників, водних або масляних суспензій, диспергованих порошків або гранул, емульсій, жорстких або м'яких капсул або сиропів, розчинів, мікрогранул або еліксирів. Фармацевтичні композиції, призначені для перорального застосування, можна одержувати будь-яким відомим в даній галузі способом одержання фармацевтичних композицій. Такі композиції можуть містити один або більше засобів, таких як підсолоджувачі, ароматизатори, барвники і консерванти, для забезпечення фармацевтично витончених і приємних на смак препаратів. Таблетки, що містять пептид за винаходом, можуть знаходитися в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, придатними для одержання таблеток. Ці ексципієнти включають, наприклад, розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію, засоби для гранулювання і дезінтегруючі засоби, наприклад кукурудзяний крохмаль або альгінову кислоту, зв'язувальні засоби, наприклад крохмаль, желатин або гуміарабік, і мастильні речовини, наприклад стеарат магнію, стеаринову кислоту або тальк.

Придатні для перорального введення таблетки, капсули і т. п. можна не покривати оболонкою або можна покривати оболонкою відомими способами для уповільнення розпаду і всмоктування в шлунково-кишковому тракті і, таким чином, забезпечення тривалої дії протягом більш тривалого періоду. Наприклад, можна застосовувати речовину для уповільненого вивільнення, таку як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Також їх можна покривати оболонкою відомими в даній галузі способами з одержанням осмотичних терапевтичних таблеток для контрольованого вивільнення. Додаткові засоби включають біорозкладані або біосумісні частинки або полімерну речовину, таку як складні поліефіри, поліамінові кислоти, гідрогель, полівінілпіролідон, поліангідриди, полігліколева кислота, етиленвінілацетат, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, протамінсульфат або співполімери лактиду/гліколіду, поліспівполімери лактиду/гліколіду або співполімери етилену-вінілацетату, для контрольованої доставки композиції, що вводиться. Наприклад, пероральний засіб можна поміщати в мікрокапсули, одержувані способами коацервації або інтерфазної полімеризації шляхом використання мікрокапсул з гідроксиметилцелюлози або желатинових мікрокапсул або полі(метилметакрилатних) мікрокапсул, відповідно, або в колоїдну систему доставки лікарського засобу. Колоїдні дисперсні системи включають комплекси макромолекул, нанокapsули, мікросфери, мікрогранули і системи на основі ліпідів, включаючи емульсії "масло-у-воді", міцели, змішані міцели і ліпосоми. Способи одержання таких складів відомі фахівцям в даній галузі і є комерційно доступними.

Склади для перорального застосування також можуть знаходитися у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішують з інертним твердим розріджувачем, наприклад карбонатом кальцію, фосфатом кальцію, каоліном або мікрокристалічною целюлозою, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішують з водою або масляним середовищем, наприклад арахісовою олією, парафіновим маслом або оливковою олією.

Водні суспензії містять активні речовини в суміші з придатними для їх одержання ексципієнтами. Такі ексципієнти являють собою суспендуючі засоби, наприклад карбоксиметилцелюлозу натрію, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантову камедь і гуміарабік; диспергуючі засоби або засоби для змочування можуть являти собою природний фосфоліпід, наприклад лецитин, або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад стеарат поліоксіетилену, або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюжковими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксидетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними ефірами, одержуваними з жирних кислот і гекситу, такими як поліоксіетиленсорбітанмоноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними ефірами, одержуваними з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад поліетиленсорбітанмоноолеат. Водні суспензії можуть також містити один або більше консервантів.

Масляні суспензії можна формулювати суспендуванням активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як парафінове масло. Масляні суспензії можуть містити згущувальний засіб, наприклад бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для забезпечення приємного на смак перорального препарату можна додавати підсолоджувачі, такі як вказані вище, і ароматизатори.

Дисперговані порошки і гранули, придатні для одержання водної суспензії шляхом додавання води, забезпечують активний інгредієнт в суміші з диспергованим засобом або засобом для змочування, суспендуючим засобом і одним або більше консервантами. Придатні диспергуючі засоби або засоби для змочування і суспендуючі засоби проілюстровані в даному описі.

Фармацевтичні композиції за винаходом також можуть знаходитися у формі емульсій "масло-у-воді". Масляна фаза може являти собою рослинну олію, наприклад оливкову олію або арахісову олію, або мінеральне масло, наприклад парафінове масло, або суміші цих масел. Придатні емульгатори можуть являти собою природні камеді, наприклад гуміарабік або трагакантову камедь, природні фосфоліпіди, наприклад соєві, лецитин, і складні ефіри або неповні ефіри, одержувані з жирних кислот, ангідриди гекситу, наприклад сорбітанмоноолеат, і продукти конденсації неповних ефірів з етиленоксидом, наприклад поліоксіетиленсорбітанмоноолеат.

Фармацевтичні композиції також можуть містити носії для захисту композиції від швидкого розкладання або елімінації з організму, такі як склад з контрольованим вивільненням, включаючи імплантати, ліпосоми, гідрогелі, проліки і мікроінкапсульовані системи доставки. Наприклад, можна застосовувати речовину для уповільненого вивільнення, таку як гліцерилмоноостеарат або гліцерилстеарат, окремо або в комбінації з воском. Пролонговане всмоктування ін'єктованих фармацевтичних композицій можна одержувати введенням засобу, який уповільнює всмоктування, наприклад моноостеарату алюмінію або желатину. Запобігання дії мікроорганізмів можна одержувати різними антибактеріальними і протигрибковими засобами, наприклад парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбіновою кислотою, тимеросалом і т. п.

Винахід також включає пептиди за винаходом у формі супозиторіїв для ректального введення. Супозиторії можна одержувати змішуванням пептиду за винаходом з придатним неподразнюючим ексципієнтом, який є твердим при звичайних температурах і рідким при ректальній температурі і, таким чином, плавиться в прямій кишці з вивільненням лікарського засобу. Такі речовини включають, але не обмежуються, масло какао і поліетиленгліколі.

Винахід стосується способів ідентифікації пептиду (або підпоследовності, варіанта або модифікованої форми, як вказано в даному описі), який має активність, що знижує рівень глюкози, по суті без активності відносно печінковоклітинної карциноми (НСС). У одному з варіантів здійснення спосіб включає: скринінг (наприклад, аналіз або вимірювання) пептидної последовності (або підпоследовності, варіанта або модифікованої форми, як вказано в даному описі) відносно активності, що знижує рівень глюкози, і скринінг (наприклад, аналіз або вимірювання) пептидної последовності (або підпоследовності, варіанта або модифікованої форми, як вказано в даному описі) відносно активності НСС або експресії маркера, корелюючого з активністю НСС. Таким чином, ідентифікують пептид, який має активність, що



знижує рівень глюкози, і знижену або відсутню активність НСС. У конкретних аспектах маркер, корелюючий з активністю НСС, включає ліпідний профіль - пептид, який має меншу активність, що підвищує рівень ліпідів, в порівнянні з FGF19, вказує на те, що пептид має знижену активність НСС або не має її; або маркер, корелюючий з активністю НСС, включає експресію гена альдокеторедуктази - пептид, який пригнічує або знижує експресію гена альдокеторедуктази в порівнянні з FGF19, вказує на те, що пептид має знижену активність НСС або не має її; або маркер, характерний для активності НСС, включає експресію гена Slc1a2 - пептид, який активує або підвищує Slc1a2 експресію гена в порівнянні з FGF19, вказує на те, що пептид має знижену активність НСС або не має її.

Терміни "аналіз" і "вимірювання" і їх граматичні варіанти в даному описі використовують взаємозамінно, і вони стосуються якісних або кількісних визначень або якісних і кількісних визначень. Коли терміни використовують відносно детектування, передбачають будь-які засоби, що оцінюють відносну кількість, включаючи різні способи, вказані в даному описі і відомі в даній галузі. Наприклад, експресію гена можна аналізувати або вимірювати нозерн-блотингом, вестерн-блотингом, аналізом імунопреципітації або за допомогою вимірювання активності, функції або кількостей експресованого білка (наприклад, альдокеторедуктази або Slc1a2).

Фактори ризику НСС, найбільш поширеного типу раку печінки, включають діабет II типу (ймовірно, посилюваний ожирінням). Ризик НСС у страждаючих діабетом II типу є більше (від ~2,5 до ~7 разів) в порівнянні з ризиком, що не належить до діабету, залежно від тривалості діабету і протоколу лікування.

При скринінгу і діагностиці НСС можна використовувати різні способи, і вони є добре відомими фахівцю в даній галузі. Показники відносно НСС включають детекцію пухлинного маркера, такого як підвищені рівні альфа-фетопротейну (AFP) або дез-гамма-карбоксипротромбіну (DCP). Також придатним є ряд різних способів сканування і візуалізації, включаючи ультразвук, зрізи КТ і МРТ. Відносно винаходу оцінку, чи виявляють для пептиду (наприклад, кандидатного пептиду) ознаки індукції НСС, можна проводити *in vivo*, наприклад кількісним визначенням утворення вузлів НСС на моделі на тваринах, таких як миші db/db, яким вводять пептид, в порівнянні з утворенням вузлів НСС, що індукується FGF19 дикого типу. З макроскопічної точки зору рак печінки може бути вузликовим, де пухлинні вузли (які є від круглих до овальних, сірих або зелених, добре обмежених, але не інкапсульованих) з'являються у вигляді однієї великої маси або багатьох невеликих мас. Альтернативно, НСС може знаходитися у вигляді інфільтративної пухлини, яка є дифузною і погано обмеженою і часто інфільтрує ворітні вени.

Патологічну оцінку зразків тканини печінки, як правило, проводять після того, як результати одного або більше вказаних вище способів вказують на імовірну наявність НСС. Таким чином, способи за винаходом можуть додатково включати оцінку зразка тканини печінки тварин на моделі *in vivo* (наприклад, миші db/db), придатній для дослідження НСС з метою визначення, чи виявляють у пептидній послідовності ознаки індукції НСС. За допомогою мікроскопічної оцінки патолог може визначати, чи присутній один з чотирьох основних архітектурних і цитологічних типів (патернів) НСС (тобто фіброламельярного, псевдозалозистого (аденоїдного), плеоморфного (гігантоклітинного) і світлоклітинного).

Винахід також включає одержання і застосування антитіл і їх фрагментів, які зв'язуються з пептидними послідовностями за винаходом, включаючи підпослідовності, варіанти послідовностей і модифіковані форми ілюстрованих пептидних послідовностей (включаючи пептиди, наведені в таблицях 1-8 і на фігурі 1).

Як застосовують в даному описі, терміни "антитіла" (Ab) і "імуноглобуліни" (Ig) стосуються глікопротеїнів з аналогічними структурними характеристиками. Незважаючи на те, що антитіла виявляють специфічність зв'язування з антигеном, імуноглобуліни включають антитіла і інші подібні антитілу молекули, у яких може бути відсутньою антигенна специфічність.

Термін "антитіло" включає інтактні моноклональні антитіла, поліклональні антитіла, поліспецифічні антитіла (наприклад, біспецифічні антитіла), утворені щонайменше з двох інтактних антитіл, і зв'язувальні фрагменти антитіла, включаючи Fab і F(ab)'<sub>2</sub>, за умови, що вони виявляють бажану біологічну активність. Основна структурна одиниця антитіла містить тетрамер, і кожний тетрамер складається з двох ідентичних пар поліпептидних ланцюгів, де кожна пара містить один "легкий" ланцюг (приблизно 25 кДа) і один "важкий" ланцюг (приблизно 50-70 кДа). Аміноконцева ділянка кожного ланцюга містить варіабельну область приблизно від 100 до 110 або більше амінокислот, переважно відповідальних за розпізнавання антигену. На протилежність цьому, карбоксикінцева ділянка кожного ланцюга визначає константну область, переважно відповідальну за ефекторну функцію. Легкі ланцюги людини класифікують як легкі каппа- і лямбда-ланцюги, тоді як важкі ланцюги людини класифікують як мю-, дельта-, гамма-,

альфа- або епсилон-, і вони визначають ізотип антитіла, такий як IgM, IgD, IgA і IgE, відповідно. Зв'язувальні фрагменти одержують технологіями рекомбінантної ДНК або ферментативним або хімічним розщепленням інтактних антитіл. Зв'язувальні фрагменти включають Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv і одноланцюжкові антитіла.

Кожний важкий ланцюг містить на одному кінці варіабельний домен (VH), за яким іде ряд константних доменів. Кожний легкий ланцюг містить варіабельний домен на одному кінці (VL) і константний домен на своєму іншому кінці; константний домен легкого ланцюга є вирівняним з першим константним доменом важкого ланцюга, і варіабельний домен легкого ланцюга є вирівняним з варіабельним доменом важкого ланцюга. У легкому і важкому ланцюгах варіабельні і константні області зв'язані "J"-областю, що складається з приблизно 12 або більше амінокислот, де важкий ланцюг також містить "D"-область, що складається з приблизно 10 або більше амінокислот. Для всіх ланцюгів антитіла виявляють однакову загальну структуру відносно консервативних каркасних областей (FR), зв'язаних трьома гіперваріабельними областями, також званими областями, що визначають комплементарність, або CDR. CDR від двох ланцюгів кожної пари розташовані між каркасними областями, що забезпечує їх зв'язування зі специфічним епітопом. Від N-кінця до C-кінця легкий і важкий ланцюги містять домени FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 і FR4.

Інтактне антитіло містить дві ділянки зв'язування, і дві ділянки зв'язування є однаковими, за винятком біфункціональних або біспецифічних антитіл. Біспецифічне або біфункціональне антитіло являє собою штучне гібридне антитіло, що містить дві різні пари важких/легких ланцюгів і дві різні ділянки зв'язування. Біспецифічні антитіла можна одержувати різними способами, включаючи злиття гібридом або зв'язування фрагментів Fab'.

Як застосовують в даному описі, термін "моноклональне антитіло" стосується антитіла, одержуваного з популяції по суті однорідних антитіл, таким чином, індивідуальні антитіла, що містяться в популяції, є ідентичними, за винятком можливих природних мутацій, які можуть міститися в незначних кількостях. Моноклональні антитіла є високоспецифічними, направлені проти одного імунодетермінантного сайту. На відміну від препаратів поліклональних антитіл, які містять різні антитіла, направлені проти різних детермінант (епітопів), кожне моноклональне антитіло направлено проти однієї детермінанти на антигені.

"Нейтралізуюче антитіло" являє собою молекулу антитіла, яка здатна усувати або значно зменшувати ефекторну функцію антигену-мішені, з яким вона зв'язується.

Зв'язувальні фрагменти антитіла можна одержувати ферментативним або хімічним розщепленням інтактних антитіл. Розщеплення антитіл ферментом папаїном приводить до двох ідентичних антигензв'язувальних фрагментів, також відомих як фрагменти "Fab", і фрагмента "Fc", який не має антигензв'язувальної активності. Розщеплення антитіл ферментом пепсином приводить до фрагмента F(ab')<sub>2</sub>, в якому два плеча молекули антитіла залишаються зв'язаними і містять дві антигензв'язувальні ділянки. Фрагмент F(ab')<sub>2</sub> здатний поперечно зв'язуватися з антигеном.

Термін "Fab" стосується фрагмента антитіла, який містить константний домен легкого ланцюга і домен CH1 важкого ланцюга. Термін "Fv", коли використовують в даному описі, стосується мінімального фрагмента антитіла, який містить антигенрозпізнавальну і антигензв'язувальну ділянки. У дволанцюжкових молекулах Fv ця область складається з димеру одного варіабельного домену важкого ланцюга і одного варіабельного домену легкого ланцюга в нековалентній асоціації. У одноланцюжкових видах Fv один варіабельний домен важкого ланцюга і один варіабельний домен легкого ланцюга можуть бути ковалентно зв'язані гнучким пептидним лінкером, таким як легкий і важкий ланцюги, які можуть зв'язуватися в "димерну" структуру, аналогічну структурі в дволанцюжкових видах Fv. Саме в цій конфігурації три CDR кожного варіабельного домену взаємодіють, визначаючи антигензв'язувальну ділянку на поверхні димеру VH-VL. Незважаючи на те, що в сукупності шість CDR забезпечують антигензв'язувальну специфічність антитілу, навіть один варіабельний домен (або половина будь-якого Fv, що містить тільки три CDR, специфічні до антигену) здатний розпізнавати і зв'язуватися з антигеном.

Термін "області, що визначають комплементарність, " або "CDR" стосується частин імунологічних рецепторів, які утворюють контакт з конкретним лігандом і визначають його специфічність. Термін "гіперваріабельна область" стосується амінокислотних залишків антитіла, які є відповідальними за зв'язування з антигеном. Гіперваріабельна область, як правило, містить амінокислотні залишки з "області, що визначає компліментарність, " або "CDR" і/або такі залишки з "гіперваріабельної петлі".

Як застосовують в даному описі, термін "епітоп" стосується ділянок зв'язування антитіл на білкових антигенах. Антигенні детермінанти, як правило, складаються з хімічно активних

угруповань на поверхні молекул, таких як амінокислоти або бічні ланцюги цукрів, а також мають конкретні тривимірні структурні характеристики і характеристики заряду. Вважають, що антитіло зв'язується з антигеном, коли константа дисоціації становить  $\leq 1$  мкМ, переважно  $\leq 100$  нМ і найбільш переважно  $\leq 10$  нМ. Підвищена константа рівноваги (" $K_D$ ") означає, що існує менш висока афінність антитіла до епітопа, тоді як знижена константа рівноваги означає, що існує більш висока афінність антитіла до епітопа. Антитіло з  $K_D$  "не більше" визначеної кількості означає, що антитіло зв'язується з епітопом з даною  $K_D$  або більш сильно. Незважаючи на те, що  $K_D$  описує характеристики зв'язування епітопа і антитіла, "активність" описує ефективність самого антитіла як функцію антитіла. Необов'язково існує кореляція між константою рівноваги і активністю, таким чином, наприклад, відносно низька  $K_D$  автоматично не означає високу активність.

Термін "селективно зв'язується" відносно антитіла не означає, що антитіло зв'язується тільки з одним субстратом, а також що  $K_D$  антитіла до першого субстрату є менше, ніж  $K_D$  антитіла до другого субстрату. Антитіло, яке зв'язується виключно з епітопом, зв'язується тільки з одним цим епітопом.

При введенні людям антитіла, які містять варіабельні і/або константні області гризунів (миші або щури), іноді є асоційованими, наприклад, зі швидким кліренсом з організму або виникненням імунної відповіді організму проти антитіла. Щоб уникнути використання одержуваних від гризунів антитіл, повністю людські антитіла можна одержувати за допомогою введення функції людського антитіла гризуну, таким чином, щоб гризун продукував повністю людські антитіла. Якщо конкретно не указано в даному описі, антитіла "людини" і "повністю людські" антитіла можна використовувати взаємозамінно в даному описі. Термін "повністю людське" може бути придатним при позначенні відмінності антитіл, які належать тільки частково людині, від антитіл, які належать повністю або є повністю людськими. Фахівцю в даній галузі знайомі різні способи одержання повністю людських антитіл.

Для розв'язання проблеми можливої відповіді антитілами людини проти антитіл миші, можна використовувати химерні або іншим чином гуманізовані антитіла. Химерні антитіла містять константну область, що належить людині, і варіабельну область, що належить миші, і, таким чином, у деяких пацієнтів можна спостерігати відповідь антитіл людини проти химерних антитіл. Таким чином, переважно надавати повністю людські антитіла проти мультимерних ферментів, щоб уникнути можливої відповіді антитіл людини проти антитіл миші або відповіді антитіл людини проти химерних антитіл.

Моноклональні повністю людські антитіла можна одержувати, наприклад, одержанням гібридомних клітинних ліній способами, відомими фахівцю в даній галузі. Інші способи одержання включають використання послідовностей, що кодують конкретні антитіла, для трансформації придатної клітини-хазяїна ссавця, такої як клітина CHO. Трансформацію можна проводити будь-яким відомим способом введення полінуклеотидів в клітину-хазяїна, включаючи, наприклад, упаковування полінуклеотиду у вірус (або у вірусний вектор) і трансдукцію клітини-хазяїна вірусом (або вектором), або відомими в даній галузі способами трансфекції. Способи введення гетерологічних полінуклеотидів в клітини ссавців добре відомі в даній галузі і включають опосередковану декстраном трансфекцію, осадження фосфатом кальцію, опосередковану полібренном трансфекцію, злиття протопластів, електропорацію, інкапсулювання полінуклеотиду(ів) в ліпосоми і пряму мікроін'єкцію ДНК в ядро. Клітинні лінії ссавців, доступні як хазяїн для експресії, добре відомі в даній галузі і включають, але не обмежуються ними, клітини CHO, клітини HeLa і клітини печінковоклітинної карциноми людини.

Антитіла можна використовувати з діагностичною і/або терапевтичною метою. Наприклад, антитіла можна використовувати як діагностичний засіб, детектуючи рівень одного або більше пептидів за винаходом у індивідуума і порівнюючи детектований рівень з контрольним рівнем стандарту або з визначуваним раніше вихідним рівнем у індивідуума (наприклад, до якого-небудь захворювання). Антитіла можна використовувати як терапевтичний засіб для модуляції активності одного або більше пептидів за винаходом, таким чином, надаючи дію на стан або порушення.

Винахід стосується наборів, включаючи, але не обмежуючись ними, пептидні послідовності за винаходом необов'язково в комбінації з одним або більше терапевтичними засобами, їх композиції і фармацевтичні композиції, упаковані у придатний пакувальний матеріал. Набір необов'язково містить етикетку або вкладиш в упаковку, на якому вказаний опис компонентів або інструкції по застосуванню *in vitro*, *in vivo* або *ex vivo* компонентів, що містяться в ньому. Ілюстративні інструкції включають інструкції по зниженню або зменшенню рівня глюкози в крові, лікуванню гіперглікемії, лікуванню діабету і т. д.

Набір може містити комплект таких компонентів, наприклад дві або більше пептидних послідовностей окремо або комбінацію пептидної послідовності з іншою терапевтично придатною композицією (наприклад, протидіабетичним лікарським засобом, таким як сполука гастрину).

5 Термін "пакувальний матеріал" стосується фізичної структури, що містить компоненти набору. Пакувальний матеріал може містити компоненти в стерильних умовах і може бути виконаний з широко використовуваного для таких цілей матеріалу (наприклад, паперу, гофрованої фібри, скла, пластику, фольги, ампул, флаконів, пробірок і т. д.).

10 Набори за винаходом можуть містити етикетки або вкладиші. Етикетки або вкладиші містять "друкарську продукцію", наприклад папір або картон, окремо або прикріплену до компонента, набору або пакувального матеріалу (наприклад, коробки), або прикріплену, наприклад, до ампули, пробірки або флакона, що містить компонент набору. Етикетки або вкладиші можуть додатково містити машиночитаний носій, такий як диск (наприклад, жорсткий диск, карту, диск пам'яті), оптичний диск, такий як CD- або DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, стрічку для магнітного запису або електричний запам'ятовуючий пристрій, такий як RAM і ROM або їх гібриди, такі як магнітні/оптичні носії, флеш-носії або карти пам'яті.

