



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121661** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)

C12N 15/09 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00
C07K 16/46 (2006.01)
C12N 1/15 (2006.01)
C12N 1/19 (2006.01)
C12N 1/21 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 03485**
(22) Дата подання заявки: **25.09.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.07.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2014-197315**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **26.09.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **JP**
(41) Публікація відомостей про заявку: **11.09.2017, Бюл.№ 17**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.07.2020, Бюл.№ 13**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/JP2015/077024, 25.09.2015**

(72) Винахідник(и):
**Незу Дзуніті (JP),
Наріта Ацусі (JP),
Ісігуро Такахіро (JP),
Сакурай Міка (JP),
Сіраїва Хіротаке (JP),
Хіроніва Наока (JP),
Іґава Томоюкі (JP),
Каваї Юміко (JP)**
(73) Власник(и):
ЧУГЕЙ СЕЙЯКУ КАБУСІКІ КАЙСЯ,
5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 1158543,
Japan (JP)
(74) Представник:
**Войтенко Олександр Петрович, реєстр.
№23**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
EP 2647707 A1, 09.10.2013
EP 1605058 A1, 14.12.2005
CN 103833852 A, 04.06.2014
WO 2012073985 A1, 07.06.2012
WO 2014051433 A1, 03.04.2014
JP 2012082201 A, 26.04.2012
MERCHANT A.M. et al. An efficient route to human bispecific IgG. Nature biotechnology, 1998, Vol. 16, no. 7, P. 677 - 681

UA 121661 C2

(54) МУЛЬТИСПЕЦИФІЧНА АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНА МОЛЕКУЛА, ЩО ІНДУКУЄ ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ

(57) Реферат:

Винахід стосується мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули, яка зберігає відмінну клітинну цитотоксичність та високу стійкість та яка включає домен, який містить варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3, та домен, який містить варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин. Оскільки молекули цього винаходу демонструють сильну цитотоксичність проти клітин та

тканин, що експресують гліпікан 3, то це дає можливість отримувати нові фармацевтичні композиції для лікування або профілактики різних видів раку.

Галузь техніки

Цей винахід стосується мультиспецифічних антигензв'язувальних молекул, їх застосування і тому подібного.

Попередній рівень техніки

5 Антитіла привертають увагу як фармацевтичні препарати завдяки їх високій стійкості у плазмі та невеликій кількості побічних реакцій (непатентні документи 1 та 2). Відомо, що антитіла індукують не тільки антигензв'язувальну дію, агоністичну дію та антагоністичну дію, але також опосередковані ефектором цитотоксичні дії (також називаються ефекторними функціями), такі як антитілозалежна клітинна цитотоксичність (ADCC), антитілозалежний клітинний фагоцитоз (ADCP) та комплементзалежна цитотоксичність (CDC), та демонструють протипухлинні ефекти проти ракових клітин (непатентний документ 3). ADCC - це цитотоксичність, що демонструється клітинами-ефекторами проти зв'язаних з антитілом ракових клітин-мішеней завдяки зв'язуванню ділянки антитіла Fc з рецептором Fc, який присутній на клітинах-ефекторах, таких як клітини NK та макрофаги. Комплекс комплементу зв'язується з ділянкою зв'язування комплементу, яка присутня у структурі антитіла. CDC - це пошкодження клітин, яке є наслідком лізису клітин, при якому припливу води та іонів у клітини сприяє утворення пір в клітинній мембрані зв'язаних з антитілом клітин, компонентами комплементу, присутніми у комплексі. Ряд терапевтичних антитіл, які демонструють відмінні протипухлинні ефекти, було розроблено як фармацевтичні препарати для лікування раку (непатентний документ 4); та незважаючи на те, що існуючі терапевтичні антитіла продемонстрували відмінні дії, терапевтичний ефект, який досягається внаслідок введення цих антитіл, все ще залишається незадовільним.

Для того, щоб антитіло експресувало ADCC, ADCP та CDC, необхідно, щоб зв'язувалися ділянка антитіла Fc, рецептор антитіла (FcγR), присутній на клітинах-ефекторах, таких як клітини NK та макрофаги, та різні компоненти комплементу. Стосовно людей про ізоформи FcγR1a, FcγR1b, FcγR2a, FcγR2b, FcγR3a та FcγR3b повідомлялося як про сімейство білків FcγR, а також повідомлялося про відповідні алотипи (непатентний документ 5). Серед цих ізоформ FcγR1a, FcγR1b та FcγR3a є носіями домену, який має назву "імунорецепторний тирозиновий активуючий мотив" (ITAM), у внутрішньоклітинному домені, та вони передають активаційні сигнали. З іншого боку, лише FcγR2b несе домен, який має назву "імунорецепторний тирозиновий інгібіторний мотив" (ITIM), у внутрішньоклітинному домені, та він передає інгібуючі сигнали. Відомо, що кожен FcγR передає сигнали внаслідок перехресного зшивання імуниними комплексами та їм подібним (непатентний документ 6). Коли антитіла дійсно чинять ефекторну функцію стосовно ракових клітин, тоді FcγR на мембрані клітини-ефектора утворюють кластери біля ділянок Fc декількох антитіл, зв'язаних на мембрані ракової клітини, та активаційні сигнали передаються клітинами-ефекторами. Внаслідок цього чиниться ефект, що руйнує клітини, проте, оскільки FcγRs перехресно зшиваються лише в клітинах-ефекторах, присутніх у цей час поблизу ракових клітин, показано, що активація імунітету відбувається місцево у ракових клітинах (непатентний документ 7).

40 Імуноглобуліни природного походження зв'язуються з антигенами на своїх варіабельних ділянках, а з рецепторами, такими як FcγR, FcRn, FcαR та FcεR, та з компонентами на своїх константних ділянках. FcRn - це одна зі зв'язувальних молекул, які взаємодіють на ділянці Fc IgG, та, оскільки кожен з важких ланцюгів антитіла зв'язує одну молекулу FcRn, повідомлялося, що дві молекули FcRn зв'язують одну молекулу антитіла типу IgG. Однак, на відміну від FcRn та їй подібного, FcγR взаємодіє на шарнірній ділянці антитіла та домені CH2, та лише одна молекула FcγR зв'язується з однією молекулою антитіла типу IgG (непатентний документ 8). Крім того, звичайне антитіло типу IgG природного походження розпізнає та зв'язує єдиний епітоп за допомогою його варіабельної ділянки (Fab); отже, воно може зв'язуватися лише з одним антигеном. З іншого боку, відомо, що багато типів білків беруть участь у раку та запаленні, та у цих випадках може траплятися взаємний вплив між білками. Наприклад, відомо, що декілька цитокінів, що спричиняють запалення, (TNF, IL1 та IL6), беруть участь в імунологічних хворобах (непатентний документ 9). Крім того, активація інших рецепторів відома як один з механізмів набуття раком стійкості до ліків (непатентний документ 10). У таких випадках звичайні антитіла, які розпізнають єдиний епітоп, будуть неспроможні інгібувати численні білки.

55 Антитіла, які зв'язуються з двома або більше типами антигенів однією молекулою, (біспецифічні антитіла) зараз досліджуються як молекули, які інгібують численні мішені. Можна надати зв'язувальної активності стосовно двох різних антигенів (першого антигену та другого антигену) шляхом модифікування антитіл типу IgG природного походження (непатентний документ 11). Отже, буде відбуватися не тільки нейтралізація двох або більше типів антигенів

однією молекулою, але також підсилення протипухлинної активності завдяки перехресним зшиванням між клітинами, що мають цитотоксичну активність, та раковими клітинами. На цей час повідомлялося про молекулярні форми біспецифічного антитіла, такі як молекула, яка включає антигензв'язувальну ділянку, додану до N- або C-кінця антитіла (DVD-Ig та scFv-IgG), молекула, яка має різні послідовності двох ділянок Fab антитіла (звичайного біспецифічного антитіла з L-ланцюгом та міжвидової гібридоми), молекула, у якій одна ділянка Fab розпізнає два антигени (два в одному IgG), та молекула, яка має кільцеву ділянку ділянки CH3 як нову антигензв'язувальну ділянку (Fcab) (непатентні документи 12 та 13). Оскільки усі біспецифічні антитіла взаємодіють на своїх ділянках Fc з FcγR, то ефекторні функції антитіла зберігаються. Отже, біспецифічне антитіло зв'язується з будь-яким антигеном, який воно розпізнає, та одночасно з цим зв'язується з FcγR, та демонструє активність ADCC проти клітин, що експресують антиген.

Якщо усі антигени, що розпізнаються біспецифічним антитілом, - це антигени, які специфічно експресуються при раку, то біспецифічне антитіло демонструє цитотоксичну активність до ракових клітин, коли воно зв'язується з будь-яким з цих антигенів. Отже, порівняно з фармацевтичним препаратом, де застосовується традиційне антитіло, яке розпізнає один антиген, від такого антитіла можна очікувати більш ефективного протипухлинного ефекту. Однак, у випадку, коли будь-який один з антигенів, що розпізнається біспецифічним антитілом, експресується у здорових тканинах або клітинах, експресованих на імуніцитах, виникає пошкодження або відбувається вивільнення цитокінів внаслідок перехресного зшивання з FcγR на здорових тканинах (непатентний документ 14). Як наслідок, виникають сильні побічні реакції.

Антитіло, яке перенаправляє Т-клітини та яке застосовує як механізм для свого протипухлинного ефекту цитотоксичність, що мобілізує Т-клітини як клітини-ефектори, було відомим з 1980-х років як біспецифічне антитіло (непатентні документи 15, 16 та 17). На відміну від антитіл, які як механізм для їх протипухлинних ефектів застосовують ADCC, що мобілізує клітини NK або макрофаги як клітини-ефектори, антитіло, яке перенаправляє Т-клітини, - це антитіло проти будь-якої однієї субодиниці, яка складає комплекс рецептора Т-клітин (TCR) на Т-клітинах, та це специфічно біспецифічне антитіло, яке включає антитіло, яке зв'язується з епсилон-ланцюгом CD3, та антитіло, яке зв'язується з антигеном на раковій клітині-мішені. Т-клітини наближаються до ракових клітин завдяки одночасному зв'язуванню епсилон-ланцюга CD3 та ракового антигену з антитілом, що перенаправляє Т-клітини. Як наслідок, вважають, що протипухлинні ефекти проти ракових клітин чиняться внаслідок цитотоксичної активності, яку мають Т-клітини.