Етикетки або вкладиші можуть містити ідентифікуючу інформацію про один або більше компонентів, кількості доз, клінічну фармакологію активного інгредієнта(ів), включаючи механізм дії, фармакокінетику і фармакодинаміку. Етикетки або упаковки можуть містити інформацію, що визначає інформацію про виробника, номери серії, місцезнаходження виробника і дату.

20 Етикетки або вкладиші можуть містити інформацію про стан, порушення, захворювання або симптом, для якого можна використовувати компонент набору. Етикетки або вкладиші можуть містити інструкції для клініциста або індивідуума по застосуванню одного або більше компонентів набору в способі, протоколі лікування або схемі лікування. Інструкції можуть містити величини доз, частоту або тривалість введення і інструкції для практичного здійснення будь-якого зі способів, протоколів лікування або схем лікування, вказаних в даному описі. Ілюстративні інструкції включають інструкції по лікуванню або застосуванню пептидної послідовності, як вказано в даному описі. Таким чином, набори за винаходом можуть додатково містити етикетки або інструкції для практичного здійснення будь-якого зі способів і застосувань за винаходом, описуваних в даному документі, включаючи способи лікування і застосування.

Етикетки або вкладиші можуть містити інформацію про будь-який сприятливий вплив, який може надавати компонент, такий як профілактичний або терапевтичний ефект. Етикетки або вкладиші можуть містити інформацію про потенційні несприятливі побічні ефекти, таку як попередження індивідууму або клініцисту відносно ситуацій, при яких застосування конкретної композиції є непридатним. Небажані побічні ефекти також можуть виникати, коли індивідуум приймав, буде приймати або на даний час приймає один або більше інших лікарських засобів, які можуть бути несумісними з композицією, або індивідуум одержував, буде одержувати або на даний час одержує інший протокол лікування або схему лікування, яка є несумісною з композицією, і, таким чином, інструкції можуть містити інформацію про такі види несумісності.

40 Набори за винаходом можуть додатково містити інші компоненти. Кожний компонент набору може міститися в індивідуальному контейнері, і всі різні контейнери можуть знаходитися в одній упаковці. Набори за винаходом можна конструювати для зберігання в холодильнику. Набори за винаходом можна додатково конструювати, щоб вони містили пептидні послідовності за винаходом або щоб вони містили нуклеїнові кислоти, що кодують пептидні послідовності. Клітини в наборі можна зберігати у придатних умовах зберігання до готовності до застосування.

45 Якщо не визначено інше, всі технічні і наукові терміни, використовувані в даному описі, мають аналогічне значення, як загальноприйнятно розуміє фахівець в галузі, до якої належить даний винахід. Хоч в практичному здійсненні або тестуванні винаходу можна використовувати способи і речовини, аналогічні або еквівалентні таким, як описувані тут, придатні способи і речовини описані в даному документі.

Всі заявки, публікації, патенти і інші посилання, посилання на GenBank і посилання на ATCC, що наводяться в даному описі, повністю включені за допомогою посилання. У випадку протиріч, опис, включаючи визначення, має переважну силу. Як застосовують в даному описі, форми однини включають форми множини, якщо з контексту явно не випливає інше. Таким чином, наприклад, посилання на "пептидну послідовність" або "лікування" включає ряд таких послідовностей, видів лікування і т. д.

Як застосовують в даному описі, числові значення, як правило, наводять в форматі діапазону протягом всього цього документа. Формат діапазону використовують тільки для зручності і скорочення і його не треба тлумачити як суворе обмеження обсягу винаходу, якщо з контексту явно не випливає інше. Таким чином, використання діапазону явним чином включає

всі можливі піддіапазони, всі окремі числові значення в діапазоні і всі числові значення або числові діапазони, включаючи цілі числа в таких діапазонах, і дробові значення або цілі числа в діапазонах, якщо з контексту явно не випливає інше. Цю конструкцію застосовують незалежно від розміру діапазону і у всіх контекстах протягом всього цього патентного документа. Таким

5 чином, наприклад, посилання на діапазон 90-100 % включає 91-99 %, 92-98 %, 93-95 %, 91-98 %, 91-97 %, 91-96 %, 91-95 %, 91-94 %, 91-93 % і т. д. Посилання на діапазон 90-100 % також включає 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 % і т. д., а також 91,1, 91,2, 91,3, 91,4, 91,5 % і т. д., 92,1, 92,2, 92,3, 92,4, 92,5 % і т. д.

10 Крім того, посилання на діапазон 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250 включає 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 і т. д. В додатковому прикладі посилання на діапазон 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500 або 2500-5000, 5000-25000, 5000-50000 включає будь-яке числове значення або діапазон, що

15 знаходиться в межах або включає такі значення, наприклад, 25, 26, 27, 28, 29...250, 251, 252, 253, 254...500, 501, 502, 503, 504... і т. д.

Також як використовують в даному описі, протягом всього цього документа описані серії діапазонів. Використання таких серій діапазонів включає комбінації верхніх і нижніх діапазонів для забезпечення іншого діапазону. Цю конструкцію застосовують незалежно від розміру діапазону і у всіх контекстах протягом всього цього патентного документа. Таким чином,

20 наприклад, посилання на серії діапазонів, таких як 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-75, 75-100, 100-150, включає діапазони, такі як 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-75, 5-100, 5-150 і 10-30, 10-40, 10-50, 10-75, 10-100, 10-150 і 20-40, 20-50, 20-75, 20-100, 20-150 і т. д.

Для скорочення в даному описі використовують певні скорочення. Один з прикладів являє собою

25 відповідні трибуквені і однобуквені скорочення являють собою такі, як зазначено нижче.

Аланін	Ala	(A)
Аргінін	Arg	(R)
Аспарагін	Asn	(N)
Аспарагінова кислота	Asp	(D)
Цистеїн	Cys	(C)
Глутамінова кислота	Glu	(E)
Глутамін	Gln	(Q)
Гліцин	Gly	(G)
Гістидин	His	(H)
Ізолейцин	Ile	(I)
Лейцин	Leu	(L)
Лізін	Lys	(K)
Метіонін	Met	(M)
Фенілаланін	Phe	(F)
Пролін	Pro	(P)
Серин	Ser	(S)
Треонін	Thr	(T)
Триптофан	Trp	(W)
Тирозин	Tyr	(Y)
Валін	Val	(V)

30 Винахід в основному описують в даному документі з використанням ствердних виразів для опису різних варіантів здійснення. Винахід також конкретно включає варіанти здійснення, в яких наводять конкретний опис повністю або частково, такий як речовини або матеріали, етапи і умови способів, протоколи, процедури, досліді або аналізи. Таким чином, незважаючи на те, що винахід в основному не відображає в даному описі те, що не входить у винахід, однак в даному описі розкриті аспекти, які явним чином не включені у винахід.

35 Описаний ряд варіантів здійснення винаходу. Однак потрібно розуміти, що можна проводити різні модифікації, не виходячи за рамки суті і обсягу винаходу. Таким чином, представлені нижче приклади призначені для ілюстрації, а не для обмеження обсягу винаходу, описуваного в формулі винаходу.

Приклади

Приклад 1

Представлене нижче являє собою опис різних способів і речовин, використовуваних в дослідженнях в даному описі.

Тварини. Мишей db/db придбавали від The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME). Мишей утримували відповідно до керівництва утримання при умовах регульованого освітлення (цикли 12 годин денного світла і 12 годин темряви, темрява 6:30 вечора - 6:30 ранку), температурі ( $22 \pm 4^\circ\text{C}$ ) і вологості ( $50 \pm 20\%$ ). Вони мали вільний доступ до води (автоклашована дистильована вода), і їх необмежено годували комерційним кормом (Harlan Laboratories, Indianapolis, IN, Irradiated 2018 Teklad Global 18 % Protein Rodent Diet), що містить 17 ккал % жиру, 23 ккал % білка і 60 ккал % вуглеводів. Для індукованого раціоном ожиріння мишей C57BL6/J (Jackson Laboratory) утримували на кормі з високим вмістом жирів (D12492, Research Diet, New Brunswick, NJ, USA), що містить 60 ккал % жиру, 20 ккал % білка і 20 ккал % вуглеводів, протягом 16-20 тижнів. Всі дослідження на тваринах були схвалені інституціональним комітетом по догляду за тваринами і їх використанню NGM.

ДНК і амінокислотні послідовності. кДНК ORF, що кодує варіанти FGF19 людини (*Homo sapiens* FGF19, номер доступу GeneBank NM\_005117.2).

ПЛР послідовності білка, що кодується кДНК з номером доступу GeneBank NP\_005108.1). ORF FGF19 ампліфікували полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) з використанням рекомбінантної ДНК (кДНК), одержуваної з тканини тонкого кишечнику людини. Набори реагентів ПЛР з високоточною ДНК-полімеразою Phusion придбавали від New England BioLabs (F-530L, Ipswich, MA). Використовували представлені нижче праймери: прямий праймер ПЛР: 5'-CCGACTAGTCACCATcgaggagcgggtgtgtgg і зворотний праймер ПЛР: 5'-ATAAGAATGCGGCCGCTTACTTCTCAAAGCTGGGACTCCTC.

Ампліфікований фрагмент ДНК розщеплювали ферментами рестрикції Spe I і Not I (ділянки рестрикції містилися в 5'- або 3'-праймерах ПЛР, відповідно), а потім лігували з трансгенними векторами AAV, які розщеплювали такими ж ферментами рестрикції. Використовуваний для експресії вектор містив селектований маркер, і експресуюча касета складалася з сильного еукаріотичного 5'-промотору ділянки для вставки клонованої кодуєчої послідовності, за якою йшла 3'-нетрансльована область і поліаденільований хвіст бичачого гормону росту. Експресуюча конструкція була також фланкованою внутрішніми кінцевими повторами на 5'- і 3'-кінцях.

Одержання і очищення AAV. Клітини AAV293 (одержані від Agilent Technologies, Santa Clara, CA) культивували в модифікованому Дульбекко середовищі Ігла (DMEM, Mediatech, Inc. Manassas, VA) з додаванням 10 % ембріональної телячої сироватки і 1× розчину антибіотика-протигрибкового засобу (Mediatech, Inc. Manassas, VA). Клітини висівали при густині 50 % на добу 1 в 150 мм планшети для клітинних культур і трансфікували на добу 2 способом осадження фосфатом кальцію наступними 3 плазмідами (кожна 20 мкг/планшет): трансгенною плазмідною AAV, плазмідами rHelper (Agilent Technologies) і плазмідною AAV2/9 (Gao et al., J. Virol., 78:6381 (2004)). Через 48 годин після трансфекції клітини зшкрібали з планшетів, осаджували центрифугуванням при 3000×g і ресуспендували в буфері, що містить 20 mM Tris, pH 8,5, 100 mM NaCl і 1 mM MgCl<sub>2</sub>. Суспензію заморожували на спиртовій бані з сухим льодом, а потім розморожували на водяній бані при 37 °C. Цикли заморожування і розморожування повторювали три рази, додавали бензоназу (Sigma-aldrich, St. Louis, MO) до 50 одиниць/мл, додавали дезоксихолат до кінцевої концентрації 0,25 %. Після інкубації при 37 °C протягом 30 хвилин клітинний детрит осаджували центрифугуванням при 5000×g протягом 20 хвилин. Вірусні частинки в супернатанті очищали з використанням ступінчастого градієнта йодиксанолу (Sigma-aldrich, St. Louis, MO), як описано раніше (Zolotukhin S. et al., (1999) Gene Ther., 6:973). Вихідний розчин вірусу концентрували з використанням Vivaspin 20 (поріг MM 100000 Дальтон, Sartorius Stedim Biotech, Aubagne, France) і ресуспендували в фосфатно-сольовому буфері (PBS) з 10 % гліцерину, і зберігали при -80 °C. Для визначення числа копій вірусного геному, 2 мкл вихідного розчину вірусу інкубували в 6 мкл розчину, що містить 50 одиниць/мл бензонази, 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub> і 10 mM CaCl<sub>2</sub>, при 37 °C протягом 30 хвилин.

Потім додавали 15 мкл розчину, що містить 2 мг/мл протеїнази К, 0,5 % SDS і 25 mM ЕДТО, і інкубували суміш ще 20 хвилин при 55 °C для вивільнення вірусної ДНК. Вірусну ДНК очищали з використанням набору mini-DNeasy (Qiagen, Valencia, CA) і елюювали 40 мкл води. Копії вірусного геному (GC) визначали кількісною ПЛР.

Вихідний розчин вірусу розбавляли PBS до бажаного GC/мл. Робочий розчин вірусу (200 мкл) доставляли мишам за допомогою ін'єкції в хвостову вену.

Аналіз рівня глюкози в крові. Рівень глюкози в крові в обрізаному кінчику хвоста мишей вимірювали з використанням тестових смужок ACCU-CHEK Active, зчитуваних ACCU-CHEK Active meter (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) по інструкціях виробника.

Аналіз ліпідного профілю. Цільну кров з обрізаних кінчиків хвостів мишей збирали в прозорі капілярні трубки (BD Clay Adams SurePrep, Becton Dickinson і Co. Sparks, MD). Сироватку і клітини крові розділяли центрифугуванням трубок в Autocrit Ultra 3 (Becton Dickinson and Co. Sparks, MD). Зразки сироватки аналізували відносно ліпідного профілю (тригліцерид, загальний холестерин, HDL і не-HDL) з використанням клінічного аналізатора Integra 400 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) по інструкціях виробника.

Аналіз рівня експозиції FGF19/FGF21/варіантів в сироватці. Цільну кров (приблизно 50 мкл/мишу) з обрізаних кінчиків хвостів мишей збирали в прозорі капілярні трубки (BD Clay Adams SurePrep, Becton Dickinson and Co. Sparks, MD). Сироватку і клітини крові розділяли центрифугуванням трубок в Autocrit Ultra 3 (Becton Dickinson and Co. Sparks, MD). Рівні експозиції в сироватці FGF19, FGF21 і варіант експозиції визначали з використанням наборів EIA (Biovendor) по інструкціях виробника.

Аналіз печінковоклітинної карциноми (HCC). Зразки печінки збирали у мишей db/db через 6 місяців після ін'єкції AAV. Бали HCC реєстрували у вигляді числа вузлів HCC на поверхні всієї печінки мишей, яким ін'єктували варіанти, діленого на число вузлів HCC у мишей, яким ін'єктували FGF19 дикого типу.

Аналіз експресії генів в печінці. Збирали зразки печінки і гомогенізували в реагенті тризол (Invitrogen). Тотальну РНК екстрагували по інструкції виробника. РНК обробляли ДНКазою (Ambion) з подальшим аналізом кількісної ПЛР із зворотною транскрипцією з використанням праймерів Taqman і реагентів від Applied Biosystems. Відносні рівні мРНК альдокеторедуктази і Slc1a2 в печінці розраховували способом  $\Delta\Delta Ct$ .

Аналізи зв'язування і активності FGFR4. Твердофазний ELISA (зв'язування) і аналіз фосфорилювання ERK проводили з використанням очищених рекомбінантних білків. Аналіз зв'язування FGFR проводили твердофазним ELISA. У короткому викладі, 96-ямкові планшети покривали 2 мкг/мл антитіла проти hFc і інкубували з 1 мкг/мл FGFR-hFc або FGFR4-hFc. Зв'язування з варіантами FGF19 в присутності 1 мкг/мл розчинного бета-клото і 20 мкг/мл гепарину детектували біотинільованими антитілами проти FGF19 (0,2 мкг/мл) з подальшою інкубацією стрептавідином-HRP (100 нг/мл). Для аналізу активації FGFR4 клітини Нер3В стимулювали варіантами FGF19 протягом 10 хвилин при 37 °С, потім негайно лізували і оцінювали фосфорилювання ERK з використанням комерційно доступного набору від Cis-Bio.

#### Приклад 2

Нижче описані дослідження, які демонструють активність, що знижує рівень глюкози, різних варіантів послідовності FGF19 і FGF21 і злитих конструкцій FGF19/FGF21.

На фігурі 2 проілюстровані зразкові злиті конструкції FGF19/FGF21 і сегменти кожного з FGF19 і FGF21, що містяться в злитих пептидах. Ці пептиди аналізували відносно активності, що знижує рівень глюкози, і статистично значущої активності, що підвищує або збільшує рівень ліпідів (таблиці 1-8 і фігура 1).

Мишам (db/db) ін'єктували вірусний вектор, експресуючий FGF19, FGF21 або варіанти, і аналізували після ін'єкції. Активність, що знижує рівень глюкози, кожної послідовності представлена символом "+" ("-" символ означає відсутність активності, що знижує рівень глюкози, символ "+/-" означає, що варіанти зберігають мінімальну активність, що знижує рівень глюкози), активність, що підвищує рівень ліпідів, представлена символом "+" ("-" символ означає відсутність активності, що підвищує рівень ліпідів, символ "+/-" означає, що варіанти зберігають мінімальну активність, що підвищує рівень ліпідів, фігура 2).

Два злиття FGF21 і FGF19, що позначаються як варіант M5 і варіант 45 (M45), демонстрували активність, що знижує рівень глюкози, і відсутність статистично значущої активності, що підвищує або збільшує рівень ліпідів. Варіанти, що позначаються як M1, M2 і M69, відповідно (фігура 1), також демонстрували активність, що знижує рівень глюкози (фігури 3В і 3С, таблиця 5). Зіставлення даних активності, що знижує рівень глюкози, M5, M1, M2 і M69 і активності, що підвищує або збільшує рівень ліпідів, для FGF19 і FGF21 проілюстровані на фігурах 3А-3С і 4А-4С.

#### Приклад 3

Нижче описані дослідження, які демонструють, що варіанти M5, M1, M2 і M69 не є туморогенними, як визначено по утворенню печінковоклітинної карциноми (HCC), і що варіанти M5, M2 і M69 також не знижують суху м'язову масу і жирову масу.

Тварин (db/db) ін'єктували векторами AAV, експресуючими FGF19, FGF21, M5, M1, M2 або M69, або ін'єктували фізіологічним розчином і аналізували через 6 місяців після ін'єкції. Дані вказують на те, що варіанти M5, M1, M2 і M69 не індукують значного утворення (HCC) (фігури 5А-5С).



Тваринам (мишам db/db) також ін'єктували вірусний вектор, експресуючий FGF19, FGF21, M5, M1, M2 або M69, або ін'єктували фізіологічний розчин і аналізували через 6 місяців після ін'єкції відносно ефекту на масу нежирових тканин і жирову масу. Дані вказують на те, що пептиди M5, M2 і M69 не викликають статистично значущого зниження маси нежирових тканин або жирової маси на відміну від FGF21 і що пептид M1 знижує масу нежирових тканин (фігури 6A-6C).

#### Приклад 4

Нижче представлений короткий опис даних 25 додаткових варіантів пептидів, аналізованих відносно активності, що підвищує рівень ліпідів, і утворення пухлини. Дані ясно демонструють позитивну кореляцію між підвищенням рівня ліпідів і утворенням пухлини, як визначено по утворенню печінковоклітинної карциноми (HCC) у мишей db/db.

У таблицях з 1 по 3 представлені дані для 26 різних варіантів пептидів. Такі ілюстративні варіанти пептидів містять С-кінцеву послідовність FGF19:

PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVLRRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKM

QGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPML

PMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFЕК на С-кінцевій

ділянці, наприклад, після амінокислотних залишків "TSG". Потрібно зазначити, що варіанти пептидів (всього 7, включаючи M5), які не викликали статистично значущого підвищення рівня ліпідів, не індукували утворення печінковоклітинної карциноми (HCC). На протилежність цьому, всі варіанти пептидів (всього 17), які викликали статистично значуще підвищення ліпідів, також викликали утворення печінковоклітинної карциноми (HCC) у мишей. Ці дані вказують на те, що існує сильна позитивна кореляція між активністю, що підвищує рівень ліпідів, і утворенням печінковоклітинної карциноми (HCC). Таким чином, активність, що підвищує рівень ліпідів, можна використовувати як показник і/або прогностичний фактор утворення печінковоклітинної карциноми (HCC) у тварин.

Таблиця 1

Спостерігають, що підвищені рівні тригліцериду і холестерину у мишей db/db позитивно корелюють з утворенням НСС

	N-кінцевий домен	Ядро	Підвищення рівня ліпідів	Утворення НСС
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	-	-
M74	R-----DAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+
M75	R-----VHYGWDPI	RLRHLYTSG	-	-
M76	R-----GDPI	RLRHLYTSG	-	-
M77	R-----	RLRHLYTSG	-	-
M78	R-----AGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+
M79	R-----GPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+
M80	R-----PHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	-	-
M81	R-----HVHYGWDPI	RLRHLYTSG	-	-

Таблиця 2

Спостерігають, що підвищені рівні тригліцериду і холестерину у мишей db/db позитивно корелюють з утворенням НСС

	N-кінцевий домен	Ядро	Підвищення рівня ліпідів	Утворення НСС
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	-	-
M82	RPLAFSAAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+
M83	RPLAFSDAAPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+/-	+/-
M84	RPLAFSDAGAHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+/-	+/-
M85	RPLAFSDAGPHVHYGAGDPI	RLRHLYTSG	-	-
M86	RPLAFSDAGPHVHYGWGAPI	RLRHLYTSG	+	+
M87	RPLAFSDAGPHVHYGWDAI	RLRHLYTSG	+	+

Таблиця 3

Спостерігають, що підвищені рівні тригліцериду і холестерину у мишей db/db позитивно корелюють з утворенням НСС

	N-кінцевий домен	Ядро	Підвищення рівня ліпідів	Утворення НСС
<b>FGF19</b>	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	-	-
H31A/S141A (M88)		FGF19	+	+
H31A/H142A (M89)		FGF19	+	+
K127A/R129A (M90)		FGF19	+	+
K127A/S141A (M91)		FGF19	+	+
K127A/H142A (M92)		FGF19	+	+
R129A/S141A (M93)		FGF19	+	+
S141A/H142A (M94)		FGF19	+	+
K127A/H142A (M95)		FGF19	+	+
K127A/R129A/S141A (M97)		FGF19	+	+
K127A/R129A/H142A (M98)		FGF19	+	+
K127A/R129A/S141A/H142A (M99)		FGF19	+	+

#### Приклад 5

Нижче наведений короткий опис даних додаткових варіантів пептидів FGF19, аналізованих відносно активності, що знижує рівень глюкози, і активності, що підвищує рівень ліпідів.

У таблиці 4 проілюстровані пептидні "корові послідовності" 35 додаткових варіантів FGF19, позначуваних як M5-M40. Такі ілюстративні варіанти пептидів містять С-кінцеву послідовність FGF19,

PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVLRITVAIKGVHVSRYLCMGADGKM

QGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPML

PMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFЕК на С-кінцевій

ділянці, наприклад, після амінокислотних залишків "TSG" корової послідовності. Дані ясно демонструють, що варіанти M6, M7, M8, M38 і M39 мають бажані характеристики активності, що знижує рівень глюкози, і не мають статистично значущу активність, що підвищує рівень ліпідів, у мишей db/db.

Таблиця 4

Додаткові варіанти і тонке картування N-кінцевого домену

	N-кінцевий домен	Ядро	Зниження рівня глюкози	Підвищення рівня ліпідів
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI	RLRHLYTSG	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	+	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	+	-
M6	R-----DSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	+	-
M7	RPLAFSDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	+	-
M8	R-HPIPDSSPLLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	+	-
M9	R-HPIPDSSPLLQFGWGDPI	RLRHLYTSG	+	+
M10	R-HPIPDSSPHVHYGWGDPI	RLRHLYTSG	-	+
M11	RPLAFSDAGPLLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M12	RPLAFSDAGPLLQFGWGDPI	RLRHLYTSG	-	+
M13	RPLAFSDAGPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	-	-
M14	R-HPIPDSSPHVHYG--GQV	RLRHLYTSG	-	-
M15	RPLAFSDAGPHVHYG--GQV	RLRHLYTSG	+	+
M16	RPLAFSDAGPHVH--WGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M17	RPLAFSDAGPHV--GWGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M18	RPLAFSDAGPH--YGWGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M19	RPLAFSDAGP-V-YGWGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M20	RPLAFSDAGP-VH-GWGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M21	RPLAFSDAGP-VHY-WGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M22	RPLAFSDAGPHVH-GWGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M23	RPLAFSDAGPH-H-GWGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M24	RPLAFSDAGPH-HY-WGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M25	RPLAFSDAGPHV-Y-WGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M26	RPLAFSDSSPLVH--WGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M27	RPLAFSDSSPHVH--WGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M28	RPLAFSDAPHV---WGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M29	RPLAFSDAGPHVHY-WGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M30	RPLAFSDAGPHVHYAWGDPI	RLRHLYTSG	не виявлено	не виявлено
M31	R-HPIPDSSPLLQ--FGAQV	RLRHLYTSG	+/-	-
M32	R-HPIPDSSPLLQ--FGIYQV	RLRHLYTSG	-	-
M33	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	-	-
M34	R-HPIPDSSPLLQ--FG7AV	RLRHLYTSG	+/-	-
M35	R-HPIPDSSPLLQ--FGGEV	RLRHLYTSG	+/-	+/
M36	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	+/-	-
M37	R-HPIPDSSPLLQ--FGGUA	RLRHLYTSG	-	-
M38	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQT	RLRHLYTSG	+	-
M39	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQT	RLRHLYTSG	+	-
M40	R-HPIPDSSPLLQFGWGQPO	RLRHLYTSG	-	+

Таблиця 4а

	N-кінцевий домен	Ядро	Зниження рівня глюкози	Підвищення рівня ліпідів	Утворення HCC
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI RLRHLYTSG		+	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV RQRYLYTDD		+	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV RLRHLYTSG		+	-	-
M9	R-HPIPDSSPLLQFGWGDPI RLRHLYTSG		+	+	+
M8	R-HPIPDSSPLLQ--WGDPI RLRHLYTSG		+	+	+
M12	RPLAFSDAGPLLQFGWGDPI RLRHLYTSG		-	+	+
M10	R-HPIPDSSPHVHYGWGDPI RLRHLYTSG		-	+	+
M13	RPLAFSDAGPLLQ--FGGQV RLRHLYTSG		-	+	+
M15	RPLAFSDAGPHVHYG--GQV RLRHLYTSG		-	-	+/-
M14	R-HPIPDSSPHVHYG--GQV RLRHLYTSG		-	-	+/-
M43	RPLAFSDAGPHVHYG-GD-I RLRHLYTSG		-	-	+/-
M6	R----DSSPLLQ--FGGQV RLRHLYTSG		+	-	-
M7	RPLAFSDSSPLLQ--FGGQV RLRHLYTSG		+	-	-

Таблиця 4б

	N-кінцевий домен	Ядро	Зниження рівня глюкози	Підвищення рівня ліпідів	Утворення HCC
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI RLRHLYTSG		+	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV RQRYLYTDD		+	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV RLRHLYTSG		+	-	-
M31	R-HPIPDSSPLLQ--FGAQV RLRHLYTSG		+	-	+
M32	R-HPIPDSSPLLQ--FGDQV RLRHLYTSG		+	-	-
M33	R-HPIPDSSPLLQ--FGPQV RLRHLYTSG		-	-	+
M34	R-HPIPDSSPLLQ--FGGAV RLRHLYTSG		-	-	+
M35	R-HPIPDSSPLLQ--FGGEV RLRHLYTSG		+	-	+
M36	R-HPIPDSSPLLQ--FGGNV RLRHLYTSG		+	-	+/-
M37	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQA RLRHLYTSG		-	-	+
M38	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQI RLRHLYTSG		-	-	+
M39	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQT RLRHLYTSG		-	-	+
M40	R-HPIPDSSPLLQFGWGQPV RLRHLYTSG		-	+	+



Таблиця 4с

	N-кінцевий домен	Ядро	Зниження рівня глюкози	Підвищення рівня ліпідів	Утворення НСС
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	+	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	+	-	-
M52	R----DSSPLLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	+	+	-
M54	RPLAFSDAGPLLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	-	+	+
M55	RPLAFSDAGPH--YGWDPI	RLRHLYTSG	-	+	+
M56	RPLAFSDAGP-V-YGWDPI	RLRHLYTSG	-	+	+
M57	RPLAFSDAGP-VH-GWDPI	RLRHLYTSG	-	+	+
M58	RPLAFSDAGP-VHY-WGDPI	RLRHLYTSG	-	+	+
M59	RPLAFSDAGPH-H-GWDPI	RLRHLYTSG	-	+	+
M60	RPLAFSDAGPH-HY-WGDPI	RLRHLYTSG	-	+	+
M61	RPLAFSDAGPHV--GWGDPI	RLRHLYTSG	-	+	+
M62	RPLAFSDAGPHV-Y-WGDPI	RLRHLYTSG	-	+	+
M63	RPLAFSDAGPHVH--WGDPI	RLRHLYTSG	+	+	+
M64	RPLAFSDSSPLVH--WGDPI	RLRHLYTSG	+	+	+
M65	RPLAFSDSSPHVH--WGDPI	RLRHLYTSG	-	+	+
M66	RPLAFSDAGPHLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	+	+	+
M67	RPLAFSDAGPHV---WGDPI	RLRHLYTSG	-	-	+/-
M68	RPLAFSDAGPHVHY-WGDPI	RLRHLYTSG	-	+	-
M4	RPLAFSDAGPHVHYAWGDPI	RLRHLYTSG	+	+	+
M69	R----DSSPLVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+	-
M70	MR----DSSPLVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+	-
M53	M----DSSPLVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+	-

У таблиці проілюстровані пептидні послідовності 3 додаткових варіантів FGF19, позначуваних M1, M2 і M69. Дані ясно демонструють, що ці три варіанти мають бажані характеристики активності, що знижує рівень глюкози, у мишей db/db (фігури 3В і 3С). Спостерігають, що ці три варіанти підвищують рівень ліпідів у мишей db/db (фігури 4В і 4С).

Таблиця 5

## Додаткові варіанти

**M1:**RPLAFSDASPHVHYGWDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSL  
LEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEK  
HRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMD  
PFGLVTGLEAVRSPSFKEK

**M2:**RPLAFSDSSPLVHYGWDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSL  
LEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEK  
HRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMD  
PFGLVTGLEAVRSPSFKEK

**M69:**RDSSPLVHYGWDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA  
VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLP  
VSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGL  
VTGLEAVRSPSFKEK

## Приклад 6

10 Нижче наведений короткий опис даних, який демонструє, що FGF19 знижує масу тіла у мишей з індукованим раціоном ожирінням і у мишей ob/ob і активність утворення пухлини печінки і масу тіла у мишей db/db.

Мишам ін'єктували FGF19 або FGF21 у векторі AAV. Масу тіла реєстрували через 4 тижні після ін'єкції.

15

Таблиця 6

FGF19 знижує масу тіла у мишей з індукованим раціоном ожирінням і у мишей ob/ob

	N-кінцевий домен	Ядро	Зниження маси тіла при DIO	Зниження маси тіла при ob/ob
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	+	+

Таблиця 7

Кореляція маси тіла і утворення пухлини печінки FGF19, FGF21 і відібраних варіантів у мишей db/db

	N-кінцевий домен	Ядро	Пухлинні вузли в печінці	Маса тіла
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	+	Підвищена
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	-	Знижена
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	-	Підвищена
M6	R-----DSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	-	Знижена
M32	R-HPIPDSSPLLQ--FGDQV	RLRHLYTSG	-	Знижена
M52	R-----DSSPLLQ--WGDPI	RLRHLYTSG	-	Знижена
M69	R-----DSSPLVHYGWDPI	RLRHLYTSG	-	Підвищена

#### Приклад 7

5 Нижче наведене дослідження, яке демонструє, що пептиди варіанта M5 і варіанта M69 знижують рівень глюкози в крові.

Мишам (ob/ob) ін'єктували (підшкірно) M5 (0,1 і 1 мг/кг, п/ш) або FGF19 (1 мг/кг, п/ш), або варіант M69 (0,1 і 1 мг/кг, п/ш) або FGF19 (1 мг/кг, п/ш). Рівні глюкози в плазмі вимірювали через 2, 4, 7 і 24 години після ін'єкції, і результати представлені на фігурі 7. M5 (фігура 7A) і варіант M69 (фігура 7B) демонстрували аналогічну дію, що знижує рівень глюкози, як і FGF19 дикого типу.

#### Приклад 8

15 У цьому прикладі описане дослідження, яке демонструє, що спостерігають, що експресія в печінці сімейства альдокеторедуктаз 1, члена C18 (Akr1C18) і сімейства транспортера розчинених речовин 1, члена 2 (Slc1a2) корелює з активністю відносно HCC.

20 Мишам (db/db) ін'єктували вірусний вектор, експресуючий FGF19 (HCC+), FGF21 (HCC-), dN2 (HCC-) або M5 (HCC-), або ін'єктували GFP. Зразки печінки збирали і аналізували кількісною ПЛР із зворотною транскрипцією через 2 тижні після ін'єкції. Дані, представлені на фігурі 8, демонструють, що спостерігають, що експресія в печінці Akr1C18 і Slc1a2 корелює з активністю відносно HCC.



Таблиця 8

Короткий опис результатів варіантів FGF19 в аналізі сигнального шляху на адипоцитах 3T3L1

Аналіз P-Erk на адипоцитах 3T3L1	FGF19	FGF21	M5	M2	M63	M64	M1	M8
Експеримент № 1								
E <sub>max</sub>	3,67	4,33	3,52	4,19	3,21	3,67	4,24	4,16
EC <sub>50</sub> (нМ)	0,05	0,65	0,03	0,05	0,92	0,02	0,03	0,03
Експеримент № 2								
E <sub>max</sub>	4,52	4,83	4,01	5,56	4,17	4,85	5,30	5,34
EC <sub>50</sub> (нМ)	0,33	1,48	0,14	0,15	0,66	0,12	0,09	0,09
Експеримент № 3								
E <sub>max</sub>	4,09	4,14	3,74	4,24	3,15	4,15	4,77	4,16
EC <sub>50</sub> (нМ)	0,16	1,50	0,24	0,14	0,28	0,14	0,07	0,14

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr  
 ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> NGM Biopharmaceuticals, Inc.  
 LING, LEI  
 LINDHOUT, DARRIN A.

<120> Композиції, застосування і способи лікування порушень і захворювань  
 обміну речовин

<130> 094325-0409291

<140> PCT/US2012/045087  
 <141> 2012-06-29

<150> 61/504,128  
 <151> 2011-07-01

<150> 61/515,126  
 <151> 2011-08-04

<160> 168

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1  
 <211> 194  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 1

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Ser Pro His Val His Tyr Gly Trp  
 1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
 50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
 65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu

Страница 1

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 2  
<211> 194  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 2

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 3

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 3

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 4  
<211> 194  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens  
<400> 4

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

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

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<210> 5

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 5

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

180

185

190

<210> 6

<211> 187

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 6

Arg Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Leu Arg  
1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg  
20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His  
35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys  
50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met  
65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu  
85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu  
100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg  
115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro  
130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser  
145 150 155 160

Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly  
165 170 175

Страница 7

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185

<210> 7  
<211> 192  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 7

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly  
1 5 10 15

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 8

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 8

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro  
1 5 10 15

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 9

<211> 193

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 9

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Trp Gly  
1 5 10 15

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

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala  
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu  
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met  
65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp  
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg  
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg  
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

130

135

140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu  
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro  
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu  
180 185 190

Lys

<210> 10

<211> 193

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 10

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly  
1 5 10 15

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

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala  
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu  
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met  
65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp  
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg  
100 105 110

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg  
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro  
130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu  
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro  
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu  
180 185 190

Lys

<210> 11  
<211> 192  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 11

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 12

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 12

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Leu Leu Gln Phe Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 13

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 13

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly  
1 5 10 15

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 14

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 14

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Gly Gln  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 15

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 15

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Trp Gly Asp  
1 5 10 15

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 16

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 16

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 17

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<400> 17

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Gly Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 18

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;211&gt; 192

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 18

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Tyr Gly Trp Gly Asp  
 1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
 85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 180 185 190

Страница 20

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<210> 19  
 <211> 192  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 19

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val Tyr Gly Trp Gly Asp  
 1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
 85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
 165 170 175

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 180 185 190

<210> 20

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 20

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val His Gly Trp Gly Asp  
 1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
 85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
 145 150 155 160



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 21  
<211> 192  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 21

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val His Tyr Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 22  
<211> 193  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 22

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Gly Trp Gly  
1 5 10 15

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

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala  
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu  
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met  
65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp  
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg  
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg  
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro  
130 135 140

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu  
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro  
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu  
180 185 190

Lys

<210> 23  
<211> 192  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 23

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His His Gly Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 24

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 24

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His His Tyr Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 25

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 25

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Tyr Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 26  
<211> 192  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 26

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Val His Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 27

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 27

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro His Val His Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 28

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 28

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Trp Gly Asp Pro  
1 5 10 15

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 29

<211> 193

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 29

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Trp Gly  
1 5 10 15

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

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

35

40

45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu  
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met  
65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp  
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg  
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg  
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro  
130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu  
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro  
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu  
180 185 190

Lys

<210> 30

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 30

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Ala Trp  
1 5 10 15

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
           35                  40                  45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
       50                  55                  60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
   65                  70                  75                  80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
                   85                  90                  95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
          100                 105                 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
      115                 120                 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
      130                 135                 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
  145                 150                 155                 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
          165                 170                 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
      180                 185                 190

Glu Lys

<210> 31

<211> 191

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 31

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Ala Gln  
 1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 180 185 190

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 191

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 32

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Asp Gln  
 1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
 165 170 175

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 33  
<211> 191  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 33

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Pro Gln  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 34  
<211> 191  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 34

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Ala  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Страница 37

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 35

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 35

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Glu  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140



## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 180 185 190

<210> 36

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 36

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Asn  
 1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
 115 120 125

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 37

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 37

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln  
1 5 10 15

Ala Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

115

120

125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 38

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 38

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln  
1 5 10 15

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 39

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 39

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 40

<211> 193

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 40

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Trp Gly  
1 5 10 15

Gln Pro Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu  
20 25 30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala  
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu  
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met  
65 70 75 80

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp  
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg  
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg  
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro  
130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu  
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro  
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu  
180 185 190

Lys

<210> 41

<211> 182

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 41

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp  
145 150 155 160

Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg  
165 170 175

Ser Pro Ser Tyr Ala Ser  
180

<210> 42

<211> 178

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 42

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
1 5 10 15

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys  
20 25 30

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln  
35 40 45

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val  
50 55 60

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp  
65 70 75 80

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe  
85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys  
100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr  
115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro  
130 135 140

Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser  
145 150 155 160

Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr  
165 170 175

Ala Ser

<210> 43  
<211> 192  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 43

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Gly  
1 5 10 15

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



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 44

<211> 185

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 44

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Gly Asp Pro Ile Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln  
20 25 30

Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala  
35 40 45

Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro  
50 55 60

Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln  
65 70 75 80

Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala  
85 90 95

Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln  
100 105 110

Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro  
115 120 125

His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro  
130 135 140

Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln  
145 150 155 160

Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser  
165 170 175

Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser  
180 185

<210> 45

<211> 193

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 45

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

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

<210> 46

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<211> 232

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 46

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln  
20 25 30

Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala  
35 40 45

Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro  
50 55 60

Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln  
65 70 75 80

Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala  
85 90 95

Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln  
100 105 110

Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro  
115 120 125

His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro  
130 135 140

Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln  
145 150 155 160

Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser  
165 170 175

Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser Pro Met Val Pro Glu Glu Pro  
180 185 190

Страница 50

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu  
195 200 205

Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala  
210 215 220

Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
225 230

<210> 47  
<211> 190  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 47

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro Ile  
1 5 10 15

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys  
20 25 30

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln  
35 40 45

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val  
50 55 60

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp  
65 70 75 80

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe  
85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys  
100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr  
115 120 125

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro  
130 135 140

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp  
145 150 155 160

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu  
165 170 175

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 48

<211> 187

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 48

Arg Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Leu Arg  
1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg  
20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His  
35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys  
50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met  
65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu  
85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu  
100 105 110

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg  
115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro  
130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser  
145 150 155 160

Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly  
165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185

<210> 49  
<211> 192  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 49

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly  
1 5 10 15

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

100

105

110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 50

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 50

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Asp Gln  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Phe Glu Glu Glu Ile Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 51

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 51

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Asn  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 52

<211> 187

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 52

Arg Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg  
1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg  
20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His  
35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys  
50 55 60

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met  
65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu  
85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu  
100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg  
115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro  
130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser  
145 150 155 160

Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly  
165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185

<210> 53  
<211> 189  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 53

Met Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg  
1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg  
20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His  
35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys  
50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

65		70		75		80									
Gln	Gly	Leu	Leu	Gln	Tyr	Ser	Glu	Glu	Asp	Cys	Ala	Phe	Glu	Glu	Glu
			85						90					95	
Ile	Arg	Pro	Asp	Gly	Tyr	Asn	Val	Tyr	Arg	Ser	Glu	Lys	His	Arg	Leu
			100					105					110		
Pro	Val	Ser	Leu	Ser	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Gln	Leu	Tyr	Lys	Asn	Arg
		115					120					125			
Gly	Phe	Leu	Pro	Leu	Ser	His	Phe	Leu	Pro	Met	Leu	Pro	Met	Val	Pro
	130					135					140				
Glu	Glu	Pro	Glu	Asp	Leu	Arg	Gly	His	Leu	Glu	Ser	Asp	Met	Phe	Ser
145					150					155				160	
Ser	Pro	Leu	Glu	Thr	Asp	Ser	Met	Asp	Pro	Phe	Gly	Leu	Val	Thr	Gly
			165					170						175	
Leu	Glu	Ala	Val	Arg	Ser	Pro	Ser	Phe	Glu	Lys					
		180						185							

<210> 54  
 <211> 192  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 54

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

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 55

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 55

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Tyr Gly Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 56

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 56

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val Tyr Gly Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 57

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 57

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val His Gly Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 58

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 58

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val His Tyr Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 59  
<211> 192  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 59

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His His Gly Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 60

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 60

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His His Tyr Trp Gly Asp  
1 5 10 15

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
                   20                                  25                                  30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
           35                                  40                                  45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
       50                                  55                                  60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
       65                                  70                                  75                                  80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
                   85                                  90                                  95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
                   100                                  105                                  110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
           115                                  120                                  125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
       130                                  135                                  140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
       145                                  150                                  155                                  160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
                   165                                  170                                  175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
                   180                                  185                                  190

<210> 61

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 61

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Gly Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 62

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;400&gt; 62

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Tyr Trp Gly Asp  
 1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
 85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 180 185 190

&lt;210&gt; 63

Страница 67

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;211&gt; 192

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 63

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Trp Gly Asp  
 1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
 85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 180 185 190

Страница 68

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

```

<210> 64
<211> 192
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 64
Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Val His Trp Gly Asp
1          5          10          15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
          20          25          30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
          35          40          45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
50          55          60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
65          70          75          80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
          85          90          95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
          100          105          110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
          115          120          125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
130          135          140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
145          150          155          160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
          165          170          175

```

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 65

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 65

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro His Val His Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 66

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 66

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Leu Gln Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 67  
<211> 191  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 67

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Trp Gly Asp Pro  
1 5 10 15

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 68

<211> 193

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 68

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Trp Gly  
1 5 10 15

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

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala  
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu  
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met  
65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp  
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg  
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg  
115 120 125

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro  
130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu  
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro  
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu  
180 185 190

Lys

<210> 69

<211> 189

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 69

Arg Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg  
1 5 10 15

Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe  
20 25 30

Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser  
35 40 45

Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala  
50 55 60

Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly  
65 70 75 80

Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu  
85 90 95

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His  
100 105 110

Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys  
115 120 125

Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met  
130 135 140

Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met  
145 150 155 160

Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val  
165 170 175

Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185

<210> 70

<211> 190

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 70

Met Arg Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile  
1 5 10 15

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys  
20 25 30

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln  
35 40 45

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val  
50 55 60

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp  
65 70 75 80

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe

Страница 75

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys  
100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr  
115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro  
130 135 140

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp  
145 150 155 160

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu  
165 170 175

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 71

<211> 181

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 71

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
1 5 10 15

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

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser  
35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln  
50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly  
65 70 75 80

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg  
85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His  
100 105 110

Ser Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro  
115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro  
130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val  
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser  
165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser  
180

<210> 72  
<211> 181  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 72

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
1 5 10 15

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

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser  
35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln  
50 55 60

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly  
65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg  
85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His  
100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro  
115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro  
130 135 140

Ala Pro Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val  
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser  
165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser  
180

<210> 73  
<211> 212  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 73

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
1 5 10 15

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

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser  
35 40 45



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln  
50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly  
65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg  
85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His  
100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro  
115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro  
130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val  
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Val Gln Asp Glu Leu Gln Gly  
165 170 175

Val Gly Gly Glu Gly Cys His Met His Pro Glu Asn Cys Lys Thr Leu  
180 185 190

Leu Thr Asp Ile Asp Arg Thr His Thr Glu Lys Pro Val Trp Asp Gly  
195 200 205

Ile Thr Gly Glu  
210

<210> 74

<211> 189

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 74

Arg Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

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

<210> 75  
 <211> 184  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;400&gt; 75