Катумаксомаб (catumaxomab), який відомий як антитіло, що перенаправляє Т-клітини, зв'язується на кожному з двох Fab з раковим антигеном (EpCAM) та CD3ε-ланцюгом (CD3-епсилон), що експресується на Т-клітинах. Катумаксомаб індукуює опосередковану Т-клітинами цитотоксичну активність шляхом одночасного зв'язування з раковим антигеном та CD3ε та індукуює цитотоксичну активність, опосередковану антиген-презентуючими клітинами, такими як клітини NK та макрофаги, шляхом одночасного зв'язування ракового антигену та FcγR. Внаслідок застосування цих двох типів цитотоксичної активності катумаксомаб демонструє високий терапевтичний ефект на злоякісних асцитах після внутрішньочеревного введення, та, отже, його було ухвалено в Європі (непатентний документ 18). Крім того, як повідомляється, трапляються випадки, коли внаслідок введення катумаксомабу виробляються антитіла, що реагують з раковими клітинами, що явно демонструє, що індукується набутий імунітет (непатентний документ 19). Внаслідок цього, антитіла, які мають як опосередковану Т-клітинами цитотоксичну активність, так і FcγR-опосередковані дії, здійснювані клітинами, такими як клітини NK або макрофаги, (ці антитіла зокрема позначаються як трифункціональні антитіла) привернули увагу тому, що можна очікувати сильного протипухлинного ефекту та індукування набутого імунітету.

Трифункціональні антитіла, проте, одночасно зв'язуються з CD3ε та FcγR у відсутності ракового антигену, внаслідок чого перехресно зшивають Т-клітини, що експресують CD3ε, з клітинами, що експресують FcγR, навіть в оточенні, в якому немає ракових клітин, що, у свою чергу, призводить до виробництва різних цитокінів у великій кількості. Така незалежна від ракового антигену індукція виробництва різних цитокінів обмежує традиційне введення трифункціональних антитіл внутрічеревним способом введення (непатентний документ 20). Трифункціональні антитіла дуже складно вводити системно, що зумовлено суворими бурхливими цитокінними побічними реакціями. Дійсно, дуже низька доза 5 мкг/тіло є максимально допустимою дозою у фазі 1 клінічних випробувань системного введення катумаксомабу пацієнтам з недрібноклітинним раком легенів, та повідомлялося, що введення більшої дози спричиняє різні суворі побічні реакції (непатентний документ 21).

Таким чином, біспецифічні антитіла за допомогою традиційних способів можуть зв'язуватися з обома антигенами, при цьому перший антиген є раковим антигеном (ErCAM), а другий антиген є CD3ε, у той самий час, коли вони зв'язуються з FcγR; та, отже, з точки зору молекулярної структури неможливо запобігти побічним реакціям, які спричиняються внаслідок

одночасного зв'язування з FcγR та другим антигеном CD3ε.

Між тим, на відміну від катумаксому, ВіТЕ не має ділянки зв'язування з рецептором Fcγ, та, отже, вона одночасно не зв'язується з рецепторами, які експресуються на Т-клітинах та клітинах, таких як клітини N та макрофаги, залежним від ракового антигену способом. Отже, було продемонстровано, що ВіТЕ не викликає незалежну від ракового антигену індукцію цитокінів, яка спостерігається при введенні катумаксому. Однак, оскільки ВіТЕ - це модифікована низькомолекулярна молекула антитіла без ділянки Fc, то проблема полягає в тому, що її період напівжиття у крові після введення пацієнтові є суттєво коротшим порівняно з антитілами IgG, які традиційно застосовуються як терапевтичні антитіла. Дійсно, повідомлялося, що період напівжиття у крові ВіТЕ, введеної in vivo, становить приблизно декілька годин (непатентні документи 22 та 23). Під час клінічних випробувань блінатумому його вводять шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії із застосуванням мінінасоса. Цей спосіб введення не тільки є надзвичайно незручним для пацієнтів, але також має потенційний ризик медичних нещасних випадків внаслідок неналежного функціонування обладнання або йому подібного. Отже, не можна говорити, що такий спосіб введення є бажаним.

В останні роки застосування ділянки Fc зі зниженою активністю зв'язування з FcγR дозволило підтримувати сильну протипухлинну активність, притаманну ВіТЕ, та відмінну властивість безпеки, яка полягає у тому, що не індукується цитокінова буря залежним від ракового антигену способом, та запровадило новітні поліпептидні набори, які мають тривалі періоди напівжиття у крові (патентний документ 1).

З іншого боку, коли біспецифічне антитіло експресується за традиційними способами, та оскільки експресуються два типи Н-ланцюга та два типи L-ланцюга, тоді ймовірно десять комбінацій. Серед них лише одна з отриманих комбінацій має специфічність зв'язування, яка представляє інтерес. Отже, для того, щоб отримати біспецифічне антитіло, що представляє інтерес, єдине антитіло, що представляє інтерес, має бути одержано чистим з десяти типів антитіл, що є дуже неефективним та складним.

Про спосіб переважного виділення IgG з гетеродимерною комбінацією Н-ланцюгів, наприклад, комбінацією Н-ланцюга проти антигену А та Н-ланцюга проти антигену В, шляхом введення амінокислотних заміщень у ділянку СН3 Н-ланцюга IgG, повідомлялося, як про спосіб розв'язання цієї проблеми (патентні документи 2, 3, 4, 5, 6, 7 та непатентні документи 24 та 25). Про спосіб, який застосовує фізичне порушення, тобто, "виступ" та "западина", та про спосіб, який застосовує відштовхування електричного заряду, повідомлялося, як про такі способи.

Для того, щоб отримати молекулу з кращою ефективністю, яка представляє інтерес, повідомлялося про способи, які застосовують L-ланцюги, які можуть зв'язуватися з двома різними антигенами навіть, якщо L-ланцюги мають однакову амінокислотну послідовність (патентні документи 8 та 9). Однак, антигенна афінність може значно знизитися при застосуванні загальних L-ланцюгів, та важко знайти загальні L-ланцюги, які зберігають антигенну афінність.

Перелік посилань

Патентні документи

Патентний документ 1-WO2012/073985

Патентний документ 2-WO96/27011

Патентний документ 3-WO2006/106905

Патентний документ 4-WO2007/147901

Патентний документ 5-WO2009/089004

Патентний документ 6-WO2010/129304

Патентний документ 7-WO2013/065708

Патентний документ 8-WO98/050431

Патентний документ 9-WO2006/109592

Непатентні документи

Непатентний документ 1-Nat. Biotechnol. (2005) 23, 1073-1078

Непатентний документ 2-Eur J Pharm Biopharm. (2005) 59 (3), 389-396

Непатентний документ 3-Drug Des Devel Ther (2009) 3, 7-16

Непатентний документ 4-Clin Cancer Res. (2010) 16 (1), 11-20

Непатентний документ 5-Immunol. Lett. (2002) 82, 57-65

Непатентний документ 6-Nat. Rev. Immunol. (2008) 8, 34-47

Непатентний документ 7-Ann. Rev. Immunol. (1988). 6. 251-81
 Непатентний документ 8-J. Bio. Chem., (20001) 276, 16469-16477
 Непатентний документ 9-Nat. Biotech., (2011) 28, 502-10
 Непатентний документ 10-Endocr Relat Cancer (2006) 13, 45-51

5 Непатентний документ 11-MAbs. (2012) Mar 1, 4(2)
 Непатентний документ 12-Nat. Rev. (2010) 10, 301-316
 Непатентний документ 13-Peds (2010), 23(4), 289-297
 Непатентний документ 14-J. Immunol. (1999) Aug 1, 163(3), 1246-52
 Непатентний документ 15-Nature (1985) 314 (6012), 628-31
 10 Непатентний документ 16-Int J Cancer (1988) 41 (4), 609-15.
 Непатентний документ 17-Proc Natl Acad Sci USA (1986) 83 (5), 1453-7
 Непатентний документ 18-Cancer Treat Rev. (2010) Oct 36(6), 458-67
 Непатентний документ 19-Future Oncol. (2012) Jan 8(1), 73-85
 Непатентний документ 20-Cancer Immunol Immunother. (2007) 56(9), 1397-406
 15 Непатентний документ 21-Cancer Immunol Immunother. (2007) 56 (10), 1637-44
 Непатентний документ 22-Cancer Immunol Immunother. (2006) 55(5), 503-14
 Непатентний документ 23-Cancer Immunol Immunother. (2009) 58(1), 95-109
 Непатентний документ 24-Protein Engineering. (1996) vol.9, p.617-621
 Непатентний документ 25-Nature Biotechnology. (1998) vol.16, p.677-681

20 Суть винаходу

Задачі, які слід розв'язати за допомогою цього винаходу

Цей винахід було успішно виконано враховуючи вищезазначені обставини. Мета цього винаходу - отримати мультиспецифічні антигензв'язувальні молекули, які наближають Т-клітини до ракових клітин-мішеней, та які спроможні лікувати рак завдяки цитотоксичній активності Т-клітин проти ракових тканин-мішеней, які містять клітини, що експресують гліпікан 3, та які є молекулярними формами, які можна виробляти з високою ефективністю; способи отримання антигензв'язувальних молекул та фармацевтичні композиції, які включають антигензв'язувальні молекули як активний інгредієнт.