Arg Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr  
 1 5 10 15

Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala  
 20 25 30

Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu  
 35 40 45

Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His  
 50 55 60

Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu  
 65 70 75 80

Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro  
 85 90 95

Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser  
 100 105 110

Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu  
 115 120 125

Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro  
 130 135 140

Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu  
 145 150 155 160

Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala  
 165 170 175

Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 180

&lt;210&gt; 76

&lt;211&gt; 179

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 76

Arg Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His  
1 5 10 15

Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp  
20 25 30

Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val  
35 40 45

Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu  
50 55 60

Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu  
65 70 75 80

Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val  
85 90 95

Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys  
100 105 110

Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe  
115 120 125

Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly  
130 135 140

His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met  
145 150 155 160

Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser  
165 170 175

Phe Glu Lys

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;210&gt; 77

&lt;211&gt; 175

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 77

Arg Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
 1 5 10 15

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
 20 25 30

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
 35 40 45

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
 50 55 60

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
 65 70 75 80

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
 85 90 95

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
 100 105 110

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
 115 120 125

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
 130 135 140

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
 145 150 155 160

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 165 170 175

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<210> 78

<211> 188

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 78

Arg Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu  
1 5 10 15

Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu  
20 25 30

Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala  
35 40 45

His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile  
50 55 60

Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys  
65 70 75 80

Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu  
85 90 95

Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg  
100 105 110

Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn  
115 120 125

Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val  
130 135 140

Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe  
145 150 155 160

Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr  
165 170 175

Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

Страница 84

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

180

185

&lt;210&gt; 79

&lt;211&gt; 187

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 79

Arg Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg  
 1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg  
 20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His  
 35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys  
 50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met  
 65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu  
 85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu  
 100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg  
 115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro  
 130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser  
 145 150 155 160

Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly  
 165 170 175

Страница 85

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 180 185

<210> 80

<211> 186

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 80

Arg Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His  
 1 5 10 15

Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile  
 20 25 30

Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser  
 35 40 45

Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly  
 50 55 60

Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln  
 65 70 75 80

Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile  
 85 90 95

Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro  
 100 105 110

Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly  
 115 120 125

Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu  
 130 135 140

Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser  
 145 150 155 160



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu  
165 170 175

Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185

<210> 81  
<211> 185  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 81

Arg His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu  
1 5 10 15

Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg  
20 25 30

Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu  
35 40 45

Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val  
50 55 60

His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly  
65 70 75 80

Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg  
85 90 95

Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val  
100 105 110

Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe  
115 120 125

Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu  
130 135 140

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro  
145 150 155 160

Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu  
165 170 175

Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185

<210> 82

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 82

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Ala Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

```

130                               135                               140
Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
145                               150                               155                               160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
165                               170                               175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
180                               185                               190

Glu Lys

<210> 83
<211> 194
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 83
Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Ala Pro His Val His Tyr Gly Trp
1      5      10      15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
35      40      45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
50      55      60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
65      70      75      80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
85      90      95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
100     105     110

```

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 84

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 84

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Ala His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 85

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 85

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Ala  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 86

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 86

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

Gly Ala Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

```

20          25          30
Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
  35          40          45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
  50          55          60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
  65          70          75          80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
      85          90          95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
      100          105          110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
      115          120          125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
      130          135          140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
      145          150          155          160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
      165          170          175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
      180          185          190

Glu Lys

```

```

<210> 87
<211> 167
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;400&gt; 87

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
 1 5 10 15

Gly Asp Ala Ile Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu  
 20 25 30

Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser  
 35 40 45

Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu  
 50 55 60

Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp  
 65 70 75 80

Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu  
 85 90 95

Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro  
 100 105 110

Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu  
 115 120 125

Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu  
 130 135 140

Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val  
 145 150 155 160

Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 165

&lt;210&gt; 88

&lt;211&gt; 194

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 88



## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

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

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;210&gt; 89

&lt;211&gt; 194

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 89

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
 1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
 50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
 65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
 85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
 100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
 115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser Ala Phe Leu  
 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
 145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
 165 170 175

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 90

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 90

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln  
115 120 125

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 91  
<211> 194  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 91

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln  
115 120 125

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 92

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 92

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser Ala Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 93  
<211> 194  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 93

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 94

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 94

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala Ala Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 95

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 95

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser Ala Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 96  
<211> 194

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 96

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln  
115 120 125

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Страница 104

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Glu Lys

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 194

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 97

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
 1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
 50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
 65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
 85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
 100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln  
 115 120 125

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser Ala Phe Leu  
 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
 145 150 155 160

Страница 105

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 98

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 98

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln  
115 120 125

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala Ala Phe Leu

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

130

135

140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 99

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 99

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Страница 107

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 100  
<211> 181  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 100

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
1 5 10 15

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

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser  
35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln  
50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly  
65 70 75 80

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg  
85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His  
100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro  
115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro  
130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val  
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser  
165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser  
180

<210> 101  
<211> 4  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 101

Val His Tyr Gly  
1

<210> 102  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 102

Asp Ala Ser Pro His Val His Tyr Gly  
1 5

<210> 103

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<211> 9

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 103

Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly  
1 5

<210> 104

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 104

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln  
1 5

<210> 105

<211> 12

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 105

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
1 5 10

<210> 106

<211> 5

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 106

Arg His Pro Ile Pro  
1 5

<210> 107

<211> 4

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 107

His Pro Ile Pro  
1



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<210> 108  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 108

Arg Pro Leu Ala Phe  
 1 5

<210> 109  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 109

Pro Leu Ala Phe  
 1

<210> 110  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 110

Met Asp Ser Ser Pro Leu  
 1 5

<210> 111  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 111

Met Ser Asp Ser Ser Pro Leu  
 1 5

<210> 112  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 112

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ser Asp Ser Ser Pro Leu  
1 5

<210> 113  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 113

Met Ser Ser Pro Leu  
1 5

<210> 114  
<211> 4  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 114

Ser Ser Pro Leu  
1

<210> 115  
<211> 4  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 115

Arg Asp Ser Ser  
1

<210> 116  
<211> 4  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 116

Met Asp Ser Ser  
1

<210> 117  
<211> 5  
<212> Білок

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<213> Homo sapiens

<400> 117

Met Arg Asp Ser Ser  
1 5

<210> 118

<211> 5

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 118

Met Ser Ser Pro Leu  
1 5

<210> 119

<211> 6

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 119

Met Asp Ser Ser Pro Leu  
1 5

<210> 120

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 120

Met Ser Asp Ser Ser Pro Leu  
1 5

<210> 121

<211> 5

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 121

Asp Ser Ser Pro Leu  
1 5

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<210> 122  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 122

Asp Ala Ser Pro His  
 1 5

<210> 123  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 123

Arg Asp Ser Ser  
 1

<210> 124  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 124

Met Asp Ser Ser  
 1

<210> 125  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 125

Met Arg Asp Ser Ser  
 1 5

<210> 126  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

<400> 126

Met Asp Ser Ser Pro Leu

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr  
1 5

<210> 127  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 127

Met Ser Asp Ser Ser Pro Leu  
1 5

<210> 128  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 128

Met Ser Ser Pro Leu  
1 5

<210> 129  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Опис штучної послідовності: Лінкерна послідовність

<400> 129

Gly Ser Gly Gly Ser  
1 5

<210> 130  
<211> 4  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Опис штучної послідовності: Лінкерна послідовність

<400> 130

Gly Gly Gly Ser  
1

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<210> 131  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Опис штучної послідовності: Лінкерна послідовність  
 <400> 131

Gly Gly Ser Gly  
 1

<210> 132  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Опис штучної послідовності: Лінкерна послідовність

<400> 132

Gly Gly Ser Gly Gly  
 1 5

<210> 133  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Опис штучної послідовності: Лінкерна послідовність

<400> 133

Gly Ser Gly Ser Gly  
 1 5

<210> 134  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Опис штучної послідовності: Лінкерна послідовність

<400> 134

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Gly Ser Gly Gly Gly  
1 5

<210> 135  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Опис штучної послідовності: Лінкерна послідовність

<400> 135

Gly Ser Ser Ser Gly  
1 5

<210> 136  
<211> 32  