Засоби для розв'язання цих задач

30 Автори цього винаходу відкрили L-ланцюг, загальний для домену, який включає варіабельну ділянку антитіла, що зв'язує гліпікан 3, та домену, який включає варіабельну ділянку антитіла, що зв'язує комплекс рецептора Т-клітин, де цей загальний L-ланцюг спроможний покращити афінітет до двох антигенів. Це дозволяє приготувати молекулярні форми, які можна виробляти з високою ефективністю, та здійснити наступне відкриття новітніх мультиспецифічних антигензв'язувальних молекул, які підтримують сильну протипухлинну активність, властиву антитілам, які перенаправляють Т-клітини, таким як BiTE, та мають властивість відмінної безпеки, не індукуючи цитокінову бурю залежним від ракового антигену чином, а також мають тривалі періоди напівжиття у крові. Крім того, автори цього винаходу відкрили, що ці мультиспецифічні антигензв'язувальні молекули, які включають загальні L-ланцюги, уражають ракові клітини, що експресують гліпікан 3, та спричиняють пошкодження клітин. На підставі цього відкриття автори цього винаходу пояснюють, що мультиспецифічні антигензв'язувальні антитіла цього винаходу спричиняють пошкодження ракових тканин, які включають ракові клітини, що експресують гліпікан 3.

Зокрема, цей винахід пропонує наступне:

45 [1] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула, яка включає:

(1) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3;

(2) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, та

50 (3) домен, який включає ділянку Fc зі зниженою активністю зв'язування з рецептором Fcγ, де варіабельні ділянки L-ланцюга, які включені у варіабельну ділянку за (1) та варіабельну ділянку за (2), мають загальну амінокислотну послідовність; де мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула має цитотоксичну активність, еквівалентну або більшу порівняно з цитотоксичною активністю біспецифічного антитіла GPC3_ERY22_rCE115, яке включає домен зв'язування з гліпіканом 3, який включає SEQ ID No: 47 та 48, та домен зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає SEQ ID No: 49 та 50.

[2] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за [1], де цитотоксична активність - це залежна від Т-клітин цитотоксична активність.

60 [3] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за [1] або [2], де активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин - це активність зв'язування з рецептором Т-клітин.

[4] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [1] - [3], де активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин - це активність зв'язування з CD3ε-ланцюгом.

[5] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [1] - [4], де варіабельна ділянка антитіла за (1) у [1] - це варіабельна ділянка антитіла, яка включає будь-яку комбінацію CDR1, CDR2 та CDR3 Н-ланцюга, вибрану з (a1) - (a5), які наведено нижче, або варіабельна ділянка антитіла, яка є функціонально еквівалентною їй:

(a1) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 40;

(a2) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 197;

(a3) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 206;

(a4) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 211; та

(a5) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 215.

[6] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [1] - [4], де варіабельна ділянка антитіла за (2) у [1] - це варіабельна ділянка антитіла, яка включає будь-яку комбінацію амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 та CDR3 Н-ланцюга, вибрану з (b1) - (b15), які наведено нижче, або варіабельна ділянка антитіла, яка є функціонально еквівалентною їй:

(b1) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 52;

(b2) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 103;

(b3) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 122;

(b4) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 128;

(b5) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 129;

(b6) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 132;

(b7) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 142;

(b8) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 144;

(b9) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 164;

(b10) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 168;

(b11) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 421;

(b12) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 424;

(b13) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 426;

(b14) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 429; та

(b15) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 430.

[7] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [1] - [4], де варіабельні ділянки антитіла за (1) та (2) у [1] - це варіабельні ділянки антитіла, які включають будь-яку комбінацію CDR1, CDR2 та CDR3 Н-ланцюга, вибрану з наступних (c1) - (c19), або варіабельні ділянки антитіла, які є функціонально еквівалентними їм:

(c1) CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (1) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 40; та CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (2) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 52;

(c2) CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (1) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 40; та

CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (2) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 129;

(с18) CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (1) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 215; та CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (2) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 132; та

(с19) CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (1) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 215; та CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (2) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 424.

[8] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [5] - [7], де CDR1, CDR2 та CDR3 - це ділянки CDR1, CDR2 та CDR3 на основі номенклатури Кебота (Kabat).

[9] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [1] - [4], де варіабельна ділянка антитіла за (1) у [1] - це варіабельна ділянка антитіла, яка включає будь-яку з варіабельних ділянок Н-ланцюга, вибрану з (а1) - (а5), які наведено нижче, або варіабельна ділянка антитіла, яка є функціонально еквівалентною їй:

(а1) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40;

(а2) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 197;

(а3) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 206;

(а4) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 211;

та

(а5) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215.

[10] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [1] - [4], де варіабельна ділянка антитіла за (2) у [1] - це варіабельна ділянка антитіла, яка включає будь-яку з варіабельних ділянок Н-ланцюга, вибрану з (b1) - (b15), які наведено нижче, або варіабельна ділянка антитіла, яка є функціонально еквівалентною їй:

(b1) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 52;

(b2) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103;

(b3) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 122;

(b4) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 128;

(b5) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 129;

(b6) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 132;

(b7) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 142;

(b8) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 144;

(b9) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 164;

(b10) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 168;

(b11) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 421;

(b12) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 424;

(b13) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 426;

(b14) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 429;

та

(b15) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 430.

[11] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [1] - [4], де варіабельні ділянки антитіла за (1) та (2) у [1] - це варіабельні ділянки антитіла, які включають будь-яку з комбінацій варіабельних ділянок Н-ланцюга, вибрану з (с1) - (с19), які наведено нижче, або варіабельні ділянки антитіла, які є функціонально еквівалентними їм:

(с1) варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку антитіла за (1) у [1], яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40; та варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку антитіла за (2) у [1], яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 52;

(с2) варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку антитіла за (1) у [1], яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40; та варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку антитіла за (2) у [1], яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 421;

(с3) варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку антитіла за (1) у [1], яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40; та варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку антитіла за (2) у [1], яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 426;

(с4) варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку антитіла за (1) у [1], яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40; та варіабельна ділянка Н-ланцюга,

включена у варіабельну ділянку антитіла за (2) у [1], яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 424.

[12] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [1] - [11], де загальний L-ланцюг за [1] - це загальний L-ланцюг, який включає будь-яку одну з комбінацій CDR1, CDR2 та CDR3, вибрану з (d1) - (d11), які наведено нижче, або загальний L-ланцюг, функціонально еквівалентний йому:

(d1) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 53;

(d2) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 223;

(d3) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 299;

(d4) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 301;

(d5) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 302;

(d6) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 304;

(d7) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 306;

(d8) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 307;

(d9) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 309;

(d10) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 310; та

(d11) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 319.

[13] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [1] - [11], де варіабельна ділянка L-ланцюга за [1] - це варіабельна ділянка будь-якої з амінокислотних послідовностей L-ланцюга, вибраного з (d1) - (d11), які наведено нижче:

(d1) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53;

(d2) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 223;

(d3) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 299;

(d4) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 301;

(d5) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 302;

(d6) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 304;

(d7) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 306;

(d8) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 307;

(d9) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 309;

(d10) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 310; та

(d11) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 319.

[14] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [1] - [4], де варіабельні ділянки антитіла за (1) та (2) у [1] та варіабельна ділянка загального L-ланцюга - це варіабельні ділянки антитіла, які включають будь-яку з комбінацій CDR1, CDR2 та CDR3 H-ланцюга та CDR1, CDR2 та CDR3 L-ланцюга, вибрану з (e1) - (e25), які наведено нижче, або варіабельні ділянки антитіла, функціонально еквівалентні їм:

(e1) CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (1) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 197; CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (2) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 128; та CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку загального L-ланцюга антитіла та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 53;

(e2) CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (1) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 197; CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла за (2) у [1] та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 128; та CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку загального L-ланцюга антитіла та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID

позицій, визначених за номенклатурою Європейського Союзу:

позиція 220, позиція 226, позиція 229, позиція 231, позиція 232, позиція 233, позиція 234, позиція 235, позиція 236, позиція 237, позиція 238, позиція 239, позиція 240, позиція 264, позиція 265, позиція 266, позиція 267, позиція 269, позиція 270, позиція 295, позиція 296, позиція 297, позиція 298, позиція 299, позиція 300, позиція 325, позиція 327, позиція 328, позиція 329, позиція 330, позиція 331 та позиція 332.

[18] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за [16], де ділянка Fc за (3) у [1] - це ділянка Fc, яка включає принаймні одну амінокислоту, вибрану з наступних амінокислот, визначених за номенклатурою Європейського Союзу:

Arg на амінокислотній позиції 234, Ala або Arg на амінокислотній позиції 235, Lys на амінокислотній позиції 239 та Ala на амінокислотній позиції 297.

[19] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [16] - [18], де ділянка Fc за (3) у [1] також включає амінокислотну мутацію для сприяння утворенню гетеродимерної ділянки Fc.

[20] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за [19], де гетеродимерна ділянка Fc - це комбінація амінокислотних послідовностей за (g1) або (g2), які наведено нижче:

(g1) комбінація амінокислотної послідовності, ідентичної ділянці Fc константної ділянки, яка включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 57, та амінокислотної послідовності, ідентичної ділянці Fc константної ділянки, яка включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 58; та

(g2) комбінація амінокислотної послідовності, ідентичної ділянці Fc константної ділянки, яка включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62, та амінокислотної послідовності, ідентичної ділянці Fc константної ділянки, яка включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61.

[21] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з [1] - [20], де мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула - це біспецифічне антитіло.

[22] Біспецифічне антитіло за будь-яким з (h1) - (h25), які наведено нижче:

(h1) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 424, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53;

(h2) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53;

(h3) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 299;

(h4) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 301;

(h5) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність

62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 223;

(h23) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 206, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 168, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 223;

(h24) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 211, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 164, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 223; та

(h25) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 211, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 168, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 223.

[23] Нуклеїнова кислота, яка кодує мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу за будь-яким з [1] - [20] або біспецифічне антитіло за [21] або [22].

[24] Вектор, у який введена нуклеїнова кислота за [23].

[25] Клітина, яка містить нуклеїнову кислоту за [23] або вектор за [24].

[26] Спосіб отримання мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули за будь-яким з [1] - [20] або біспецифічного антитіла за [21] або [22] шляхом культивування клітини за [25].

[27] Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула або біспецифічне антитіло, отримані за способом за [26].