<212> ДНК  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Опис штучної послідовності: Прямий праймер

<400> 136  
ccgactagtc accatgcgga gcgggtgtgt gg 32

<210> 137  
<211> 41  
<212> ДНК  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Опис штучної послідовності: Зворотний праймер

<400> 137  
ataagaatgc ggccgcttac ttctcaaagc tgggactcct c 41

<210> 138  
<211> 186  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 138

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Leu Arg His  
1 5 10 15

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile  
20 25 30

Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser  
35 40 45

Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly  
50 55 60

Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln  
65 70 75 80

Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile  
85 90 95

Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro  
100 105 110

Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly  
115 120 125

Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu  
130 135 140

Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser  
145 150 155 160

Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu  
165 170 175

Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185

<210> 139

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 139



## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

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

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;210&gt; 140

&lt;211&gt; 194

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 140

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp  
 1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
 50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
 65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
 85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
 100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
 115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
 145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
 165 170 175

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 141

<211> 188

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 141

Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu  
1 5 10 15

Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu  
20 25 30

Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala  
35 40 45

His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile  
50 55 60

Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys  
65 70 75 80

Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu  
85 90 95

Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg  
100 105 110

Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn  
115 120 125

Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val  
130 135 140

Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

145 150 155 160

Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr  
165 170 175

Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185

<210> 142  
<211> 193  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 142

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Trp Gly  
1 5 10 15

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

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala  
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu  
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met  
65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp  
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg  
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg  
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro  
130 135 140

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu  
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro  
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu  
180 185 190

Lys

<210> 143

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 143

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro  
1 5 10 15

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 144

<211> 194

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 144

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Leu Leu Gln Phe Gly Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys  
35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala  
50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys  
65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu  
85 90 95

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr  
100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln  
115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu  
130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His  
145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp  
165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe  
180 185 190

Glu Lys

<210> 145

<211> 193

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 145

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly  
1 5 10 15

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

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala  
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu  
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp  
85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg  
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg  
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro  
130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu  
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro  
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu  
180 185 190

Lys

<210> 146  
<211> 192  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 146

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly  
1 5 10 15

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Страница 126



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 147

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 147

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Gly Gln  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 148  
<211> 187  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 148

Arg Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Leu Arg  
1 5 10 15

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg  
20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His  
35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys  
50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met  
65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu  
85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu  
100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg  
115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro  
130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser  
145 150 155 160

Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly  
165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185

<210> 149

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 149

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

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

<210> 150  
 <211> 191  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;400&gt; 150

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Ala Gln  
 1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 180 185 190

&lt;210&gt; 151

&lt;211&gt; 191

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 151

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Asp Gln  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;210&gt; 152

&lt;211&gt; 191

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 152

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Pro Gln  
 1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
 165 170 175

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 153

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 153

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Ala  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 154  
<211> 191  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 154

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Glu  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Страница 135

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 155

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 155

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Asn  
1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 156

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 156

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln  
1 5 10 15

Ala Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 157

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 157

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln  
1 5 10 15

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 158

<211> 191

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 158

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln  
1 5 10 15

Thr Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser  
20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly  
35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr  
50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala  
85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu  
100 105 110

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu  
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu  
130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser  
145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly  
165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 159

<211> 193

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 159

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Trp Gly  
1 5 10 15