[28] Фармацевтична композиція, яка містить мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу за будь-яким з [1] - [20] або біспецифічне антитіло за [21] або [22] та фармацевтично прийнятний носій.

[29] Фармацевтична композиція за [28], яка індукує цитотоксичність.

[30] Фармацевтична композиція за [29], де цитотоксичність - це залежна від Т-клітин цитотоксичність.

[31] Фармацевтична композиція за [28], яка призначена для введення пацієнтові, якому це потрібно, мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули за будь-яким з [1] - [20] або біспецифічного антитіла за [21] або [22].

Крім того, цей винахід стосується набору для застосування у способі цього винаходу, де набір включає мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу цього винаходу або мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу, отриману за допомогою способу отримання за цим винаходом. Цей винахід також стосується застосування мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу або застосування мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули, отриманої за допомогою способу отримання за цим винаходом, для виробництва фармацевтичної композиції для активації цитотоксичної активності. Цей винахід, крім того, стосується мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу або мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули, отриманої за допомогою способу отримання за цим винаходом, яку слід застосовувати у способі цього винаходу. При цьому мультиспецифічні антигензв'язувальні молекули включають біспецифічні антитіла цього винаходу.

Крім того, цей винахід стосується мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули, яка включає наступні домени:

(1) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3;

(2) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин;

де варіабельні ділянки L-ланцюга, що містяться у варіабельних ділянках за (1) та (2), мають однакову амінокислотну послідовність. Цей винахід також стосується домену (1), який, зокрема, є доменом, який включає варіабельні ділянки важкого ланцюга та/або легкого ланцюга антитіла,

які мають активність зв'язування з гліпіканом 3, та який включений у мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу. Цей винахід, крім того, стосується домену (2), який, зокрема, є доменом, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, та який включений у мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу. Деталі доменів за (1) та (2) можуть включати деталі, описані у [1] - [22], які згадано вище. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула може бути біспецифічним антитілом. Крім того, мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула може також включати домен, який включає ділянку Fc, та ділянка Fc може мати знижену активність зв'язування з рецептором Fcγ. Деталі цього домену, який включає ділянку Fc, можуть включати деталі, описані у [1] - [22], які згадано вище. Цей винахід стосується нуклеїнової кислоти, яка кодує мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу або ці домени, вектора, що вводиться з нуклеїновою кислотою, клітини, яка включає нуклеїнову кислоту або вектор, способу отримання мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули шляхом культивування клітин та мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули або доменів, які включають варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3 або активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, які отримали за цим способом. Крім того, цей винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу та фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може індукувати пошкодження клітин, це пошкодження клітин може бути клітинною цитотоксичністю, залежною від Т-клітин, та композиція може бути призначена для введення пацієнту, якому потрібна мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула.

Цей винахід також пропонує мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу, яка зв'язується з епітопами, які перекривають та/або конкурують з епітопами на гліпікані 3 та на комплексі рецептора Т-клітин, з якими зв'язується мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з (e1) - (e25) за [14], які згадано вище, та мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу, яка зв'язується з епітопами, які перекривають та/або конкурують з епітопами на гліпікані 3 та на комплексі рецептора Т-клітин, з якими зв'язується мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з (f1) - (f25) за [15].

Що стосується (g1) та (g2) у [20], які згадано вище, з двох ділянок Fc колишню (першу) ділянку Fc можна включити у Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, а останню (другу) ділянку Fc можна включити у Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин; або першу ділянку Fc можна включити у Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, а другу ділянку Fc можна включити у Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3.

Ефекти винаходу

Цей винахід пропонує новітні мультиспецифічні антигензв'язувальні молекули з молекулярними формами, які можна виробляти з високою ефективністю, які підтримують сильну протипухлинну активність, властиву BiTE, та відмінну властивість безпеки, не спричиняючи незалежну від ракового антигену індукцію цитокінової бурі та цьому подібне, та мають тривалий період напівжиття у крові. Фармацевтичні композиції, які активують цитотоксичну активність та які включають мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу цього винаходу як активний інгредієнт, потрапляють у ракові тканини, які містять ракові клітини, що експресують гліпікан 3, спричиняючи тим самим пошкодження клітин, та вони можуть лікувати або запобігати різним видам раку. Винахід дозволяє здійснювати бажане лікування, яке має не лише високий рівень безпеки, але й також полегшує умови праці, та воно є дуже зручним для пацієнтів.

Стислий опис ілюстративного матеріалу

Фігура 1 демонструє схематичні зображення: a-ERY22 та b-ERY27.

Фігура 2 - це графік, який демонструє цитотоксичну активність GPC3_ERY22_rCE115 та GPC3_ERY27_hCE115, коли NCI-H446 використовується як клітина-мішень. Зафарбований ромб (♦) та зафарбований трикутник (▲) позначають цитотоксичну активність GPC3_ERY22_rCE115 та GPC3_ERY27_hCE115, відповідно.

Фігура 3 - це графік, який демонструє цитотоксичну активність GPC3_ERY22_rCE115 та GPC3_ERY27_hCE115, коли PC-10 використовується як клітина-мішень. Зафарбований ромб (♦) та зафарбований трикутник (▲) позначають цитотоксичну активність GPC3_ERY22_rCE115 та GPC3_ERY27_hCE115, відповідно.

Фігура 4 - це графік, який демонструє цитотоксичну активність оптимізованих антитіл, коли NCI-H446 застосовується як клітина-мішень.

Фігура 5 - це графік, який демонструє цитотоксичну активність оптимізованих антитіл, коли NCI-H446 застосовується як клітина-мішень.

Фігура 6 - це графік, який демонструє цитотоксичну активність оптимізованих антитіл, коли NCI-H446 застосовується як клітина-мішень.

Фігура 7 - це графік, який демонструє цитотоксичну активність оптимізованих антитіл, коли NCI-H446 застосовується як клітина-мішень.

5 Фігура 8 - це графік, який демонструє цитотоксичну активність оптимізованих антитіл, коли NCI-H446 застосовується як клітина-мішень.

Фігура 9 - це графік, який демонструє цитотоксичну активність оптимізованих антитіл, коли NCI-H446 застосовується як клітина-мішень.

10 Фігура 10 демонструє *in vivo* протипухлинні ефекти оптимізованих антитіл, коли PC-10 застосовується як клітина-мішень.

Фігура 11 демонструє *in vivo* протипухлинні ефекти оптимізованих антитіл, коли NCI-H446 застосовується як клітина-мішень.

15 Фігура 12 демонструє взаємозв'язок між амінокислотними залишками, які складають ділянки Fc IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4, та систему Європейської номенклатури Кебота (у цьому описі також позначається як EU INDEX).

Фігура 13-1 демонструє послідовності варіабельної ділянки важкого ланцюга та їх нумерацію за Kabat et al.

Фігура 13-2 демонструє послідовності варіабельної ділянки важкого ланцюга та їх нумерацію за Kabat et al.

20 Фігура 14 демонструє послідовності варіабельної ділянки з легким ланцюгом та їх нумерацію за Kabat et al.

Варіант здійснення винаходу

Наведені нижче визначення надані для сприяння розумінню цього винаходу, проілюстрованого у цьому описі.

25 Антитіло

У цьому описі "антитіло" означає природний імуноглобулін або імуноглобулін, отриманий внаслідок часткового або повного синтезу. Антитіла можна виділити з природних джерел, таких як плазма та сироватка природного походження, або супернатантів культури гібридом, що виробляють антитіло. Альтернативно, антитіла можна частково або повністю синтезувати, застосовуючи способи, такі як генна рекомбінація. Переважні антитіла включають, наприклад, антитіла ізотипу імуноглобуліну або підкласу, що їм належить. Відомі імуноглобуліни людини включають антитіла наступних 9 класів (ізотипів): IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE та IgM. З цих ізотипів антитіла цього винаходу включають IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4.

30 Способи отримання антитіла з бажаною зв'язувальною активністю є відомими для фахівців у галузі. Нижче наведено приклад, який описує спосіб отримання антитіла (анти-GPC3 антитіла), яке зв'язується з гліпіканом 3 (далі у цьому описі також позначається як GPC3), який належить до сімейства GPI-якірного рецептора (Int J Cancer. (2003) 103(4), 455-65). Антитіла, які зв'язуються з комплексом рецептора Т-клітин можна також отримати згідно з прикладом, описаним нижче.

40 Анти-GPC3 антитіла можна отримати як поліклональні або моноклональні антитіла, застосовуючи відомі способи. Анти-GPC3 антитіла переважно отримують як моноклональні антитіла, що походять від ссавців. Такі похідні від ссавців моноклональні антитіла включають антитіла, що виробляються гібридомами або клітинами-хазяїнами, трансформованими вектором експресії, який несе ген антитіла, за допомогою способів генної інженерії.

45 Гібридоми, що виробляють моноклональні антитіла, можна отримати, застосовуючи відомі способи, наприклад ті, які описано нижче. Специфічно, ссавців імунізують за традиційними способами імунізації, застосовуючи білок GPC3 як сенсibilізуючий антиген. Отримані імунні клітини зливають з відомими батьківськими клітинами за допомогою традиційних способів злиття клітин. Потім гібридоми, що виробляють анти-GPC3 антитіло, можна вибрати за допомогою скринінгу клітин, які виробляють моноклональні антитіла, застосовуючи традиційні способи скринінгу.

50 Специфічно, моноклональні антитіла отримують так, як згадується нижче. По-перше, ген GPC3, нуклеотидна послідовність якого розкрита у RefSeq за номером доступу NM_001164617.1 (SEQ ID NO: 1), можна експресувати, щоб отримати білок GPC3, описаний у RefSeq за номером доступу NP_001158089.1 (SEQ ID NO: 2), який буде застосовуватися як сенсibilізуючий антиген для отримання антитіла. А саме, послідовність гена, що кодує GPC3, вставляється у відомий вектор експресії, а відповідні клітини-хазяїни трансформуються цим вектором. Бажаний білок GPC3 людини очищують від клітин-хазяїнів або їхніх культуральних надосадових рідин за відомими способами. Наприклад, для того, щоб отримати розчинний GPC3 з культуральних надосадових рідин, амінокислоти на позиціях від 564 до 580, які утворюють гідрофобну ділянку,

що відповідає GPI-якірній послідовності, яка застосовується для фіксації GPC3 на клітинній мембрані, видаляються з поліпептидної послідовності GPC3 SEQ ID NO: 2, а потім отриманий білок експресується замість білка GPC3 SEQ ID NO: 2. Альтернативно, як сенсibilізуючий антиген можна застосовувати очищений природний білок GPC3.

5 Очищений білок GPC3 можна застосовувати як сенсibilізуючий антиген для застосування в імунізації ссавців. Часткові пептиди GPC3 можна також застосовувати як сенсibilізуючі антигени. У цьому випадку часткові пептиди можна також отримати шляхом хімічного синтезу з амінокислотної послідовності GPC3 людини. Крім того, їх можна також отримати внаслідок включення частини гена GPC3 у вектор експресії з наступним його експресуванням. Більш того, 10 їх можна також отримати шляхом деградування білка GPC3 із застосуванням протеаз, але ділянка та розмір пептиду GPC3, що застосовуються як частковий пептид, особливо не обмежуються особливим варіантом здійснення. Як переважну ділянку можна вибрати будь-яку послідовність з амінокислотної послідовності, яка відповідає амінокислотам на позиціях від 524 до 563, або, більш переважно, будь-яку послідовність з амінокислотної послідовності, яка 15 відповідає амінокислотам на позиціях від 537 до 563 в амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 2. Переважно, будь-яку послідовність можна вибрати з амінокислотної послідовності ділянки, яка не містить амінокислотну послідовність, що відповідає амінокислотам на позиціях від 550 до 663 в амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 2. Переважно, будь-яку послідовність можна вибрати з амінокислотної послідовності, що відповідає позиціям від 544 до 553, та більш 20 переважно, будь-яку послідовність можна вибрати з амінокислотної послідовності, що відповідає позиціям від 546 до 551 в амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 2. Кількість амінокислот, що складають пептид, який слід застосовувати як сенсibilізуючий антиген, становить принаймні п'ять або більше, або переважно, наприклад, шість або більше, або сім або більше. Більш специфічно, як сенсibilізуючий антиген можна застосовувати пептиди, які 25 складаються з 8-50 залишків або переважно з 10-30 залишків.

Для сенсibilізуючого антигену альтернативно можна застосовувати злитий білок, отриманий шляхом злиття бажаного часткового поліпептиду або пептиду білка GPC3 з іншим поліпептидом. Наприклад, фрагменти антитіла Fc та пептидні мітки переважно застосовуються для отримання злитих білків, призначених для застосування як сенсibilізуючих антигенів. 30 Вектори для експресії таких злитих білків можна побудувати шляхом злиття у рамкових генах, які кодують два або більше бажаних поліпептидних фрагментів, та вставлення злитого гена у вектор експресії, як описано вище. Способи отримання злитих білків описано у Molecular Cloning 2nd ed. [Sambrook, J et al., Molecular Cloning 2nd ed., 9.47-9.58 (1989) Cold Spring Harbor Lab. Press]. Способи отримання GPC3, призначеного для застосування як сенсibilізуючого антигену, та способи імунізації із застосуванням GPC3 специфічно описано у WO 2003/000883, 35 WO 2004/022754 та WO 2006/006693.

Не існує особливого обмеження щодо ссавців, призначених для імунізації сенсibilізуючим антигеном. Однак, переважно вибирати ссавців, враховуючи їх сумісність з батьківськими клітинами, призначеними для застосування для злиття клітин. Загалом, переважно 40 застосовуються гризуни, такі як миші, щури та хом'ячки, кролі та мавпи.

Вищезгаданих тварин імунізують сенсibilізуючим антигеном, застосовуючи відомі способи. Способи імунізації, які зазвичай виконують, включають, наприклад, внутрішньочеревну або підшкірну ін'єкцію сенсibilізуючого антигену ссавцям. Специфічно, сенсibilізуючий антиген відповідним чином розводять PBS (забуферним фосфатом фізіологічним розчином), 45 фізіологічним сольовим розчином або їм подібним. За бажанням, традиційний ад'ювант, такий як повний ад'ювант Фрейнда, змішують з антигеном та суміш емульгують. Після цього сенсibilізуючий антиген вводять ссавцю декілька разів з інтервалами від 4 днів до 21 дня. Відповідні носії можна застосовувати при імунізації сенсibilізуючим антигеном. Зокрема, коли низькомолекулярний частковий пептид застосовується як сенсibilізуючий антиген, тоді іноді 50 бажано для імунізації зчепити сенсibilізуючий антиген з білком-носієм, таким як альбумін або гемоціанін лімфи равлика.

Альтернативно, гібридами, які виробляють бажане антитіло, можна отримати шляхом ДНК-імунізації, як описано нижче. ДНК-імунізація - це спосіб імунізації, який сприяє імуностимуляції внаслідок експресування сенсibilізуючого антигену в організмі тварини, що імунізується в 55 результаті введення вектора ДНК, побудованого так, щоб у організмі тварини відбувалася експресія гена, що кодує білок антигену. Порівняно з традиційними способами імунізації, згідно з якими тваринам, що імунізуються, вводиться білковий антиген, очікується, що ДНК-імунізація матиме переваги, які полягають у наступному:

60 - імуностимуляцію можна здійснювати, зберігаючи при цьому структуру мембранного білка, такого як GPC3; та

- нема необхідності в очищенні антигену для імунізації.

Для того, щоб отримати моноклональне антитіло цього винаходу, застосовуючи ДНК-імунізацію, по-перше, ДНК, що експресує білок GPC3, вводиться тварині, яка підлягає імунізації. ДНК, що кодує GPC3, можна синтезувати за відомими способами, такими як ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція). Отримана ДНК вставляється у відповідний вектор експресії, а потім його вводять тварині, яка підлягає імунізації. Вектори експресії, що переважно застосовуються, включають, наприклад, комерційно доступні вектори експресії, такі як pcDNA3.1. Вектори можна вводити в організм, застосовуючи традиційні способи. Наприклад, ДНК-імунізацію здійснюють, застосовуючи генну гармату, щоб ввести золоті частинки, покриті вектором експресії, у клітини в організмі тварини, що підлягає імунізації. Антитіла, які розпізнають GPC3, можна також отримати за допомогою способів, описаних у WO 2003/104453.

Після імунізації тварини, як описано вище, підвищення у титрі антитіла, що зв'язується з GPC3, підтверджується у сироватці. Після цього імунні клітини забираються із ссавця, а потім їх піддають клітинному злиттю. Зокрема, як імунні клітини переважно застосовуються спленоцити.

Мієломна клітина ссавців застосовується як клітина, що підлягає злиттю з вищезазначеним імуноцитом. Мієломні клітини переважно включають придатний селективний маркер для скринінгу. Селективний маркер вказує на характеристики клітин стосовно їх виживання (або загибелі) за специфічною умовою культивування. Як селективні маркери відомі дефіцит гіпоксантин-гуанін фосфорибозилтрансферази (далі у цьому описі скорочується як дефіцит HGPRT) та дефіцит тимідинкінази (далі у цьому описі скорочується як дефіцит ТК). Клітини з дефіцитом HGPRT або ТК мають чутливість до гіпоксантин-аміноптерин-тимідину (далі у цьому описі скорочується як чутливість до HAT). Чутливі до HAT клітини не можуть синтезувати ДНК у середовищі селекції HAT, та отже вони гинуть. Однак, коли клітини злиті зі здоровими клітинами, вони можуть продовжувати синтез ДНК, застосовуючи при цьому шлях реутилізації здорових клітин, та, завдяки цьому, вони можуть зростати навіть у середовищі селекції HAT.

Клітини з дефіцитом HGPRT та клітини з дефіцитом ТК можна вибирати у середовищі, що містить 6-тіогуанін, 8-азагуанін (далі у цьому описі скорочується як 8AG) або 5'-бромдезоксидуридин, відповідно. Здорові клітини вбиваються, оскільки вони включають ці аналоги піримідину у свої ДНК. Між тим, клітини з дефіцитом цих ферментів можуть вижити у середовищі селекції, оскільки вони не можуть включити ці аналоги піримідину. Крім того, селективний маркер, який позначається як стійкість до G418, яка надається геном стійкості до неоміцину, надає стійкості до 2-дезоксистрептамінових антибіотиків (аналогі гентаміцину). Відомі різні типи мієломних клітин, які є придатними для злиття клітин.

Наприклад, можна переважно застосовувати мієломні клітини, які включають наступні клітини:

P3(P3 × 63Ag8.653) (J. Immunol. (1979) 123 (4), 1548-1550);
 P3 × 63Ag8U.1 (Current Topics in Microbiology and Immunology (1978)81, 1-7);
 NS-1 (C. Eur. J. Immunol. (1976)6 (7), 511-519);
 MPC-11 (Cell (1976) 8 (3), 405-415);
 SP2/0 (Nature (1978) 276 (5685), 269-270);
 FO (J. Immunol. Methods (1980) 35 (1-2), 1-21);
 S194/5.XX0.BU.1 (J. Exp. Med. (1978) 148 (1), 313-323);
 R210 (Nature (1979) 277 (5692), 131-133) тощо.

Клітинне злиття між імуноцитами та мієломними клітинами по суті здійснюється із застосуванням відомих способів, наприклад, способу Kohler and Milstein et al. (Methods Enzymol. (1981) 73: 3-46).

Більш специфічно, злиття клітин можна здійснювати, наприклад, у традиційному культуральному середовищі у присутності агента, який сприяє злиттю клітин. Агенти, що сприяють злиттю, включають, наприклад, поліетиленгліколь (PEG) та вірус Сендай (HVJ). Якщо необхідно, для підвищення ефективності злиття також додається додаткова речовина, така як диметилсульфоксид.