Gln Pro Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu  
20 25 30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala  
35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu  
50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met  
65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp  
85 90 95

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg  
100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg  
115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro  
130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu  
145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro  
165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu  
180 185 190

Lys

<210> 160  
<211> 190  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 160

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
1 5 10 15

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys  
20 25 30

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln  
35 40 45

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val  
50 55 60

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp  
65 70 75 80

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe  
85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys  
100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr  
115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro  
130 135 140

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp  
145 150 155 160

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu  
165 170 175

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 161  
<211> 186  
<212> Білок  
<213> Homo sapiens

<400> 161

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Leu Arg His  
1 5 10 15

Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile  
20 25 30

Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser  
35 40 45

Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly



511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

50

55

60

Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln  
65 70 75 80

Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile  
85 90 95

Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro  
100 105 110

Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly  
115 120 125

Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu  
130 135 140

Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser  
145 150 155 160

Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu  
165 170 175

Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185

<210> 162

<211> 190

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 162

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro Ile  
1 5 10 15

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys  
20 25 30

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln  
35 40 45

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val  
50 55 60

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp  
65 70 75 80

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe  
85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys  
100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr  
115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro  
130 135 140

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp  
145 150 155 160

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu  
165 170 175

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 163

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 163

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Trp Gly Asp  
1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 164

<211> 192

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 164

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp  
1 5 10 15

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser  
20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg  
35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg  
50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly  
65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys  
85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser  
100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln  
115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met  
130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu  
145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe  
165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180 185 190

<210> 165

<211> 190

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 165

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Gly Gln Val

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

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

<210> 166  
 <211> 188  
 <212> Білок  
 <213> Homo sapiens

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;400&gt; 166

Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu  
 1 5 10 15

Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu  
 20 25 30

Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala  
 35 40 45

His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile  
 50 55 60

Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys  
 65 70 75 80

Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu  
 85 90 95

Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg  
 100 105 110

Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn  
 115 120 125

Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val  
 130 135 140

Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe  
 145 150 155 160

Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr  
 165 170 175

Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 180 185

&lt;210&gt; 167

&lt;211&gt; 183

511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 167

Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr  
1 5 10 15

Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp  
20 25 30

Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu  
35 40 45

Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser  
50 55 60

Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu  
65 70 75 80

Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp  
85 90 95

Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu  
100 105 110

Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro  
115 120 125

Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu  
130 135 140

Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu  
145 150 155 160

Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val  
165 170 175

Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
180

## 511040UA-corrected\_sequence\_listing\_ukr

&lt;210&gt; 168

&lt;211&gt; 174

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 168

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys  
 1 5 10 15

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln  
 20 25 30

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val  
 35 40 45

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp  
 50 55 60

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe  
 65 70 75 80

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys  
 85 90 95

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr  
 100 105 110

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro  
 115 120 125

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp  
 130 135 140

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu  
 145 150 155 160

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys  
 165 170



## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Химерний пептид, що має амінокислотну послідовність, яка містить або складається з SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:69 або SEQ ID NO:70, де пептид має менше ніж  
5 приблизно 250 амінокислот в довжину.
2. Химерний пептид, що має амінокислотну послідовність, яка містить SEQ ID NO:2.
3. Химерний пептид, що має амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:2.
4. Химерний пептид, що має амінокислотну послідовність, яка містить SEQ ID NO:52.
5. Химерний пептид, що має амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:52.
- 10 6. Химерний пептид, що має амінокислотну послідовність, яка містить SEQ ID NO:53.
7. Химерний пептид, що має амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:53.
8. Химерний пептид, що має амінокислотну послідовність, яка містить SEQ ID NO:70.
9. Химерний пептид, що має амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:70.
10. Химерний пептид, що має амінокислотну послідовність, яка містить SEQ ID NO:69.
- 15 11. Химерний пептид, що має амінокислотну послідовність, яка складається з SEQ ID NO:69.
12. Химерний пептид за будь-яким з пп. 1-11, де вказаний пептид злитий з Fc-ділянкою імуноглобуліну.
13. Фармацевтична композиція, яка містить химерний пептид за будь-яким одним з пп. 1-12 і фармацевтично прийнятний носій.
- 20 14. Фармацевтична композиція за п. 13, де композиція додатково містить засіб, що знижує рівень глюкози.
15. Молекула нуклеїнової кислоти, що кодує химерний пептид за будь-яким з пп. 1-11, де молекула нуклеїнової кислоти додатково містить елемент контролю експресії в функціональному зв'язку, яка забезпечує експресію кодуючої пептид молекули нуклеїнової  
25 кислоти *in vitro*, в клітині або *in vivo*.
16. Вектор експресії, що містить молекулу нуклеїнової кислоти за п. 15.
17. Вектор експресії за п. 16, де вектор являє собою вірусний вектор.
18. Трансформована клітина або клітина-хазяїн, яка експресує химерний пептид за будь-яким з пп. 1-12.
- 30 19. Спосіб зниження рівнів глюкози у суб'єкта, що включає введення суб'єкту ефективної кількості пептиду за будь-яким з пп. 1-12.