Співвідношення імуноцитів до мієломних клітин можна визначити на власний розсуд, переважно, наприклад, одна мієломна клітина до 1-10 імуноцитів. Культуральні середовища, які слід застосовувати для злиття клітин, включають, наприклад, середовища, придатні для зростання мієломних клітинних ліній, такі як середовище RPMI1640 та середовище MEM, та інші традиційні культуральні середовища, які застосовуються для цього типу клітинної культури. Крім того, сироваткові добавки, такі як фетальна теляча сироватка (FCS), можна переважно додавати до культурального середовища.

Для злиття клітин попередньо визначені кількості вищевказаних імунних клітин та мієломних клітин ретельно змішують у вищевказаному культуральному середовищі. Після цього розчин

PEG (наприклад, з середньою молекулярною масою від приблизно 1000 до 6000), попередньо нагрітий до приблизно 37 °C, додається до цієї суміші у концентрації зазвичай від 30 до 60 % (маса/об'єм). Суміш обережно змішують, щоб отримати бажані злиті клітини (гібридами). Після цього відповідне культуральне середовище, згадане вище, поступово додають до клітин та декілька разів центрифугують, щоб видалити надосадову рідину. Таким чином, можна видалити агентів злиття клітин та їм подібне, які не сприяють росту гібридом.

Отримані таким способом гібридами можна вибирати за допомогою культури, застосовуючи традиційне селективне середовище, наприклад, середовище HAT (культуральне середовище, що містить гіпоксантин, аміноптерин та тимідин). Клітини, які не є бажаними гібридами (незлиті клітини), можна вбити, продовжуючи культивування у вищезгаданому середовищі HAT протягом достатнього періоду часу. Зазвичай, цей період становить від декількох днів до декількох тижнів. Після цього гібридами, які виробляють бажане антитіло, піддаються скринінгу та окремо клонуються за допомогою традиційних способів граничного розведення.

Отримані таким способом гібридами можна вибирати, застосовуючи середовище селекції на основі селективного маркера, властивого мієломі, що застосовується для злиття клітин. Наприклад, клітини з дефіцитом HGPRT або TK можна вибирати шляхом культивування, застосовуючи середовище HAT (культуральне середовище, що містить гіпоксантин, аміноптерин та тимідин). Специфічно, коли чутливі до HAT мієломні клітини застосовуються для злиття клітин, тоді клітини, які успішно злилися зі здоровими клітинами, можуть вибірково проліферувати у середовищі HAT. Клітини, відмінні від бажаних гібридом (незлиті клітини), можна вбити, продовжуючи культивування у вищезгаданому середовищі HAT протягом достатнього періоду часу. Специфічно, бажані гібридами можна вибирати шляхом культивування протягом зазвичай від декількох днів до декількох тижнів. Після цього гібридами, які виробляють бажане антитіло, піддаються скринінгу та окремо клонуються за допомогою традиційних способів граничного розведення.

Бажані антитіла можна переважно вибирати та окремо клонувати за допомогою способів скринінгу на основі відомої реакції антиген/антитіло. Наприклад, моноклональне антитіло, що зв'язується з GPC3, може зв'язуватися з GPC3, що експресується на поверхні клітини. Таке моноклональне антитіло можна скринувати за допомогою сортування флуоресцентно-активованих клітин (FACS). FACS – це система, яка оцінює зв'язування антитіла з клітинною поверхнею шляхом аналізу клітин, які контактують з флуоресцентним антитілом, із застосуванням лазерного променя, та шляхом вимірювання флуоресценції, що випромінюється окремими клітинами.

Для того, що відбирати гібридами, які виробляють моноклональне антитіло цього винаходу, за допомогою FACS, спочатку готують клітини, що експресують GPC3. Клітини, які переважно застосовуються для скринінгу, - це клітини ссавців, у яких GPC3 експресується примусово. Як контрольну, активність антитіла щодо зв'язування з GPC3 на клітинній поверхні можна вибірково визначити, застосовуючи як клітини-хазяїни нетрансформовані клітини ссавців. Специфічно, гібридами, що виробляють анти-GPC3 моноклональне антитіло, можна відокремити шляхом відбирання гібридом, які виробляють антитіло, яке зв'язується з клітинами, примушеними експресувати GPC3, а не з клітинами-хазяїнами.

Альтернативно, активність антитіла щодо зв'язування з іммобілізованими клітинами, що експресують GPC3, можна оцінювати на основі принципів ELISA. Наприклад, клітини, що експресують GPC3, іммобілізуються у комірках планшета ELISA. Культуральні супернатанти гібридом піддають контакту з іммобілізованими клітинами у комірках та визначають антитіла, що зв'язуються з іммобілізованими клітинами. Коли моноклональні антитіла походять від миші, тоді антитіла, зв'язані з клітинами, можна визначити, застосовуючи антитіло анти-імуноглобуліну миші. Гібридами, які виробляють бажане антитіло, яке має антигензв'язувальну спроможність, вибираються за допомогою вищевказаного скринінгу, та їх можна клонувати за допомогою способу граничного розведення або йому подібного.

Отримані таким способом гібридами, що виробляють моноклональне антитіло, можна пересіяти у традиційному культуральному середовищі та зберігати у рідкому азоті протягом тривалого періоду часу.

Вищезгадані гібридами культивують за традиційним способом, та бажані моноклональні антитіла можна отримати з культуральних надосадкових рідин. Альтернативно, гібридами вводяться сумісним ссавцям та зростають у них, а моноклональні антитіла отримують з асцитів. Попередній спосіб придатний для отримання антитіл з високою чистотою.

Також можна з перевагою застосовувати антитіла, які кодуються генами антитіла, які клонуються з клітин, що виробляють антитіло, таких як вищезгадані гібридами. Клонований ген антитіла вставляється у відповідний вектор, та цей вектор вводиться у хазяїна, щоб

експресувати антитіло, що кодується геном. Способи виділення генів антитіла, вставлення генів у вектори та трансформування клітин-хазяїнів вже запроваджені, наприклад, Vandamme et al. (Eur. J. Biochem. (1990) 192(3), 767-775). Також відомі способи отримання рекомбінантних антитіл, які описано нижче.

Наприклад, кДНК, що кодує варіабельну ділянку (V-ділянку) анти-GPC3 антитіла, отримують з клітин гібридами, які експресують анти-GPC3 антитіло. Для цього спочатку екстрагують тотальну РНК з гібридом. Способи, які застосовуються для екстрагування мРНК з клітин, включають, наприклад:

- спосіб ультрацентрифугування з гуанідином (Biochemistry (1979) 18(24), 5294-5299) та
- спосіб AGPC (Anal. Biochem. (1987) 162(1), 156-159).

Екстраговані мРНК можна очистити, застосовуючи набір для очищення мРНК (GE Healthcare Bioscience) або йому подібне. Альтернативно, також комерційно доступними є набори для екстрагування тотальної мРНК безпосередньо з клітин, такі як QuickPrep mRNA Purification Kit (GE Healthcare Bioscience). мРНК можна отримати з гібридом, застосовуючи такі набори. кДНК, що кодують V-ділянку антитіла, можна синтезувати з отриманих мРНК, застосовуючи ревертазу. кДНК можна синтезувати, застосовуючи набір AMV Reverse Transcriptase First-strand cDNA Synthesis Kit (Seikagaku Co.) або йому подібне. Крім того, набір ампліфікації кДНК SMART RACE (Clontech) та спосіб 5'-RACE на основі ПЛР (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1988) 85(23), 8998-9002; Nucleic Acids Res. (1989) 17(8), 2919-2932) можна відповідним чином застосовувати для синтезу та ампліфікації кДНК. У такому процесі синтезу кДНК відповідні сайти рестрикційних ферментів, які описано нижче, можна вводити в обидва кінці кДНК.

Спосіб 5'-RACE, при якому застосовуються праймери для ампліфікації гена варіабельної ділянки, традиційно застосовується для виділення гена, що кодує варіабельну ділянку. По-перше, бібліотеку кДНК 5'-RACE будують за допомогою синтезу кДНК, застосовуючи як матрицю РНК, екстраговані з клітин гібридами. Комерційно доступний набір, такий як набір ампліфікації кДНК SMART RACE, відповідним чином застосовується для синтезу бібліотеки кДНК 5'-RACE.

Фрагмент кДНК, що представляє інтерес, очищають від одержаного продукту ПЛР, а потім здійснюють його лігування до ДНК вектора. Рекомбінантний вектор будують таким чином і вводять в *E. coli* або подібне. Після відбору колонії бажаний рекомбінантний вектор може бути одержаний з *E. coli*, що утворюють колонію. Після цього за відомими способами, такими як спосіб дидезокси-обриву нуклеотидного ланцюга, тестують, чи має рекомбінантний вектор кДНК нуклеотидну послідовність, що представляє інтерес.

Для виділення гена, що кодує варіабельну ділянку, традиційно використовують спосіб 5'-RACE, у якому використовують праймери, щоб ампліфікувати варіабельну ділянку гена. По-перше, як матрицю будують бібліотеку кДНК 5'-RACE за допомогою синтезу кДНК, використовуючи РНК, екстрагованих з гібридомних клітин. Комерційно доступний набір для ампліфікації кДНК, такий як SMART RACE cDNA Amplification Kit, є прийнятним для застосування, щоб синтезувати бібліотеку кДНК 5'-RACE.

Ген антитіла ампліфікується внаслідок ПЛР із застосуванням отриманої бібліотеки кДНК 5'-RACE як матриці. Праймери для ампліфікування гена мишачого антитіла можна побудувати на основі відомих послідовностей гена антитіла. Нуклеотидні послідовності праймерів варіюються залежно від підкласу імуноглобуліну. Отже, переважно, щоб підклас визначався заздалегідь, застосовуючи при цьому комерційно доступний набір, такий як набір для визначення ізотипів мишачого моноклонального антитіла Iso Strip (Roche Diagnostics).

Специфічно, наприклад, праймери, які дозволяють ампліфікувати гени, які кодують важкі ланцюги $\gamma 1$, $\gamma 2a$, $\gamma 2b$ та $\gamma 3$ та легкі ланцюги κ та λ , застосовуються для виділення генів, що кодують мишачий IgG. Зазвичай, праймер, який гібридується з сайтом константної ділянки поряд з варіабельної ділянкою, застосовується як 3'-бічний праймер для ампліфікації гена варіабельної ділянки IgG. Між тим, праймер, що входить до набору побудови бібліотеки кДНК 5'-RACE, застосовується як 5'-бічний праймер.