20. Спосіб за п. 19, де суб'єкт (i) має рівень глюкози в плазмі натщесердце (FPG) більше ніж і 100 мг/дл; (ii) має рівень FPG більше ніж 125 мг/дл; (iii) має рівень FPG між 100 і 125 мг/дл; або (iv) має рівень гемоглобіну A1c (HbA1c) більше 6 %.
- 35 21. Спосіб за п. 19, де суб'єкт має гіперглікемічний стан.
22. Спосіб за п. 21, де гіперглікемічний стан включає діабет.
23. Спосіб за п. 22, де діабет є інсулінозалежним (I типу) діабетом, діабетом II типу, гестаційним діабетом або переддіабетом.
24. Спосіб за п. 19, де суб'єкт має резистентність до інсуліну.
- 40 25. Спосіб за п. 19, де суб'єкт має гіперінсулінемію.
26. Спосіб за п. 19, де суб'єкт має непереносимість глюкози.
27. Спосіб за п. 19, де суб'єкт має метаболічний синдром.
28. Спосіб за п. 19, де суб'єкт має ожиріння.
29. Спосіб за п. 19, де суб'єкт має захворювання неалкогольного ожиріння печінки (NAPLD).
- 45 30. Спосіб за п. 19, де суб'єкт має неалкогольний стеатогепатит (NASH).
31. Спосіб поліпшення метаболізму глюкози у суб'єкта, що включає введення суб'єкту в ефективній кількості пептиду за будь-яким з пп. 1-12.
32. Спосіб за п. 31, де суб'єкт має гіперглікемічний стан.
33. Спосіб за п. 32, де гіперглікемічний стан включає діабет.
- 50 34. Спосіб за п. 33, де діабет є інсулінозалежним (I типу) діабетом, діабетом II типу, гестаційним діабетом або переддіабетом.
35. Спосіб за п. 31, де діабет має резистентність до інсуліну.
36. Спосіб за п. 31, де суб'єкт має гіперінсулінемію.
37. Спосіб за п. 31, де суб'єкт має непереносимість глюкози.
- 55 38. Спосіб за п. 31, де суб'єкт має метаболічний синдром.
39. Спосіб за п. 31, де суб'єкт має ожиріння.
40. Спосіб за п. 31, де суб'єкт має NAPLD.
41. Спосіб зап. 31, де суб'єкт має NASH.
42. Спосіб лікування гіперглікемічного стану у суб'єкта, що включає введення суб'єкту  
60 ефективної кількості пептиду за будь-яким з пп. 1-12.

43. Спосіб за п. 42, де гіперглікемічний стан включає діабет.
44. Спосіб за п. 43, де діабет є інсулінозалежним (I типу) діабетом, діабетом II типу, гестаційним діабетом або переддіабетом.
45. Спосіб лікування резистентності до інсуліну у суб'єкта, що включає введення суб'єкту ефективної кількості пептиду за будь-яким з пп. 1-12.
- 5 46. Спосіб лікування гіперінсулінемії у суб'єкта, що включає введення суб'єкту ефективної кількості пептиду за будь-яким з пп. 1-12.
47. Спосіб лікування непереносимості глюкози у суб'єкта, що включає введення суб'єкту ефективної кількості пептиду за будь-яким з пп. 1-12.
- 10 48. Спосіб лікування метаболічного синдрому у суб'єкта, що включає введення суб'єкту ефективної кількості пептиду за будь-яким з пп. 1-12.
49. Спосіб лікування ожиріння у суб'єкта, що включає введення суб'єкту ефективної кількості пептиду за будь-яким з пп. 1-12.
- 15 50. Спосіб лікування NAFLD у суб'єкта, що включає введення суб'єкту ефективної кількості пептиду за будь-яким з пп. 1-12.
51. Спосіб лікування NASH, у суб'єкта, що включає введення суб'єкту ефективної кількості пептиду за будь-яким з пп. 1-12.

**FGF19**

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEI  
 KAVALLRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKH  
 RLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDP  
 FGLVTGLEAVRSPSEK

**FGF21**

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALK  
 PGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLP  
 GNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYA  
 S

**M5**

HPIPDSSPLLQFGGQVRRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVA  
 LRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKHRLPVS  
 LSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVT  
 GLEAVRSPSEK

**M71**

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALK  
 PGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHSLPLHLP  
 GNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYA  
 S

**M72**

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALK  
 PGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLP  
 GNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYA  
 S

**M73**

HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALK  
 PGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLHLP  
 GNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVQDELQGVGG  
 EGCHMHPENCKTLLTDIDRTHTEKPVWDGITGE

**M1**

RPLAFSDASPHVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEI  
 KAVALLRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIIIIRPDGYNVYRSEKH  
 RLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDP  
 FGLVTGLEAVRSPSEK

Fig. 1

**M2**

RPLAFSDSSPLVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV  
 KAVARTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKH  
 RLPSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDP  
 FGLVTGLEAVRSPSEK

**M69**

RDSSPLVIHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVA  
 LRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVS  
 LSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVT  
 GLEAVRSPSEK

**M3**

RPLAFSDAGPHVHYGWGDPRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV  
 KAVARTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLYSEEDCAFEIEILEDGYNVYRSEKHRLPVS  
 LPSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPF  
 GLVTGLEAVRSPSEK

**M48**

RDSSPLLQFGGQVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVART  
 VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLS  
 AKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGL  
 EAVRSPSEK

**M49**

RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKA  
 VALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLP  
 VSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGL  
 VTGLEAVRSPSEK

**M50**

RHPIPDSSPLLQFGDQVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV  
 ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLYSEEDCAFEIEILEDGYNVYRSEKHRLPV  
 SLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLV  
 TGLEAVRSPSEK

**M51**

RHPIPDSSPLLQFGGNVRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV  
 ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPV  
 SLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLV  
 TGLEAVRSPSEK

**M52**

RDSSPLLQWGDPIRLRLHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVART  
 VAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLS  
 AKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGL  
 EAVRSPSEK

Фиг. 1 (продовження)






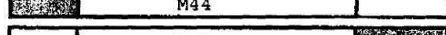
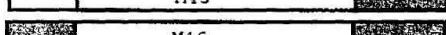

**M53**

MDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV  
 ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSS  
 AKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGL  
 EAVRSPSFKEK

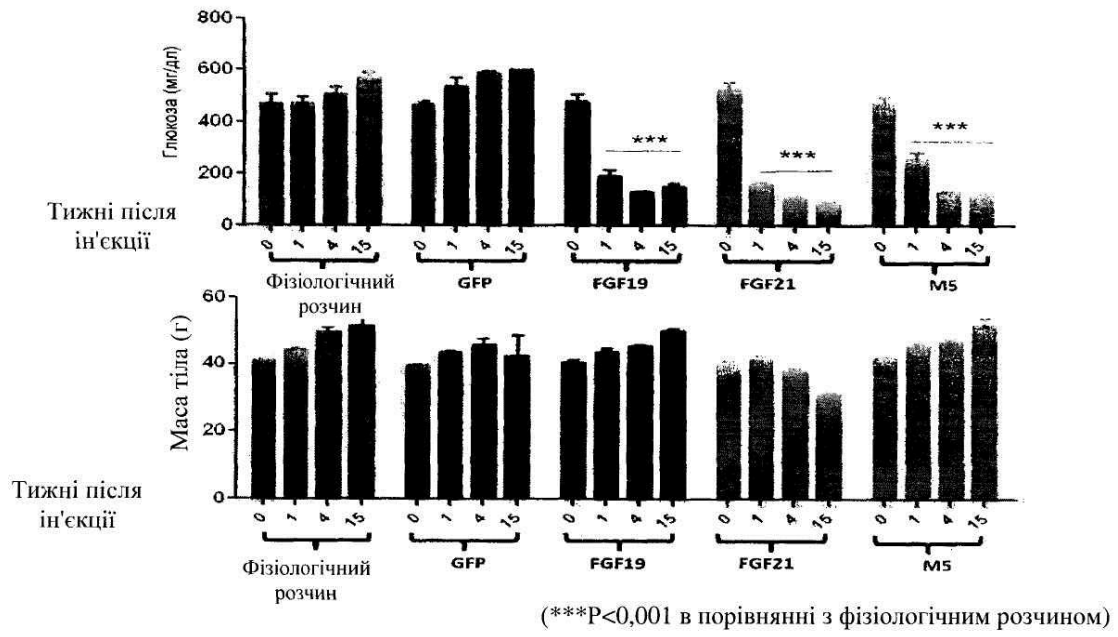
**M70**

MRDSSPLVIHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAV  
 ALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEIEIRPDGYNVYRSEKHRLPV  
 SLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLV  
 TGLEAVRSPSFKEK

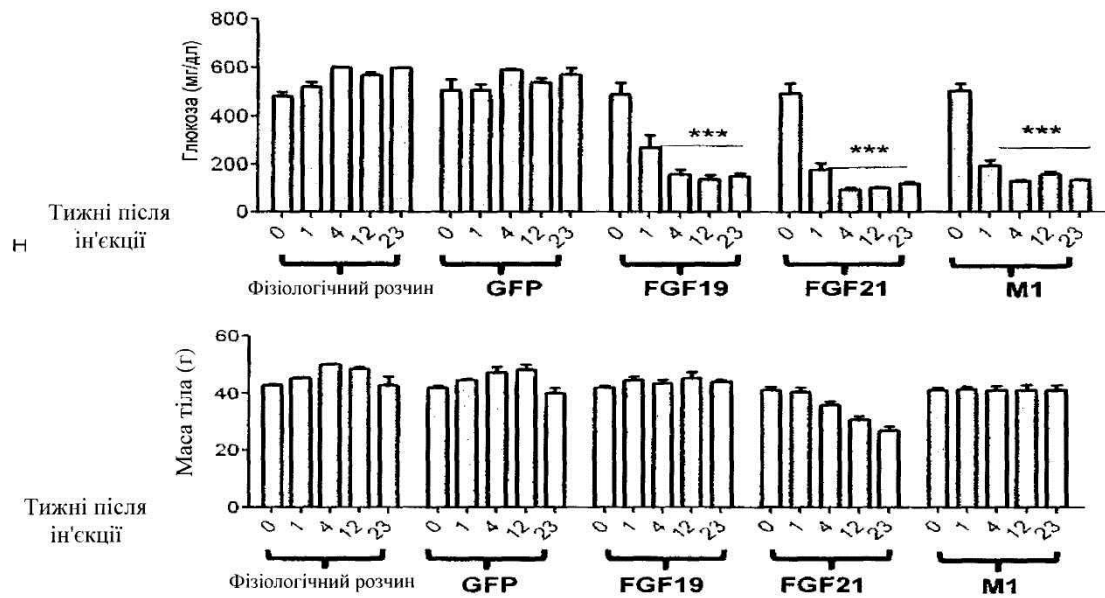
Фіг. 1 (продовження)

<b>FGF21</b>	(положення амінокислоти)	<b>FGF19</b>	Зниження рівня глюкоза	Підвищення рівня ліпідів
1-181		-	+	-
-		1-194	+	+
1-16		21-194	+	-
147-181		1-147	+/-	+
1-16 & 147-181		21-147	-	-
17-181		1-20	+	+
1-146		148-194	+	-
17-146		1-20 & 148-194	+/-	-

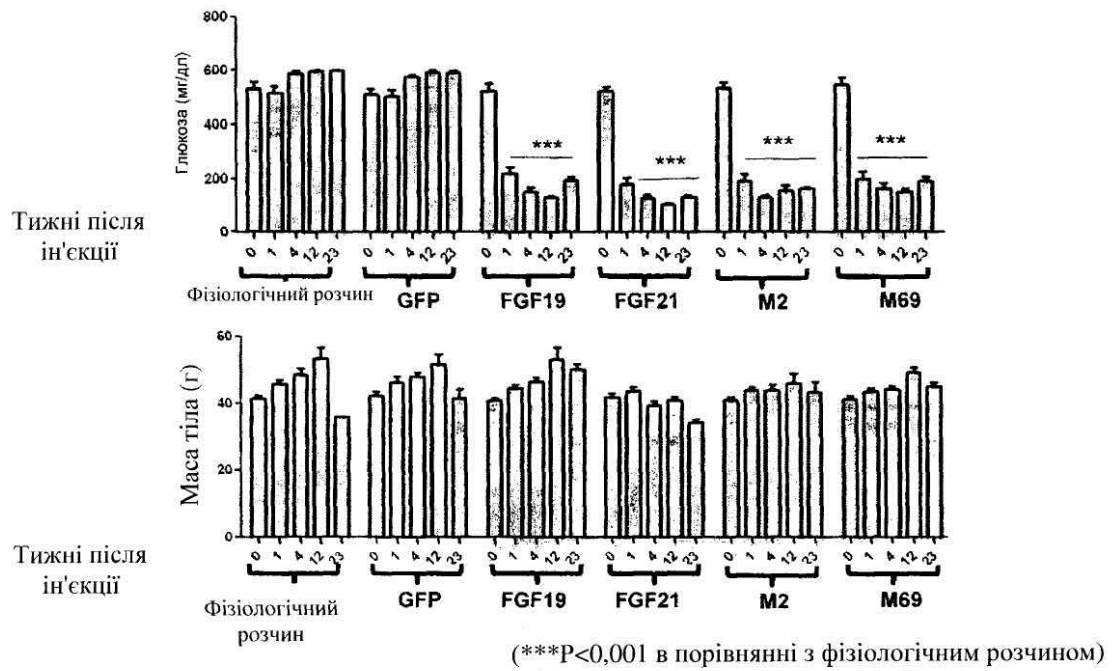
Фіг. 2



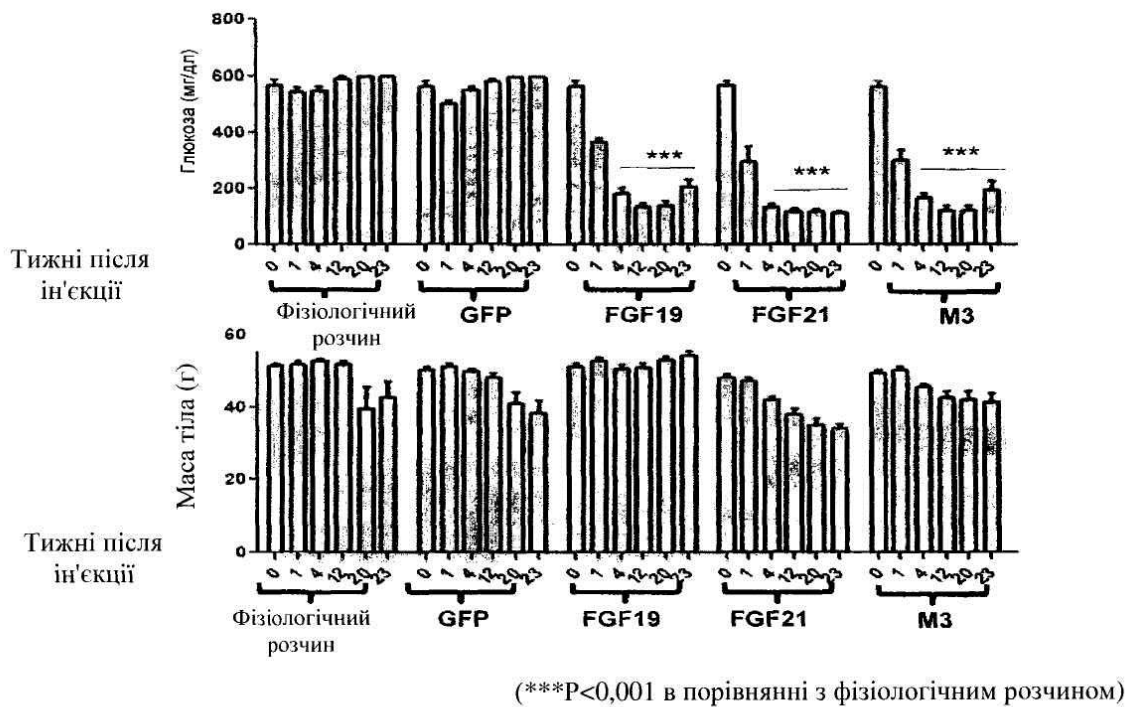
Фіг. 3А



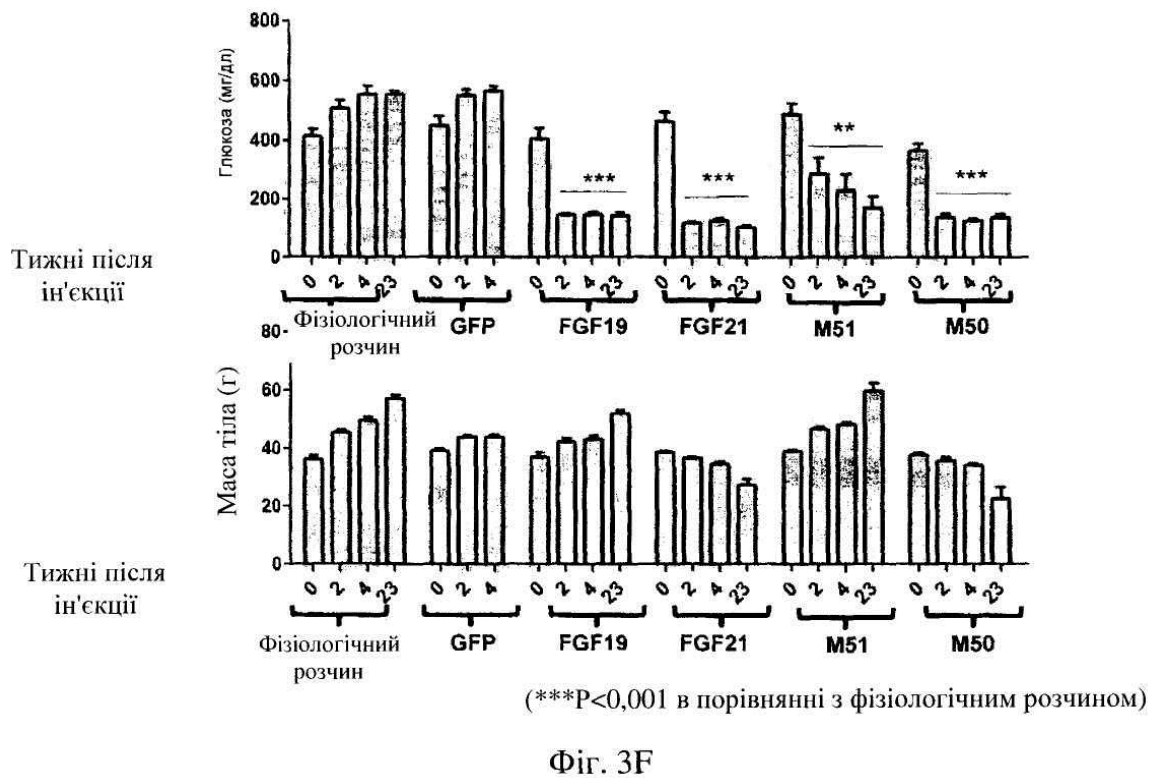
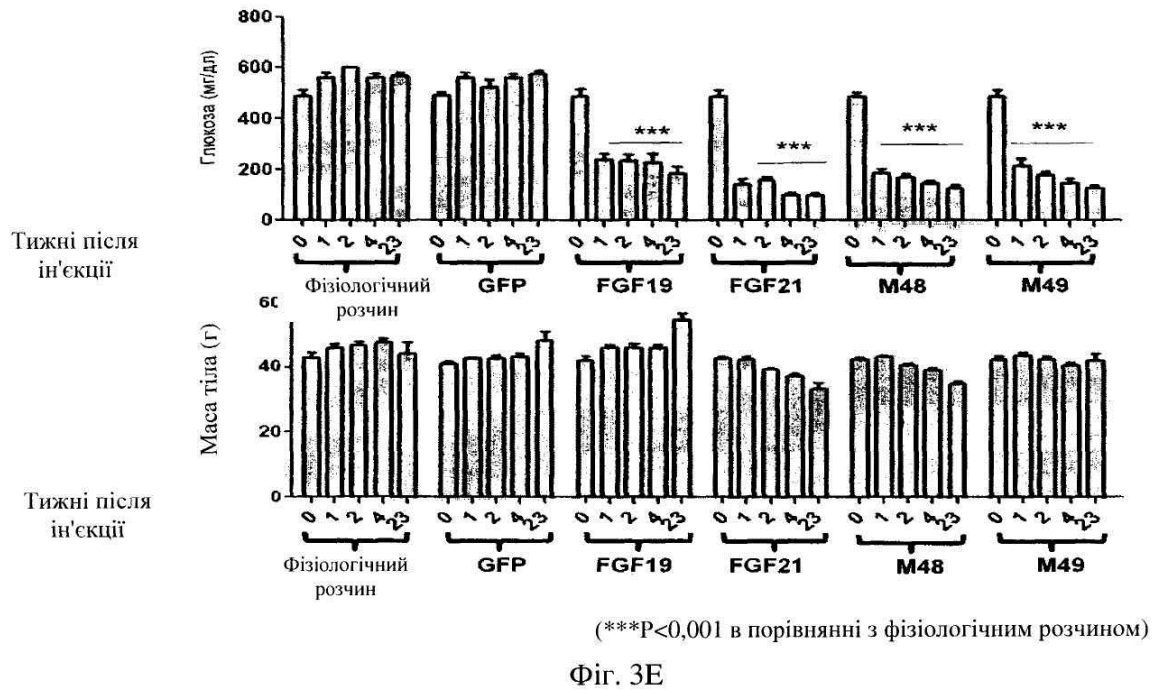
Фіг. 3В



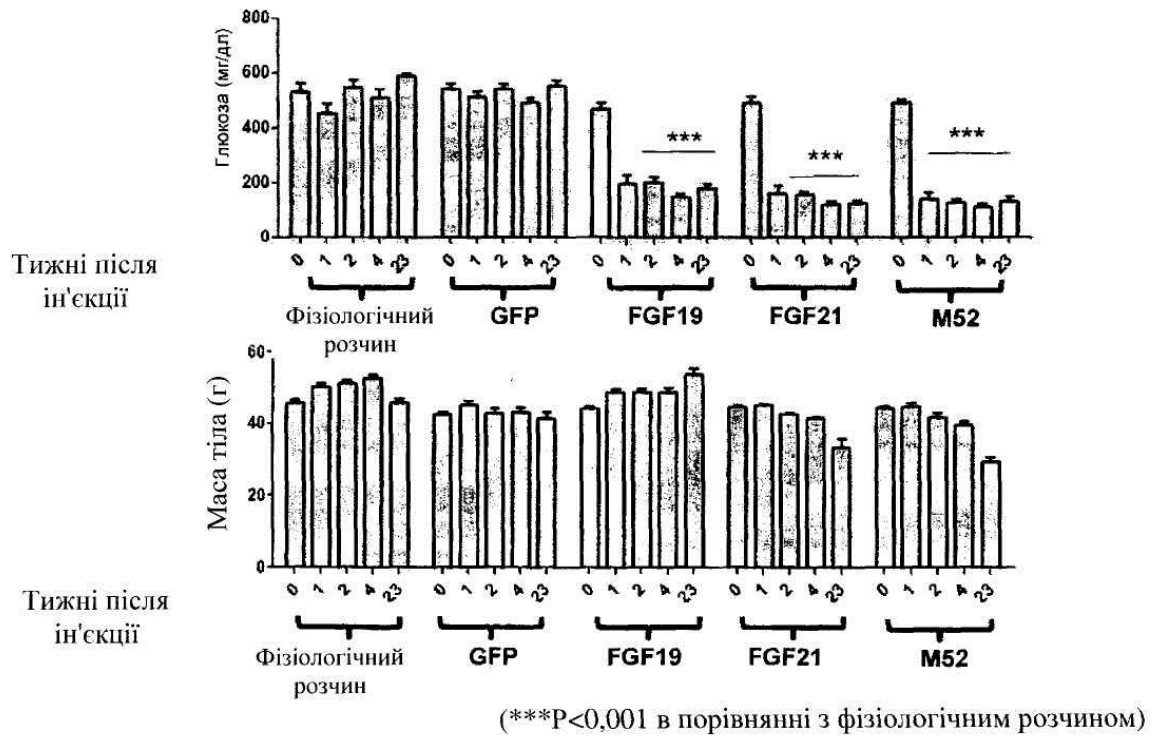
Фіг. 3C



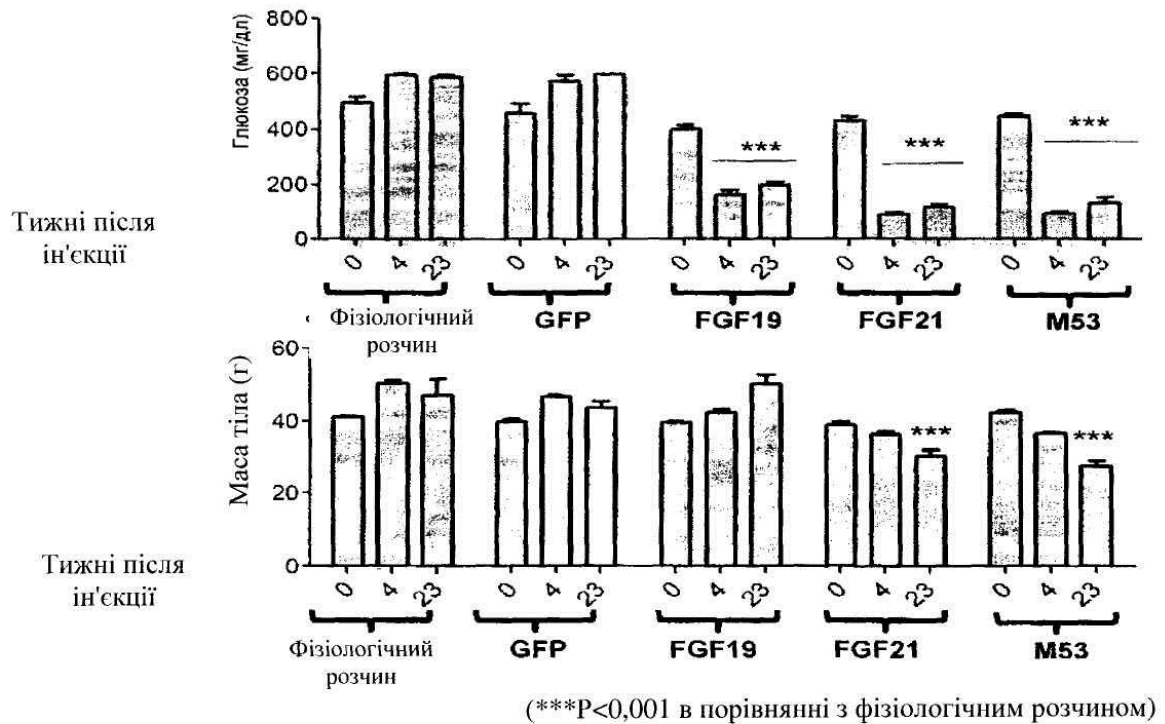
Фіг. 3D



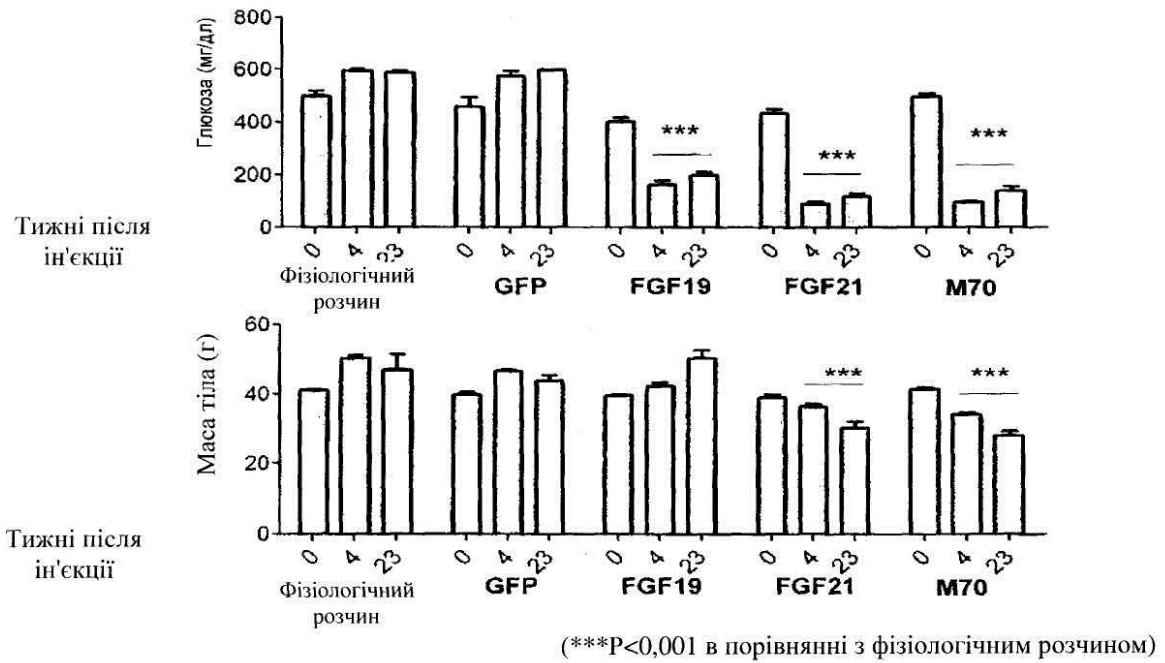




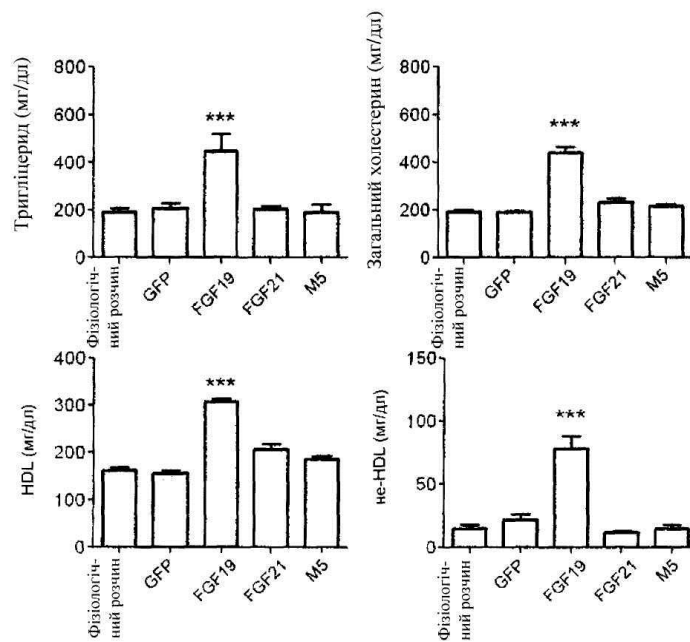
Фіг. 3Г



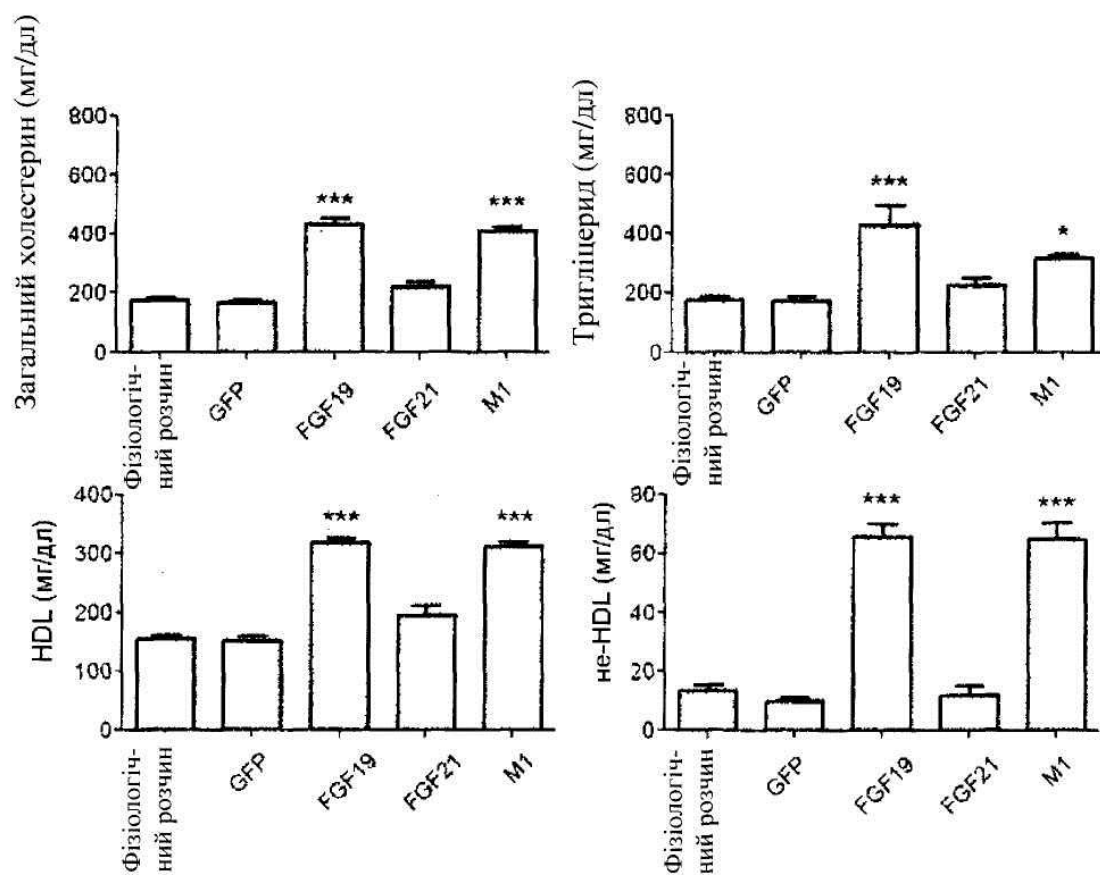
Фіг. 3Н



Фіг. 3I

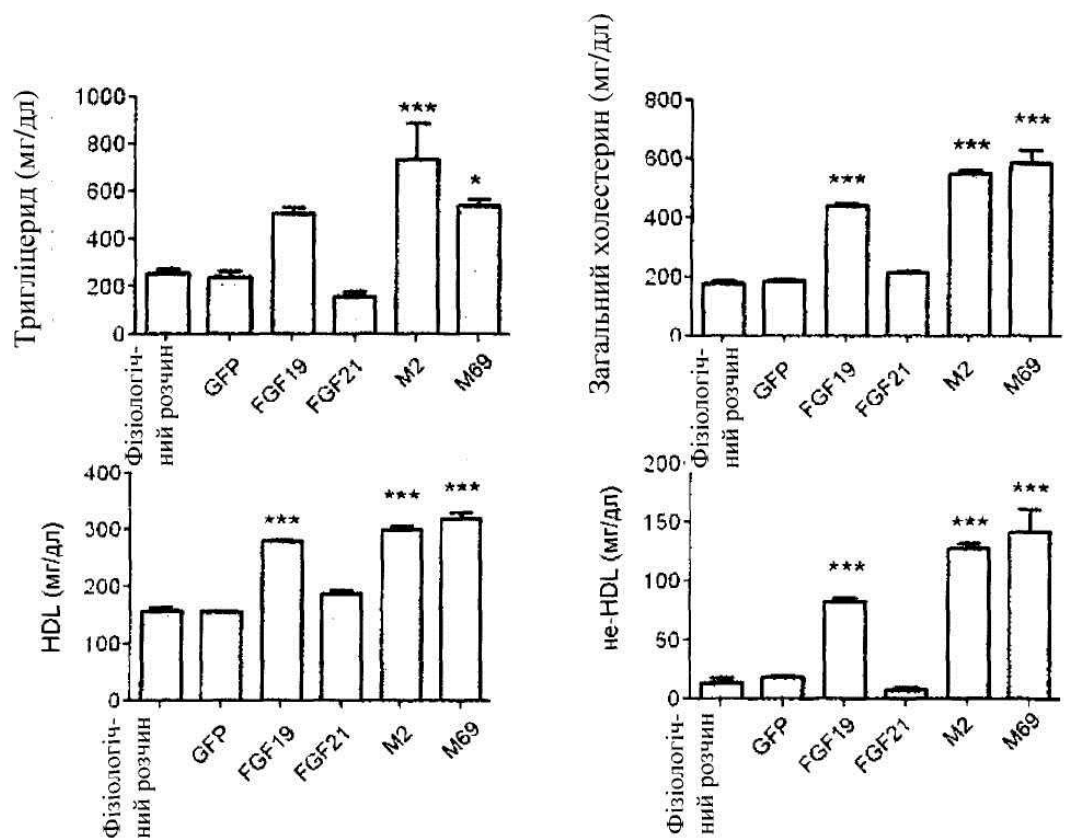


Фіг. 4A



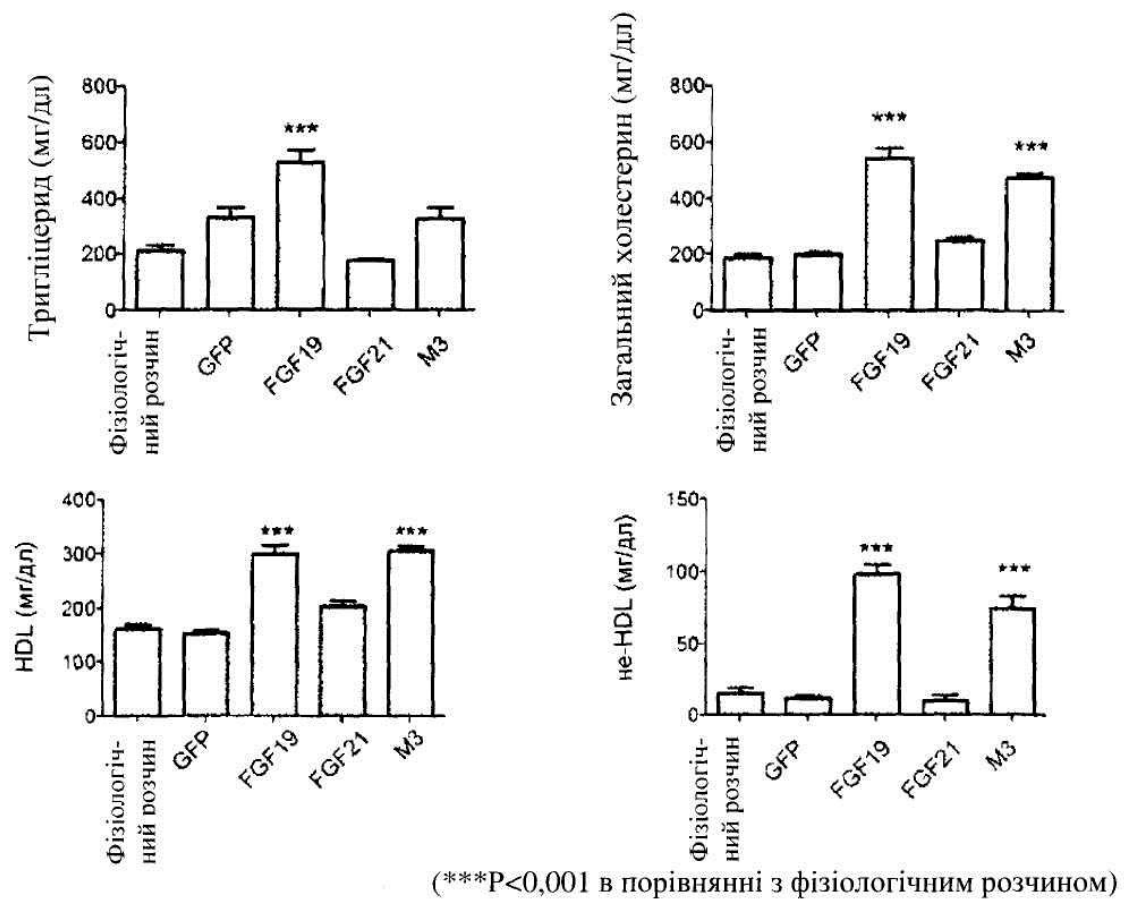
(\*\*\*P<0,001 в порівнянні з фізіологічним розчином)

Фіг. 4В

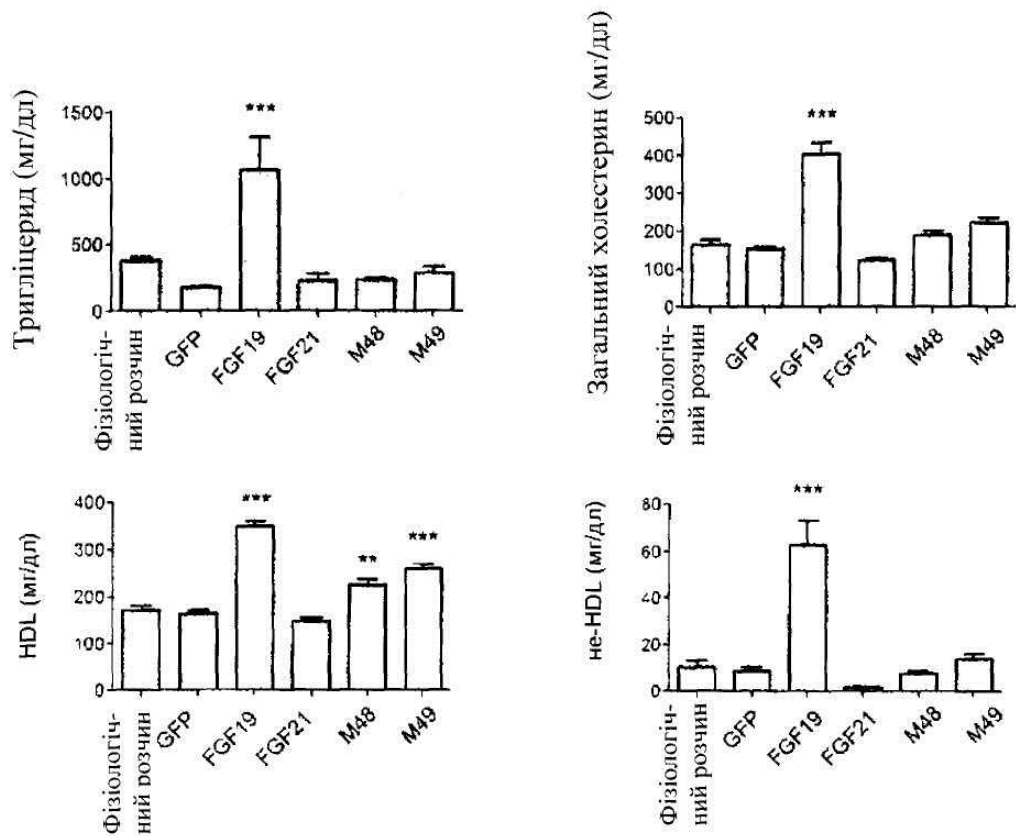


(\*\*\*P<0,001 в порівнянні з фізіологічним розчином)

Фіг. 4С

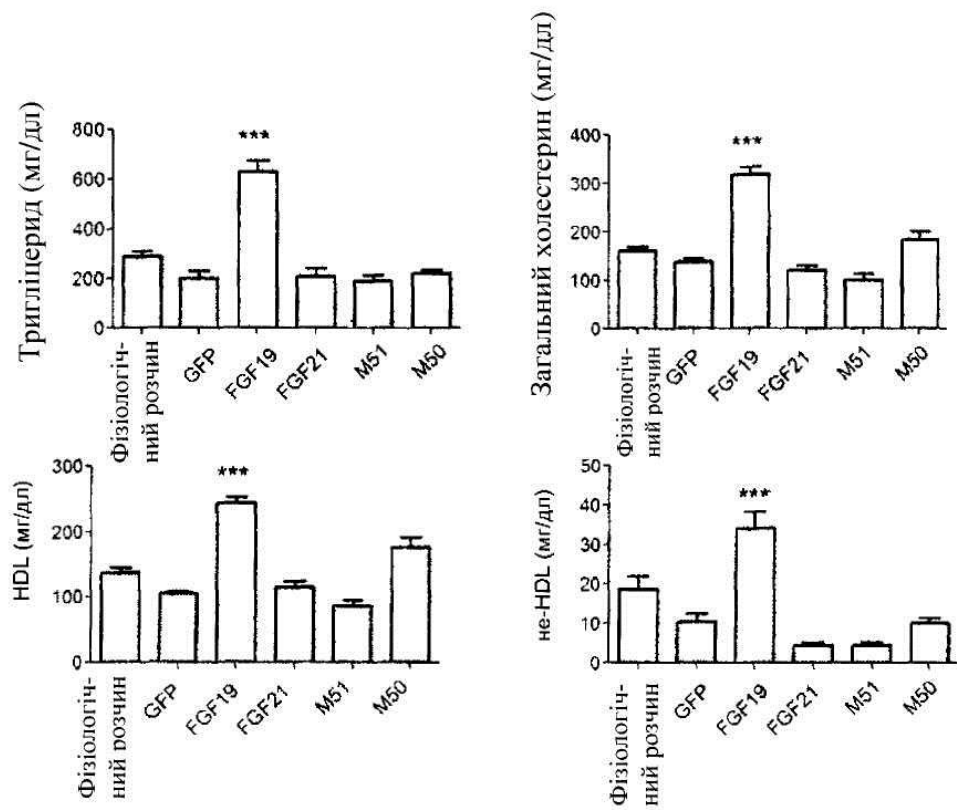


Фіг. 4D



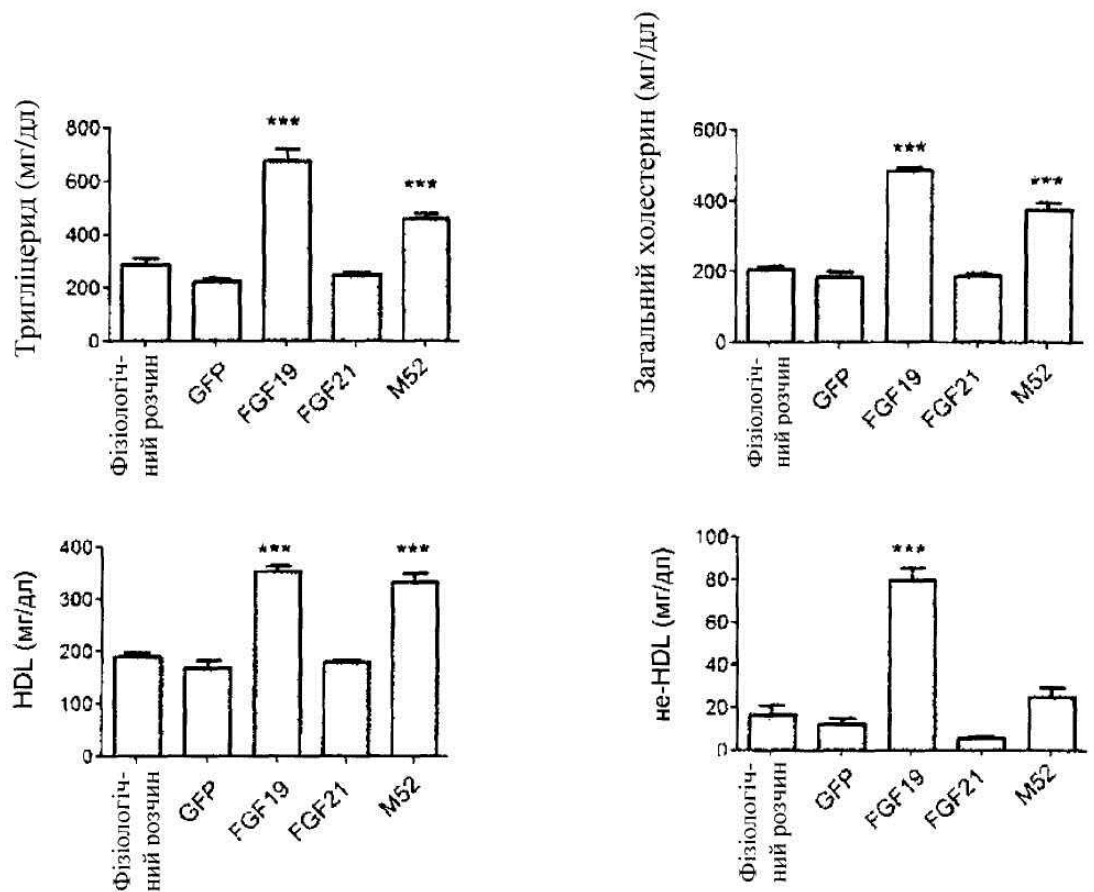
(\*\*\*P<0,001 в порівнянні з фізіологічним розчином)

Фіг. 4Е



(\*\*\*P<0,001 в порівнянні з фізіологічним розчином)

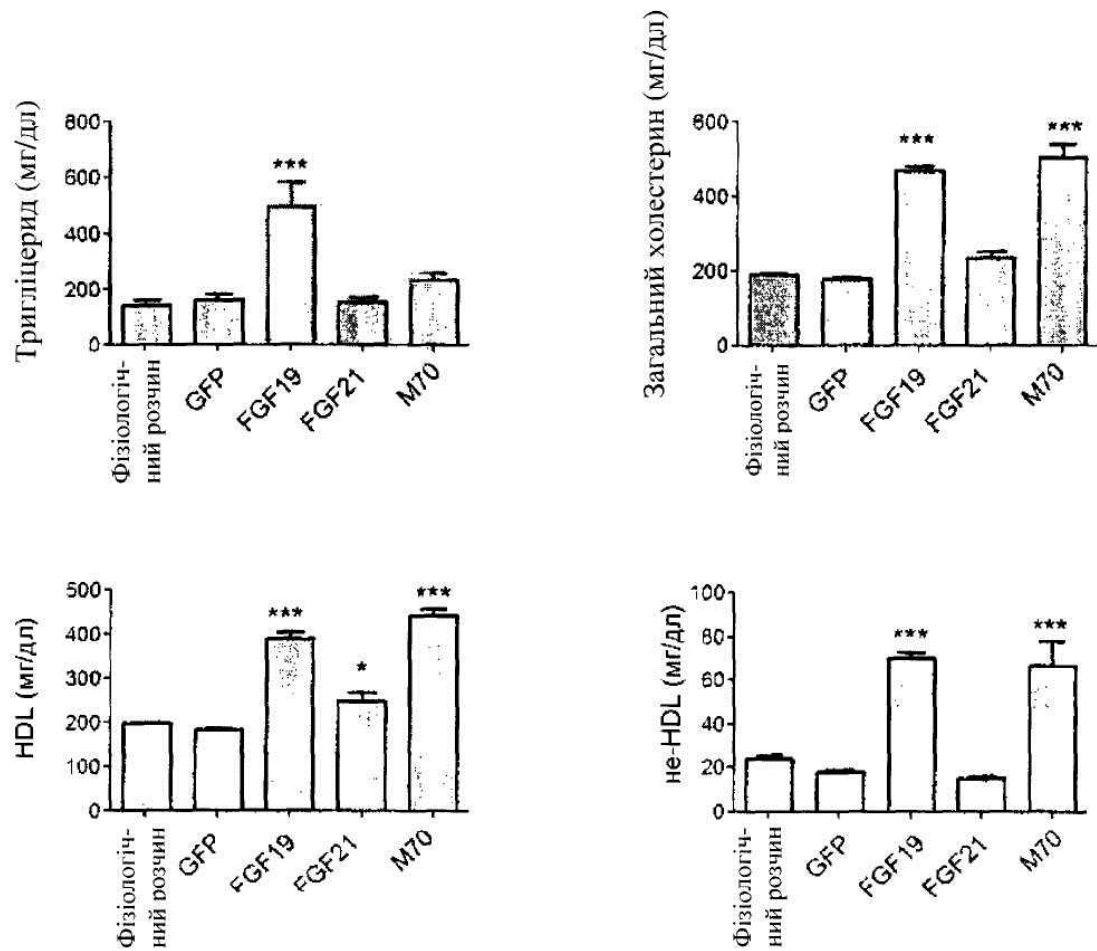
Фіг. 4F



(\*\*\*P<0,001 в порівнянні з фізіологічним розчином)

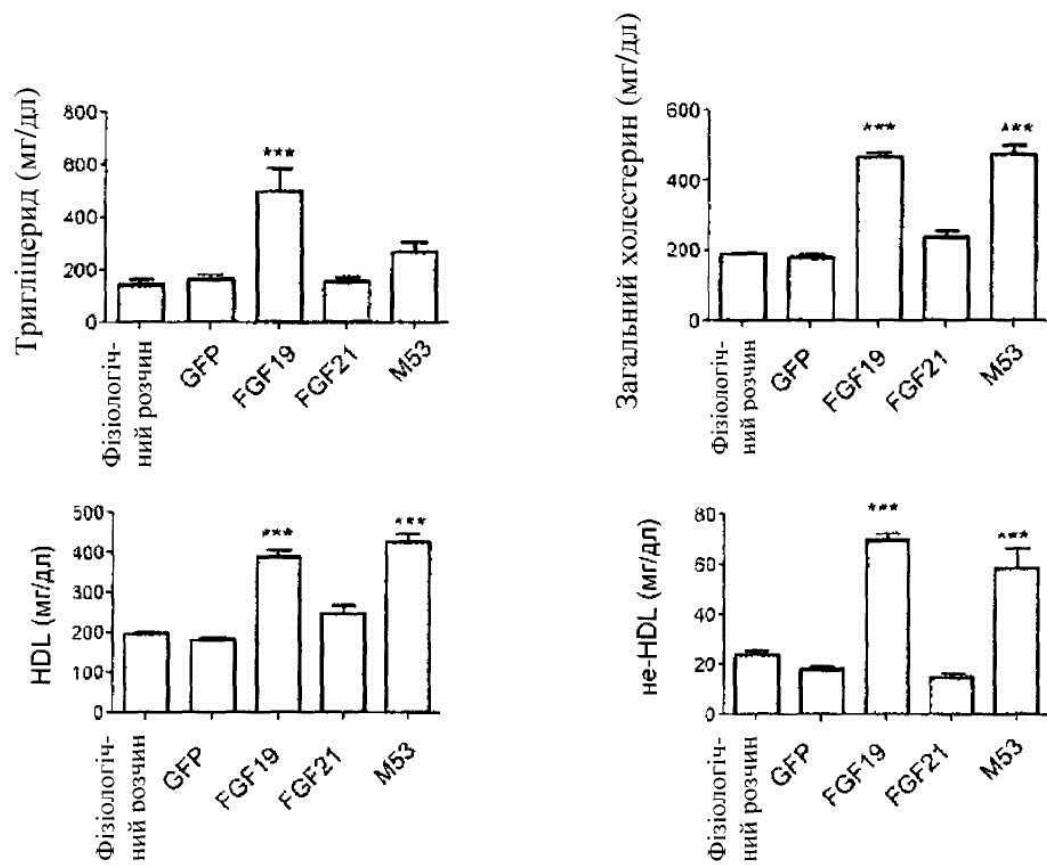
Фіг. 4G





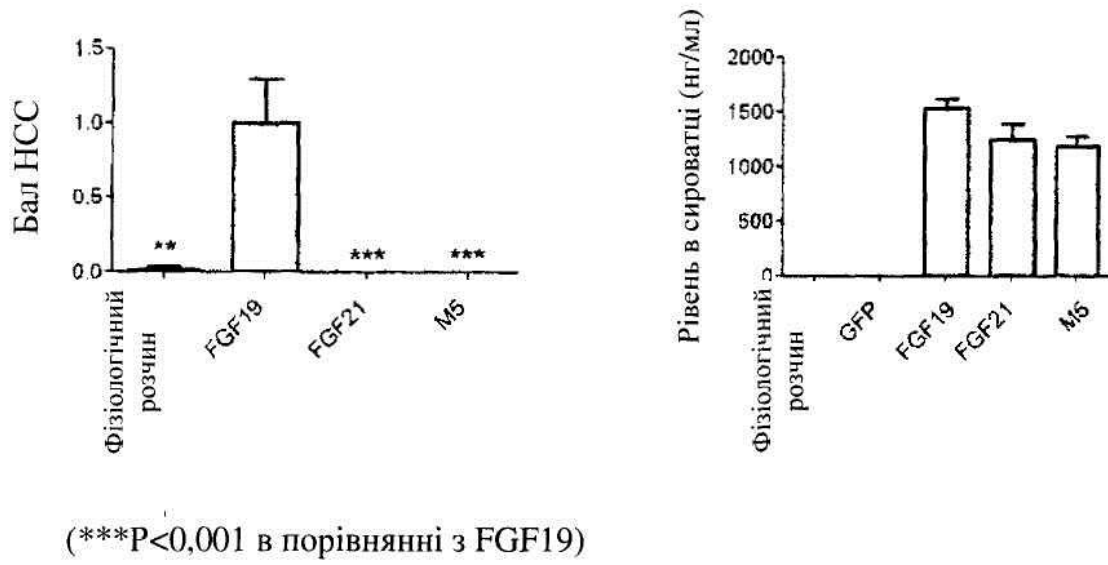
(\*\*\*P<0,001 в порівнянні з фізіологічним розчином)

Фіг. 4H

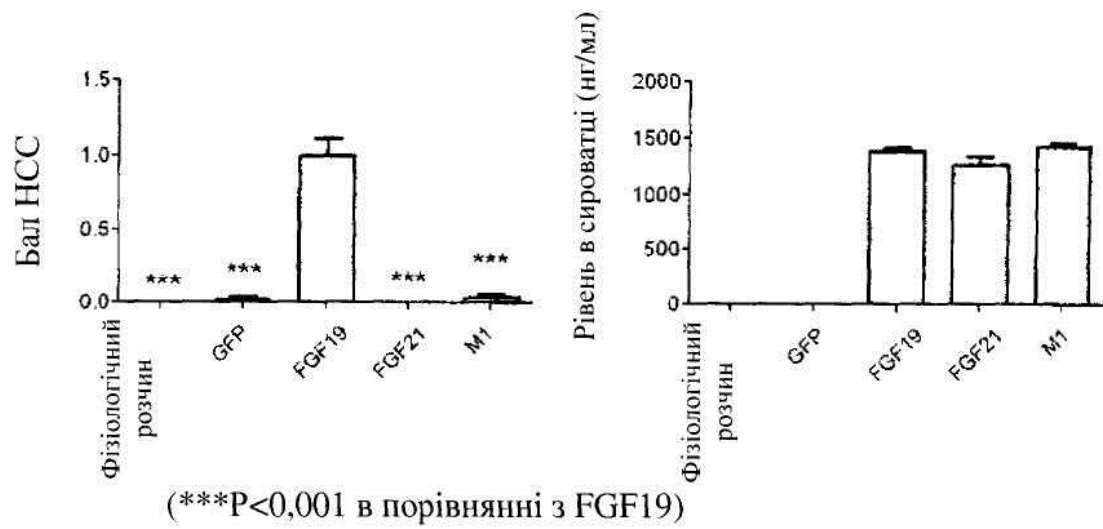


(\*\*\*P<0,001 в порівнянні з фізіологічним розчином)

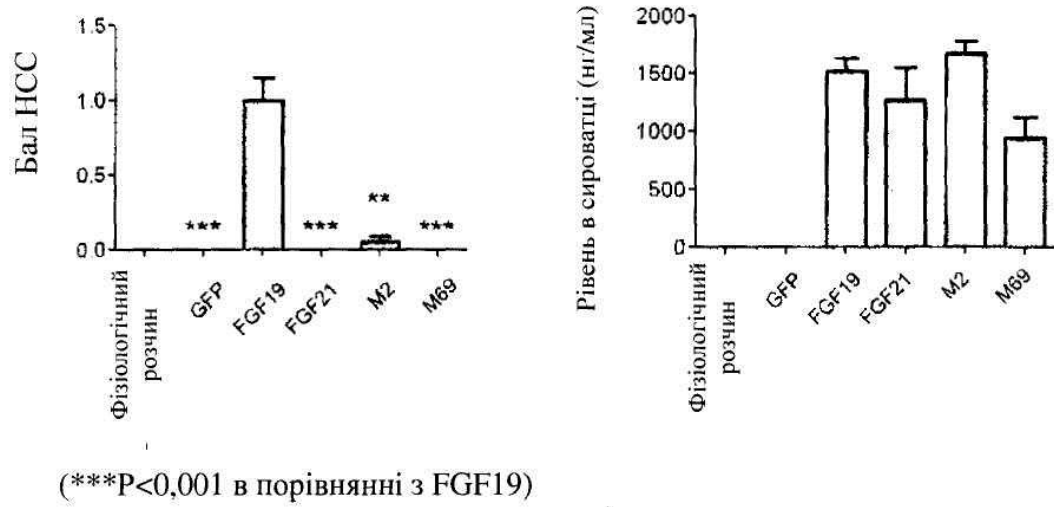
Фіг. 4I



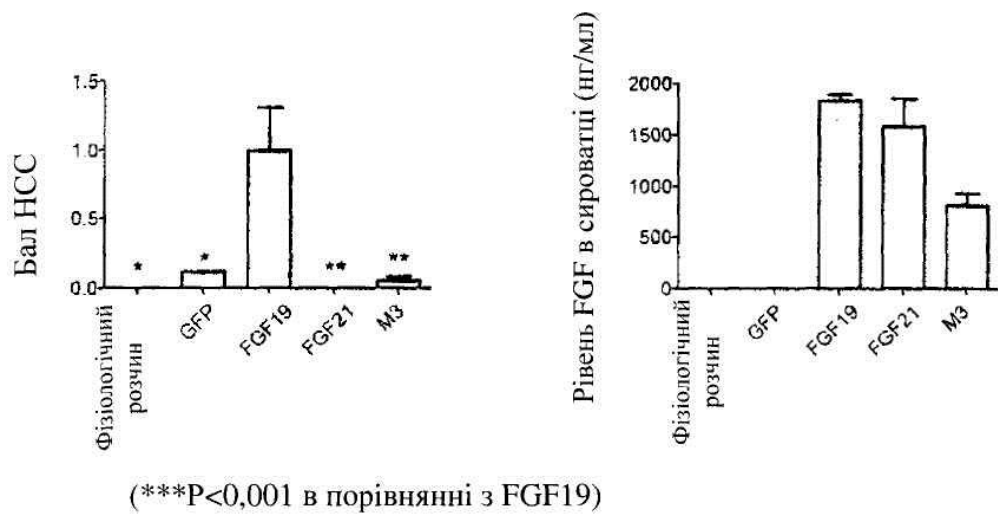
Фіг. 5А



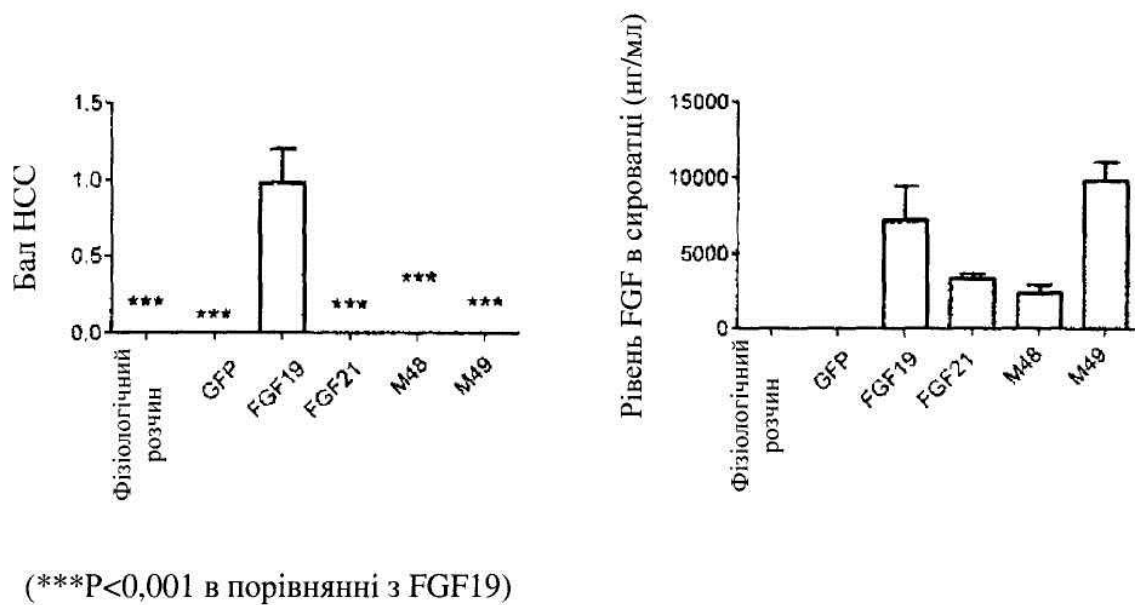
Фіг. 5В



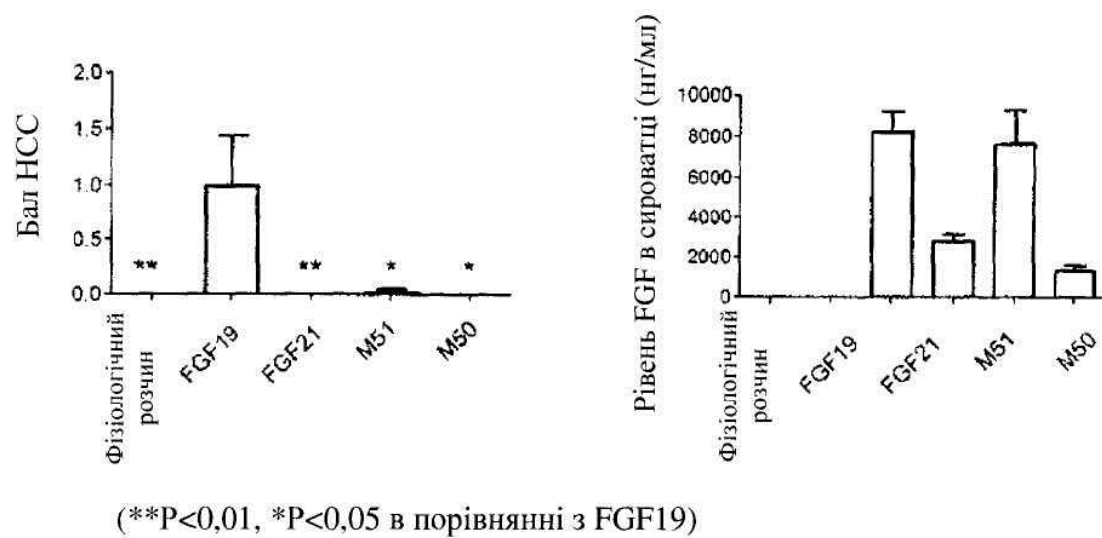
Фіг. 5C



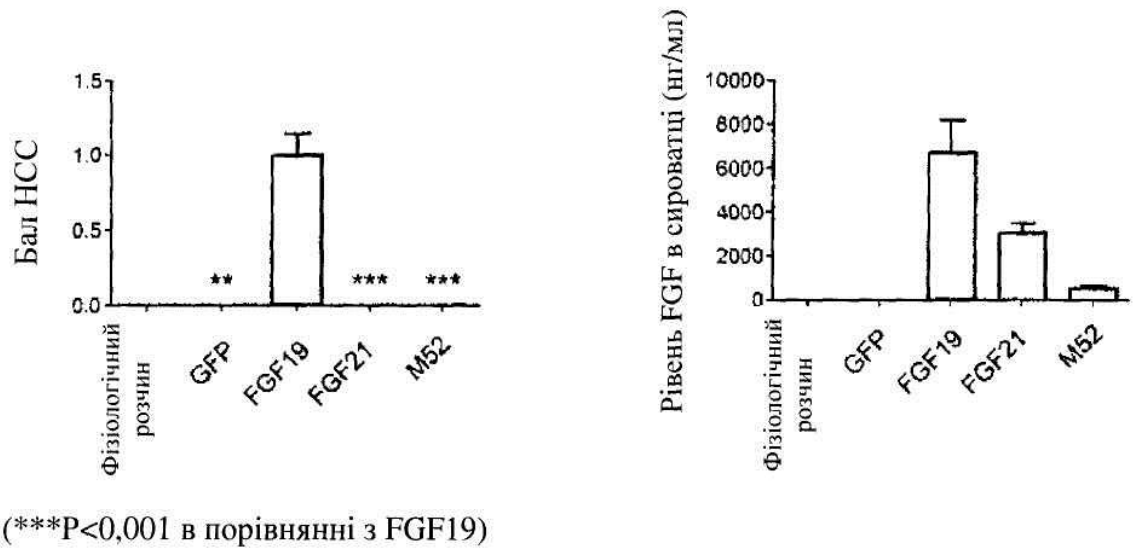
Фіг. 5D



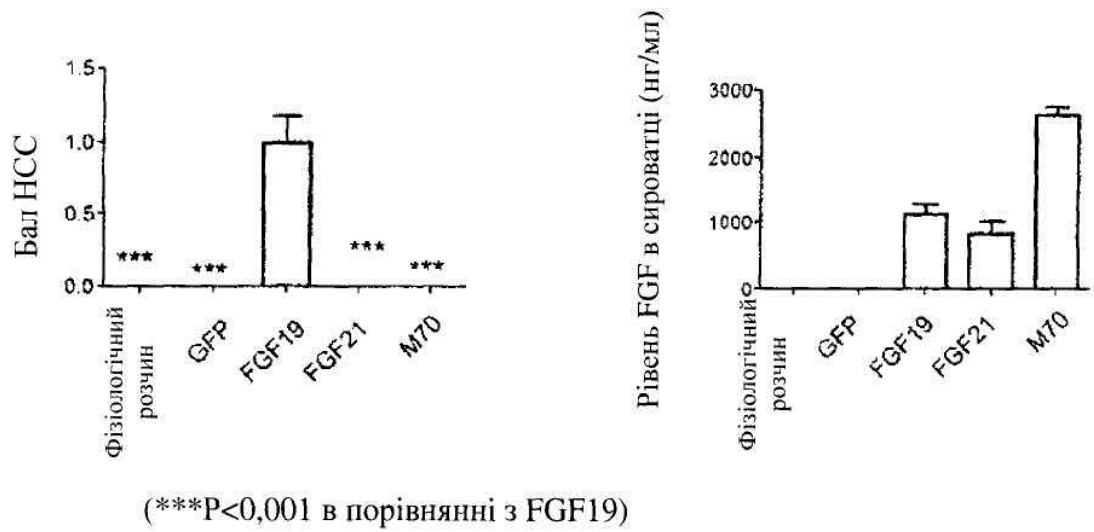
Фіг. 5E



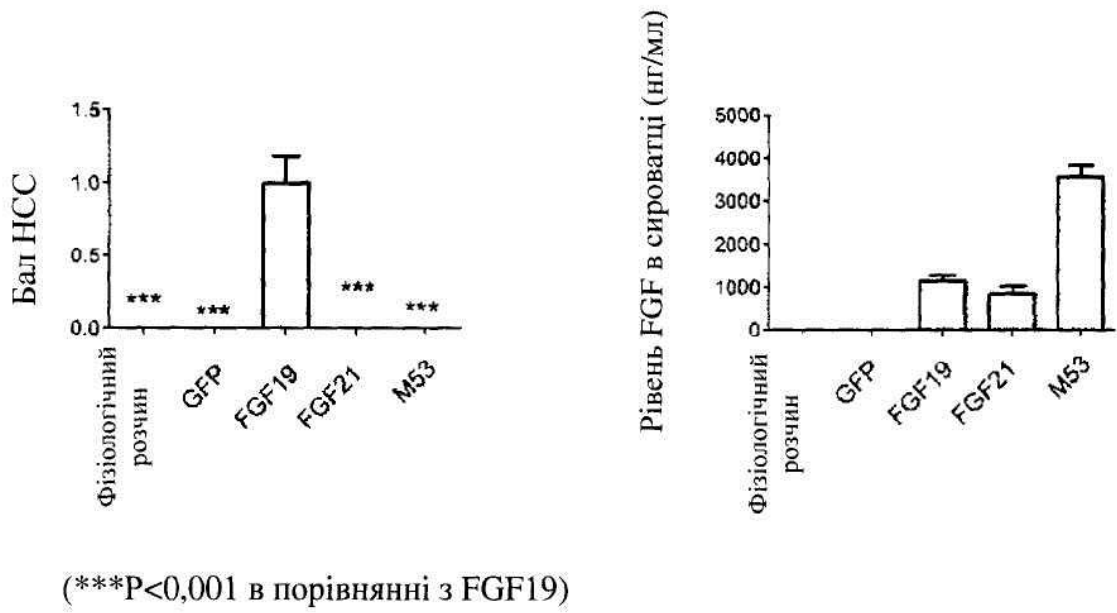
Фіг. 5F



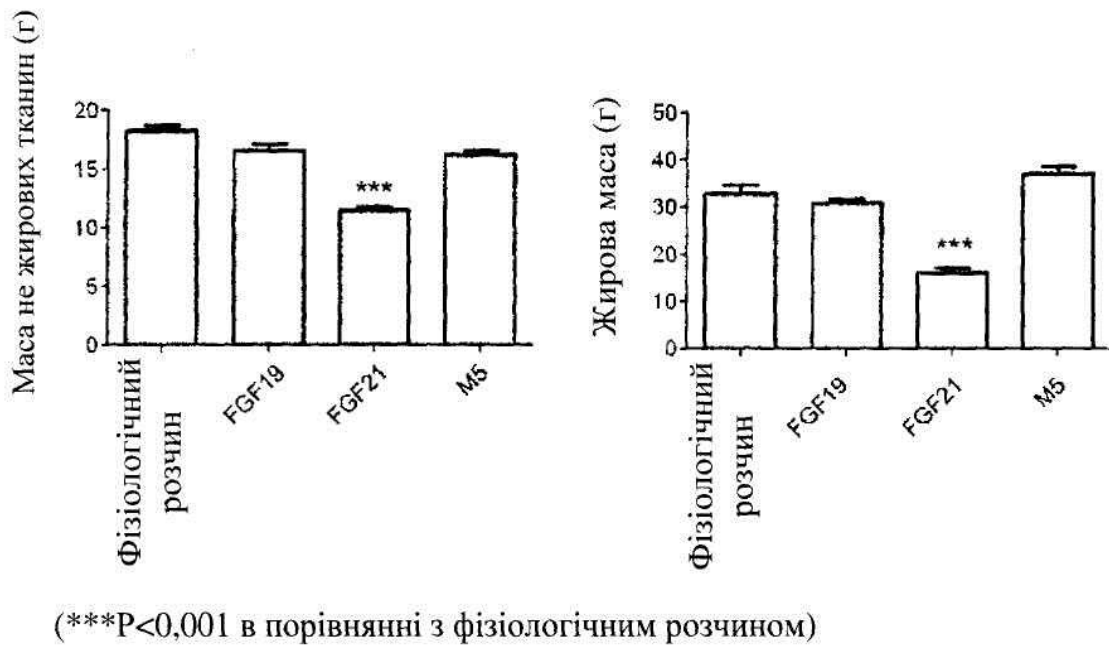
Фіг. 5G



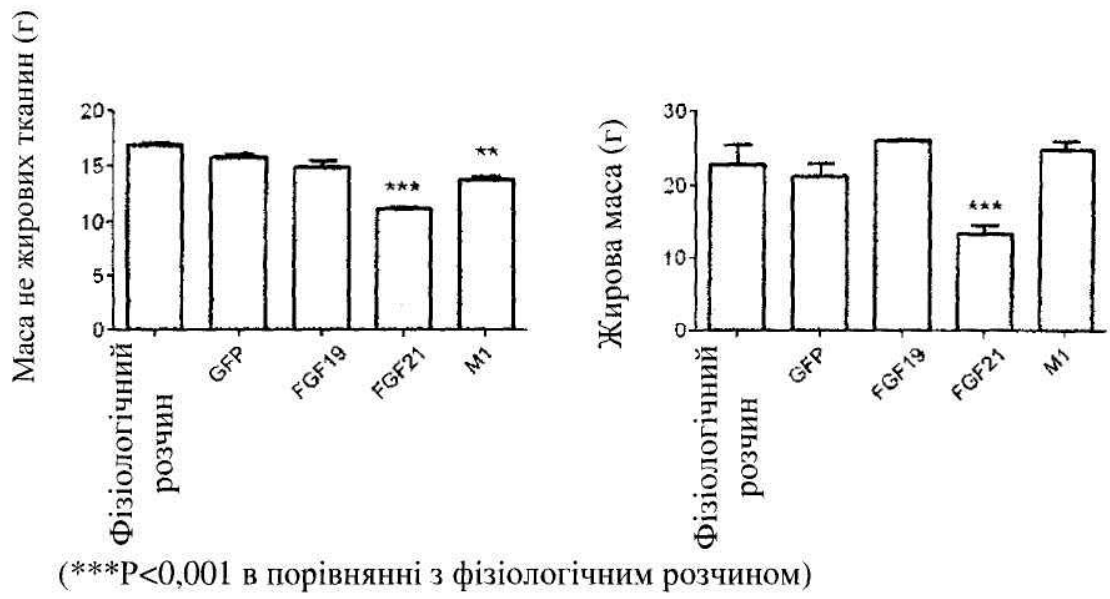
Фіг. 5H



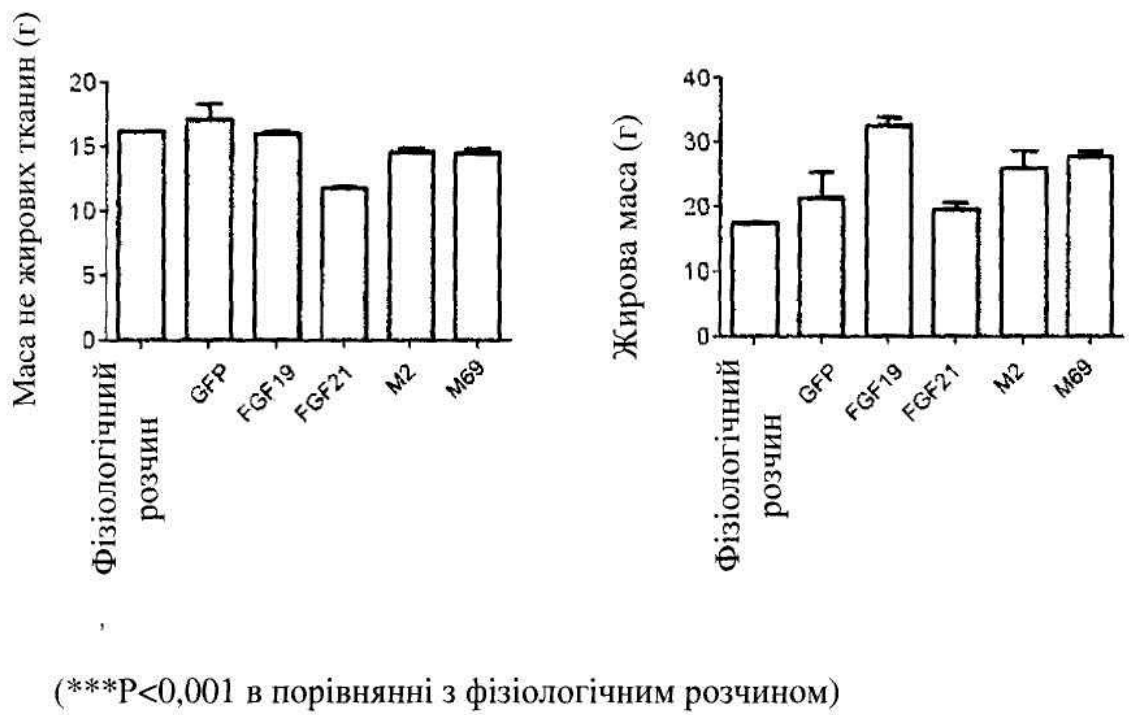
Фіг. 5I



Фіг. 6A

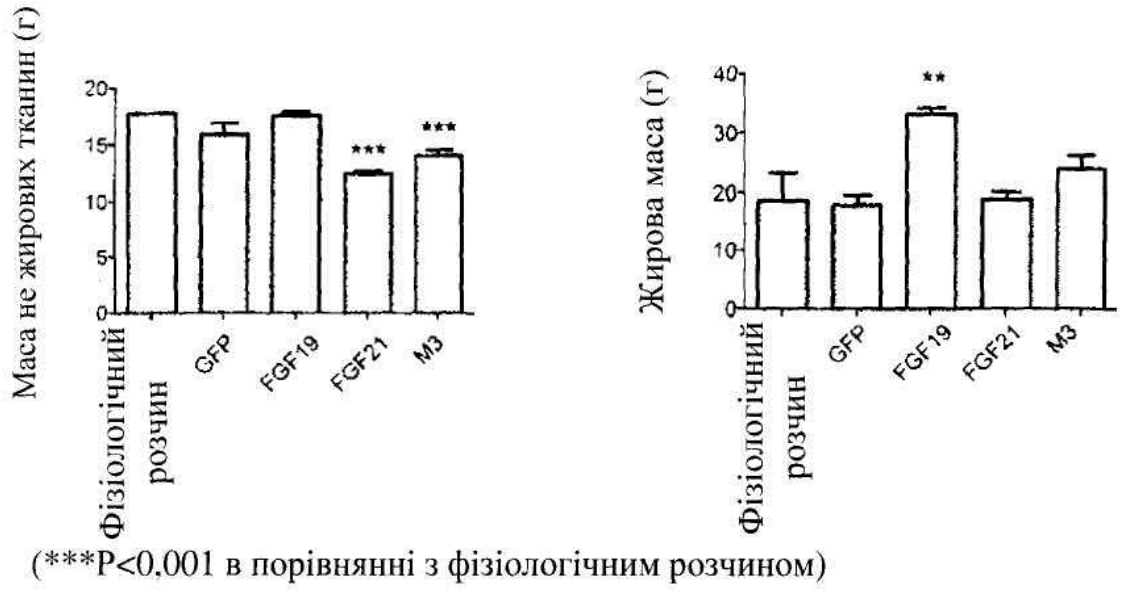


Фіг. 6B

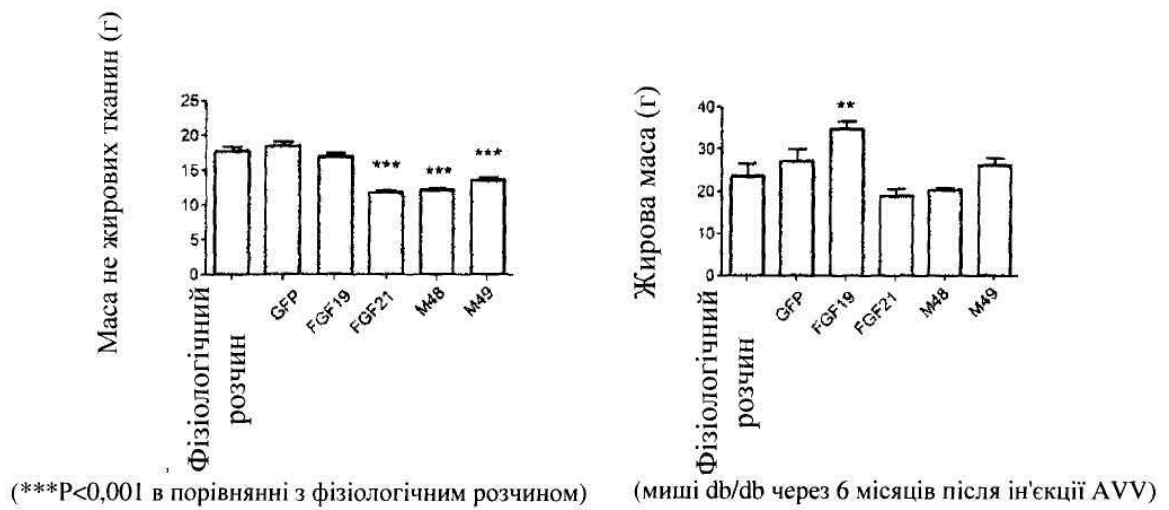


Фіг. 6C

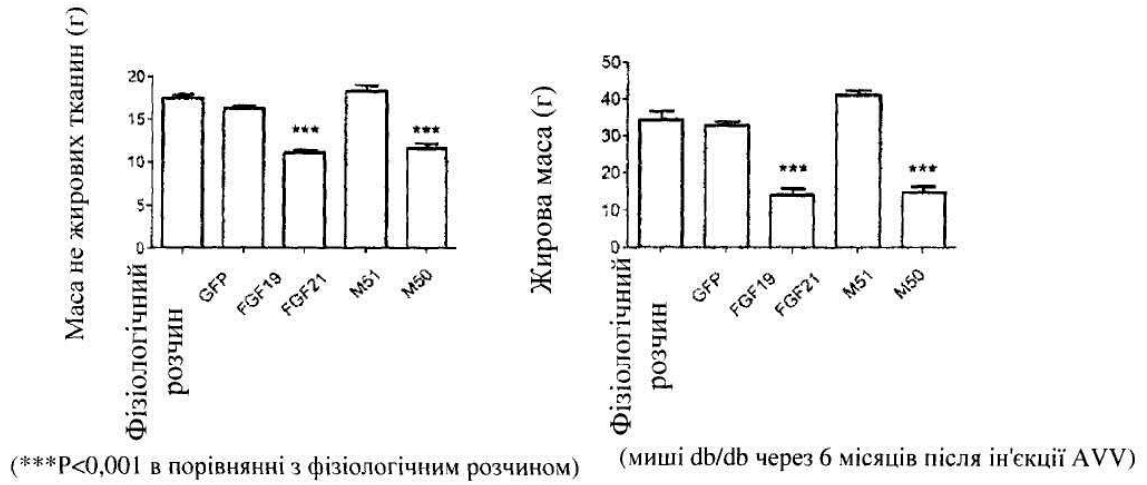




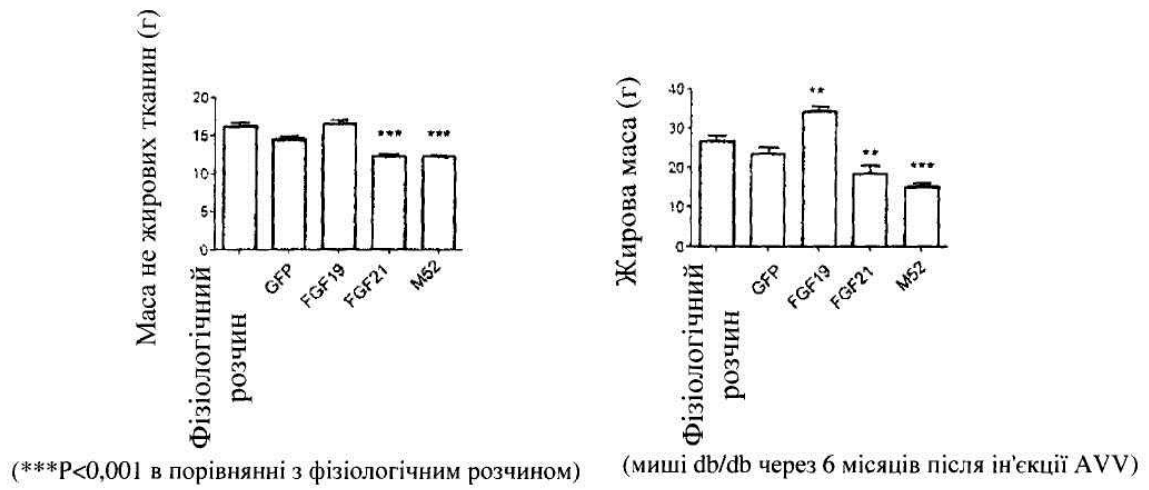
Фіг. 6D



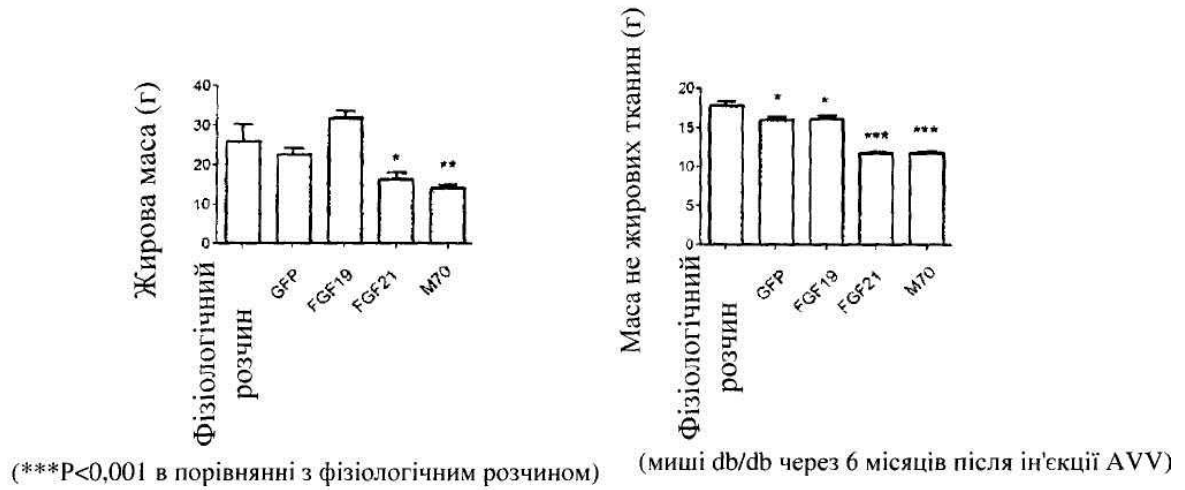
Фіг. 6E



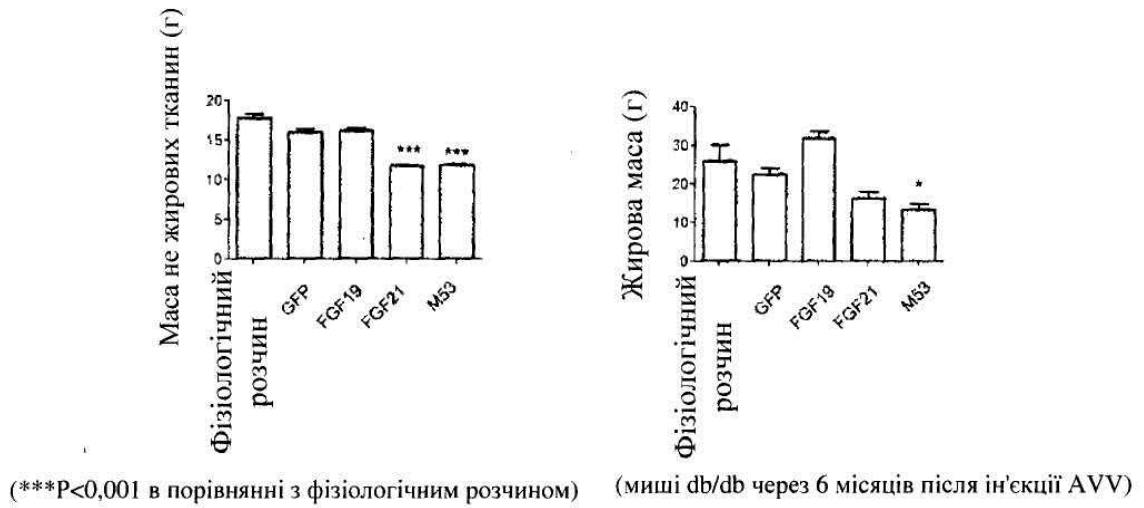
Фіг. 6F



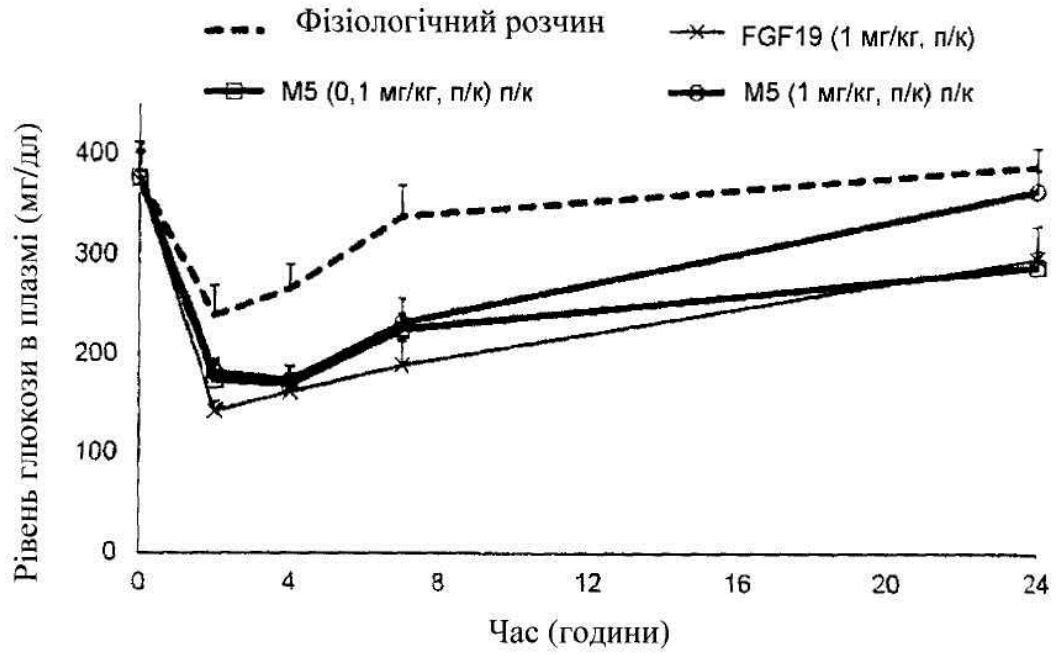
Фіг. 6G



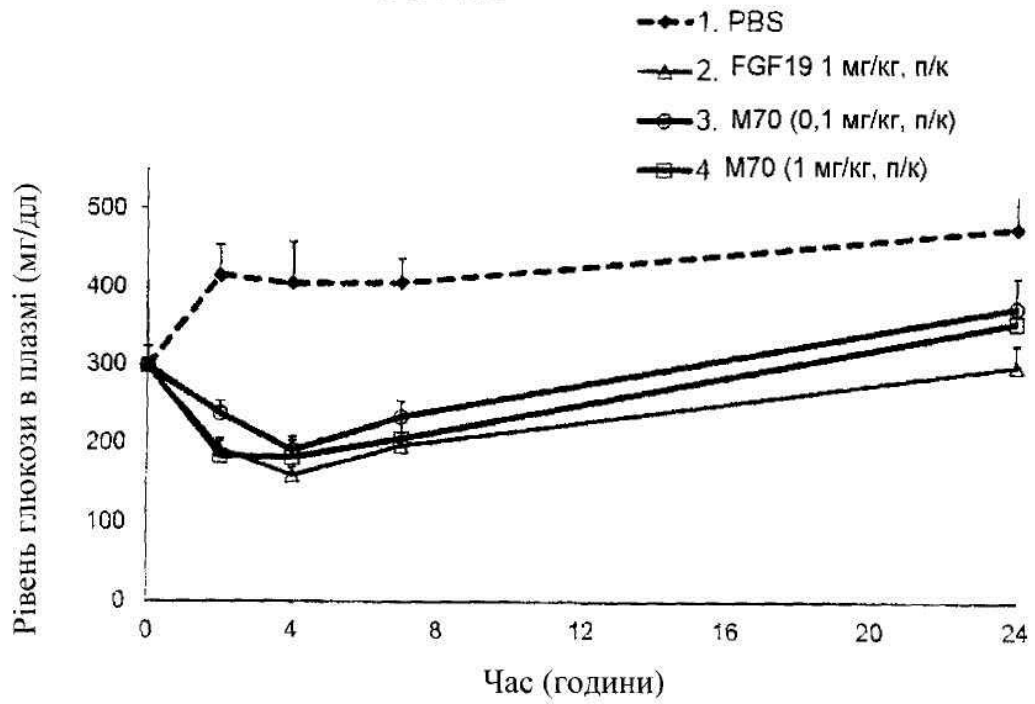
Фіг. 6Н



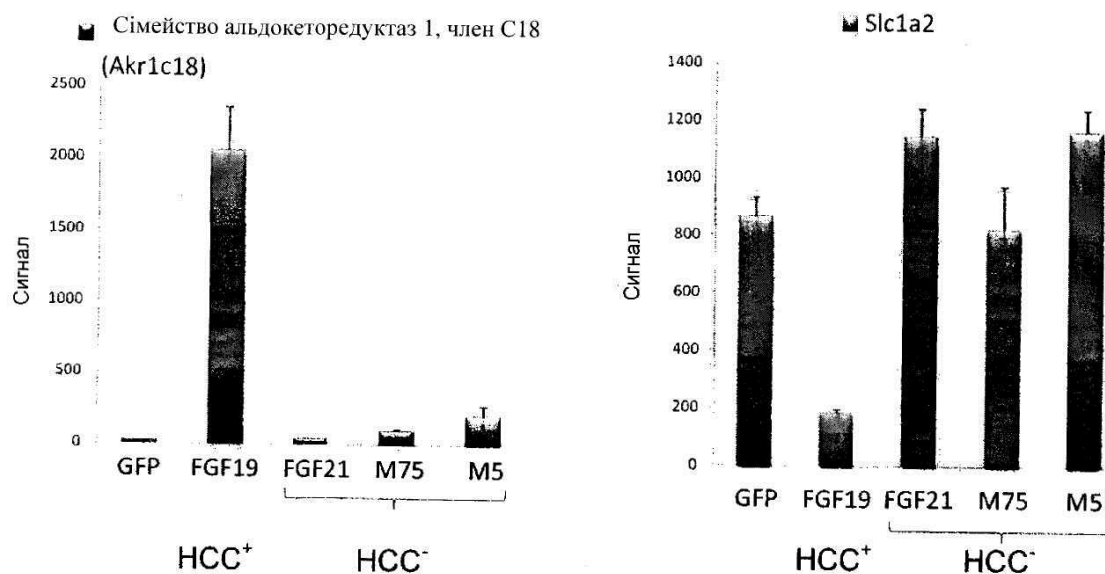
Фіг. 6Н



Фіг. 7А



Фіг. 7В



Фіг. 8

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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