Ампліфіковані таким способом продукти ПЛР застосовуються для реконструювання імуноглобулінів, що складаються з комбінації важкого та легкого ланцюгів. Бажане антитіло можна вибрати, застосовуючи як індикатор активність зв'язування з GPC3 реконструйованого імуноглобуліну. Наприклад, коли на меті стоїть виділення антитіла проти GPC3, більш переважно, щоб зв'язування антитіла з GPC3 було специфічним. Антитіло, що зв'язується з GPC3, можна піддати скринінгу, наприклад, застосовуючи наступні кроки:

- (1) контактування клітини, що експресує GPC3, з антитілом, яке включає V-ділянку, яка кодується кДНК, виділеною з гібридами;
- (2) виявлення зв'язування антитіла з клітиною, що експресує GPC3; та
- (3) вибір антитіла, яке зв'язується з клітиною, що експресує GPC3.

Способи виявлення зв'язування антитіла з клітинами, що експресують GPC3, є відомими. Специфічно, зв'язування антитіла з клітинами, що експресують GPC3, можна виявити за допомогою вищевказаних способів, таких як FACS. Імобілізовані зразки клітин, що експресують GPC3, відповідним чином застосовуються для оцінювання зв'язувальної активності антитіла.

Переважні способи скринінгу антитіл, які застосовують зв'язувальну активність як індикатор, також включають способи пенінгу, які застосовують фагові вектори. Способи скринінгу, що застосовують фагові вектори, є переважними, коли гени антитіла виділяються з бібліотек підкласів важкого ланцюга та легкого ланцюга з популяції клітин, що експресують поліклональне антитіло. Гени, які кодують варіабельні ділянки важкого ланцюга та варіабельні ділянки легкого ланцюга, можна зшити за допомогою відповідної лінкерної послідовності, щоб утворити одноланцюговий Fv (scFv). Фаги, які презентують scFv на своїй поверхні, можна отримати внаслідок вставлення гена, що кодує scFv, у фаговий вектор. Фаги контактують з антигеном, який представляє інтерес. Після цього ДНК, яка кодує scFv, що має зв'язувальну активність, яка представляє інтерес, можна виділити шляхом збирання фагів, зв'язаних з антигеном. Цей процес можна повторювати, якщо необхідно збагатити scFv, що має бажану зв'язувальну активність.

Після виділення кДНК, яка кодує V-ділянку анти-GPC3 антитіла, яке представляє інтерес, кДНК перетравлюється рестрикційними ферментами, які розпізнають рестрикційні сайти, введені в обидва кінці кДНК. Переважні рестрикційні ферменти розпізнають та розщеплюють нуклеотидну послідовність, яка виникає у нуклеотидній послідовності гена антитіла з низькою частотою. Крім того, рестрикційний сайт для ферменту, який виробляє липкий кінець, переважно вводиться у вектор, який вставляється у перетравлений фрагмент унікальної копії у правильній орієнтації. кДНК, яка кодує V-ділянку анти-GPC3 антитіла, перетравлюється, як описано вище, та це вставляється у відповідний вектор експресії, щоб побудувати вектор експресії антитіла. У цьому випадку, якщо ген, який кодує константну ділянку антитіла (C-ділянку), та ген, який кодує вищезгадану V-ділянку, зливаються у рамці, тоді отримують химерне антитіло. У цьому описі "химерне антитіло" означає, що походження константної ділянки відрізняється від походження варіабельної ділянки. Отже, окрім гетерохимерних антитіл миша/людина, алохимерні антитіла людина/людина включено до химерних антитіл цього винаходу. Вектор експресії химерного антитіла можна побудувати шляхом вставлення гена вищезгаданої V-ділянки у вектор експресії, який вже має константну ділянку. Специфічно, наприклад, послідовність розпізнавання для рестрикційного ферменту, який вирізає ген вищезгаданої V-ділянки, можна відповідним чином розташувати на 5'-боці вектора експресії, який несе ДНК, яка кодує константну ділянку бажаного антитіла (C-ділянку). Вектор експресії химерного антитіла будується шляхом зливання у рамці двох генів, перетравлених однаковою комбінацією рестрикційних ферментів.

Для того, щоб отримати анти-GPC3 моноклональне антитіло, гени антитіла вставляються у вектор експресії так, що гени експресуються під контролем регуляторної ділянки експресії. Регуляторна ділянка експресії для експресії антитіла включає, наприклад, енхансери та промотори. Крім того, відповідну сигнальну послідовність можна приєднати до аміно-кінця, так щоб експресоване антитіло виділялося назовні клітин. У Прикладах, описаних нижче, пептид, що має амінокислотну послідовність MGWSCILFLVATATGVHS (SEQ ID NO: 3), застосовується як сигнальна послідовність. Між цим, можна приєднати інші відповідні сигнальні послідовності. Експресований поліпептид розщеплюється на карбоксильному кінці вищезгаданої послідовності, та отриманий поліпептид виділяється назовні клітин як зрілий поліпептид. Після цього відповідні клітини-хазяїни трансформуються вектором експресії, внаслідок чого отримують рекомбінантні клітини, що експресують ДНК, яка кодує анти-GPC3 антитіло.

ДНК, які кодують важкий ланцюг (H-ланцюг) та легкий ланцюг (L-ланцюг) антитіла, окремо вставляються у різні вектори експресії, щоб експресувати ген антитіла. Молекулу антитіла, яка має H- та L-ланцюги, можна експресувати шляхом спільного трансфектування однієї й тієї ж клітини-хазяїни цими векторами, у які гени H-ланцюга та гени L-ланцюга відповідно вставлені. Альтернативно, клітини-хазяїни можна трансформувати єдиним вектором експресії, у який вставлено ДНК, які кодують H- та L-ланцюги (дивись WO 94/11523).

Для отримання антитіла шляхом введення виділених генів антитіла у відповідних хазяїнів існує багато відомих комбінацій векторів експресії/клітин-хазяїнів. Усі ці системи експресії можна застосовувати для виділення доменів, які включають варіабельні ділянки антитіла цього винаходу. Відповідні еукаріотичні клітини, що застосовуються як клітини-хазяїни, включають клітини тварин, клітини рослин та клітини грибів. Специфічно, клітини тварин включають, наприклад, наступні клітини:

(1) клітини ссавців: CHO, COS, міеломи, нирки новонародженого хом'яка (BHK), HeLa, Vero або їм подібні;

(2) клітини земноводних: овоцити *Xenopus* або їм подібні; та

(3) клітини комах: sf9, sf21, Tn5 або їм подібні.

5 Крім того, щодо рослинної клітини - відома система експресії гена антитіла, яка застосовує клітини, що походять з роду *Nicotiana*, наприклад з *Nicotiana tabacum*. Культивовані клітини калусу можна відповідним чином застосовувати для трансформації рослинних клітин.

Крім того, наступні клітини можна застосовувати як клітини грибів:

10 дріжджі: рід *Saccharomyces*, такі як *Saccharomyces cerevisiae*, та рід *Pichia*, такі як *Pichia pastoris*; та

міцеліальні гриби: рід *Aspergillus* такі як *Aspergillus niger*.

Крім того, також відомі системи експресії генів антитіла, які застосовують прокаріотичні клітини. Наприклад, коли застосовуються бактеріальні клітини, тоді клітини *E. coli*, клітини *Bacillus subtilis* та їм подібні можна придатним чином застосовувати у цьому винаході. Вектори експресії, які несуть гени антитіла, які представляють інтерес, вводяться у ці клітини шляхом трансфекції. Трансфектовані клітини культивуються *in vitro*, а бажане антитіло можна отримати з культури трансформованих клітин.

Окрім вищевказаних клітин-хазяїнів трансгенні тварини можуть також застосовуватися для того, щоб отримати рекомбінантне антитіло. Тобто, антитіло можна отримати від тварини, якій
20 ввели ген, що кодує антитіло, яке представляє інтерес. Наприклад, ген антитіла можна побудувати як злитий ген шляхом вставлення у рамці у ген, який кодує білок, який виробляється специфічно у молоці. β -казеїн кози або йому подібне можна застосовувати, наприклад, як білок, який секретується у молоко. Фрагменти ДНК, які містять злитий ген, вставлений за допомогою гена антитіла, впорскуються в ембріон кози, а потім цей ембріон вводиться козі. Бажані антитіла
25 можна отримати як білок, злитий з білком молока від молока, виробленого трансгенною козою, народженою від кози-реципієнта ембріона (або її потомства). Крім того, для того, щоб збільшити об'єм молока, яке містить бажане антитіло, вироблене трансгенною козою, за необхідністю трансгенній козі можна ввести гормони (Ebert, K. M. et al., *Bio/Technology* (1994) 12 (7), 699-702).

Коли антигензв'язувальна молекула, описана у цьому описі, вводиться людині, тоді домен, який походить від генетично рекомбінантного антитіла, яке штучно модифікували для зниження гетерологічної антигенності проти людини та йому подібне, можна відповідним чином застосовувати як домен антигензв'язувальної молекули, яка включає варіабельну ділянку антитіла. Такі генетично рекомбінантні антитіла включають, наприклад, гуманізовані антитіла. Ці модифіковані антитіла відповідним чином отримують за допомогою відомих способів.

35 Варіабельна ділянка антитіла, яка застосовується для отримання домену антигензв'язувальної молекули, яка включає варіабельну ділянку антитіла, описану у цьому описі, зазвичай утворюється трьома гіперваріабельними ділянками (CDR), які відокремлюються чотирма каркасними ділянками (FR). CDR - це ділянка, яка по суті визначає специфічність зв'язування антитіла. Амінокислотні послідовності CDR є надзвичайно різноманітними. З іншого
40 боку, амінокислотні послідовності, які утворюють FR, часто мають високу ідентичність навіть серед антитіл з різною специфічністю зв'язування. Тому, зазвичай, специфічність зв'язування певного антитіла можна ввести в інше антитіло шляхом трансплантації CDR.

Гуманізоване антитіло також називають реконструйованим антитілом людини. Специфічно, відомі гуманізовані антитіла, отримані шляхом трансплантації CDR антитіла тварини, що не є
45 людиною, такого як мишаче антитіло, в антитіло людини. Також відомі загальні способи генної інженерії для отримання гуманізованих антитіл. Специфічно, наприклад, ПЛР з праймерами, що перекриваються, відома як спосіб трансплантації CDR мишачого антитіла до FR людини. У ПЛР з праймерами, що перекриваються, нуклеотидна послідовність, яка кодує CDR мишачого антитіла, яке підлягає трансплантації, додається до праймерів для синтезування FR антитіла
50 людини. Праймери отримують для кожної з чотирьох FR. Зазвичай вважають, що коли здійснюється трансплантація мишачої CDR до FR людини, вибір FR людини, яка має високу ідентичність з мишачою FR, є переважним для підтримання функції CDR. Тобто, зазвичай переважно застосовувати FR людини, яка включає амінокислотну послідовність, яка має високу ідентичність з амінокислотною послідовністю FR, прилеглої до мишачої CDR, яка підлягає трансплантації.
55

Нуклеотидні послідовності, які підлягають зшиванню, будуються так, щоб вони були з'єднані одна з іншою у рамці. FR людини окремо синтезують, застосовуючи відповідні праймери. Внаслідок цього отримують продукти, у яких ДНК, що кодує мишачу CDR, приєднана до ДНК, що кодує окремі FR. Нуклеотидні послідовності, які кодує мишачу CDR кожного продукту,
60 будуються так, щоб вони перекривали одна іншу. Після цього реакцію синтезу комплементарної

ниті здійснюють для того, щоб відпалити ділянки CDR, що перекриваються, продуктів, синтезованих із застосуванням гена антитіла людини як матриці. FR людини зшиваються за допомогою послідовностей мишачої CDR внаслідок цієї реакції.

Ген V-ділянки повної довжини, у якому три CDR та чотири FR зрештою зшиті, ампліфікується із застосуванням праймерів, які гібридизовані до його 5'- або 3'-кінців та які додані за допомогою придатних послідовностей розпізнавання рестрикційних ферментів. Вектор експресії для гуманізованого антитіла можна отримати шляхом вставлення ДНК, отриманої, як описано вище, та ДНК, яка кодує С-ділянку антитіла людини, у вектор експресії, так що вони зшиваються у рамці. Після того, як рекомбінантний вектор трансфектується у клітину-хазяїна, щоб утворити рекомбінантні клітини, рекомбінантні клітини культивуються, а ДНК, що кодує гуманізоване антитіло, експресується, щоб отримати гуманізоване антитіло у клітинній культурі [дивись European Patent Publication No. EP 239400 та International Patent Publication No. WO 1996/002576].

Внаслідок якісного або кількісного вимірювання та оцінювання антигензв'язувальної активності гуманізованого антитіла, отриманого так, як описано вище, можна придатним чином вибирати FR антитіла людини, які дозволяють CDR утворювати придатний антигензв'язувальний сайт, коли зшивання відбувається через CDR. За необхідності, амінокислотні залишки у FR можна замінити, так щоб CDR реконструйованого антитіла людини утворювали відповідний антигензв'язувальний сайт. Наприклад, мутації амінокислотної послідовності можна ввести у FR, застосовуючи спосіб ПЛР, який застосовується для трансплантації мишачої CDR у FR людини. Більш специфічно, часткові мутації нуклеотидної послідовності можна ввести у праймери, які гібридизуються з FR. Мутації нуклеотидної послідовності вводяться у FR, синтезовані внаслідок застосування таких праймерів. Мутантні послідовності FR, які мають бажані характеристики, можна вибирати шляхом вимірювання та оцінювання активності мутантного антитіла із заміщеною амінокислотою щодо зв'язування з антигеном за вищезгаданим способом (Sato, K. et al., Cancer Res. (1993) 53: 851-856).

Альтернативно, бажані антитіла людини можна отримати шляхом імунізації трансгенних тварин, які мають весь імунний репертуар генів антитіла людини [дивись WO 1993/012227; WO 1992/003918; WO 1994/002602; WO 1994/025585; WO 1996/034096; WO 1996/033735], за способом ДНК-імунізації.

Крім того, також відомі способи отримання антитіл людини шляхом пенінгу, застосовуючи бібліотеки антитіл людини. Наприклад, V-ділянка антитіла людини експресується як однокланове антитіло (scFv) на поверхні фагу за допомогою способу фагового відображення. Можна відібрати фаги, які експресують scFv, яке зв'язується з антигеном. Послідовність ДНК, яка кодує V-ділянку антитіла людини, яка зв'язується з антигеном, можна визначити шляхом аналізу генів вибраних фагів. Визначається послідовність ДНК scFv, що зв'язується з антигеном. Вектор експресії отримують шляхом зливання послідовностей V-ділянки у рамці з послідовністю С-ділянки бажаного антитіла людини та вставлення цього продукту у відповідний вектор експресії. Вектор експресії вводять у клітини, відповідні для експресії, такі, які описано вище. Антитіло людини можна отримати внаслідок експресії гена, що кодує антитіло, у клітинах. Ці способи вже відомі [дивись WO 1992/001047; WO 1992/020791; WO 1993/006213; WO 1993/011236; WO 1993/019172; WO 1995/001438; WO 1995/015388].

Домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3 (GPC3)

У цьому описі фраза "домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3 (GPC3)" означає частину антитіла, яка включає ділянку, яка специфічно зв'язується з вищезгаданим білком GPC3, або з усім або частиною часткового пептиду білка GPC3, а також є комплементарною до нього. Домени, які включають варіабельну ділянку антитіла, можна отримати з варіабельних доменів одного або численних антитіл. Переважно, домени, які включають варіабельну ділянку антитіла, включають варіабельні ділянки легкого ланцюга та важкого ланцюга (VL та VH) антитіла. Придатні приклади таких доменів, які включають варіабельні ділянки антитіла, включають "однокланове (scFv)", "однокланове антитіло", "Fv", "однокланове Fv 2 (scFv2)", "Fab", "F(ab')2" тощо.

Домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин

У цьому описі фраза "домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин" означає частину антитіла, яка зв'язується з комплексом рецептора Т-клітин та яка включає ділянку, яка специфічно зв'язується з усім або частиною комплексу рецептора Т-клітин, а також є комплементарною до нього. Комплекс рецепторів Т-клітин може бути сам по собі рецептором Т-клітин або молекулою-адаптером, яка

складає комплекс рецептора Т-клітин поряд з рецептором Т-клітин. CD3 є придатною як молекула-адаптер.

Домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з рецептором Т-клітин

У цьому описі фраза "домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з рецептором Т-клітин" означає частину антитіла, яка зв'язується з рецептором Т-клітин внаслідок включення ділянки, яка специфічно зв'язується з усім або частиною рецептора Т-клітин, а також є комплементарною до нього.

Частина рецептора Т-клітин, з якою зв'язується домен цього винаходу, може бути варіабельною ділянкою або константною ділянкою, проте переважним є епітоп, що є присутнім у константній ділянці. Приклади послідовності константної ділянки включають α -ланцюг рецептора Т-клітин RefSeq Accession No. CAA26636.1 (SEQ ID NO: 4), β -ланцюг рецептора Т-клітин RefSeq Accession No. C25777 (SEQ ID NO: 5), γ 1-ланцюг рецептора Т-клітин RefSeq Accession No. A26659 (SEQ ID NO: 6), γ 2-ланцюг рецептора Т-клітин RefSeq Accession No. AAB63312.1 (SEQ ID NO: 7) та δ -ланцюг рецептора Т-клітин RefSeq Accession No. AAA61033.1 (SEQ ID NO: 8).

Домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з CD3

У цьому описі фраза "домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з CD3" означає частину антитіла, яка зв'язується з CD3 внаслідок включення ділянки, яка специфічно зв'язується з усім або частиною CD3, а також є комплементарною до нього. Переважно, домен включає варіабельні ділянки легкого ланцюга та варіабельні ділянки важкого ланцюга (VL та VH) анти-CD3 антитіла. Придатні приклади такого домену включають "одноланцюговий Fv (scFv)", "одноланцюгове антитіло", "Fv", "одноланцюговий Fv 2 (scFv2)", "Fab", "F(ab')₂" тощо.

Домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з CD3, цього винаходу, може бути будь-яким доменом, що зв'язується з епітопом, доки епітоп існує у послідовності γ -ланцюга, δ -ланцюга або ϵ -ланцюга, що складають CD3 людини. У цьому винаході переважно застосовується домен, який включає варіабельну ділянку легкого ланцюга анти-CD3 антитіла (VL) та варіабельну ділянку важкого ланцюга анти-CD3 антитіла (VH), які зв'язуються з епітопом, присутнім у зовнішньоклітинній ділянці ϵ -ланцюга комплексу CD3 людини. Окрім варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) анти-CD3 антитіла та варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) анти-CD3 антитіла, описаних у Прикладах, як такі домени придатним чином застосовуються різні відомі домени, які зв'язуються з CD3 та містять варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL) антитіла, що зв'язується з CD3, та варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH) антитіла, що зв'язується з CD3, та домени антитіла ОКТ3 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, 4914-4917). Можна відповідним чином застосовувати домен, який містить варіабельну ділянку антитіла та який походить від анти-CD3 антитіла, яке має бажані властивості, при цьому домен отримують внаслідок імунізації бажаної тварини вищевказаним способом, застосовуючи γ -ланцюг, δ -ланцюг або ϵ -ланцюг, які складають CD3 людини. Антитіла людини та належним чином гуманізовані антитіла, як описано вище, можна відповідним чином застосовувати як анти-CD3 антитіло, щоб утворити домен, який містить варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з CD3. Стосовно структури γ -ланцюга, δ -ланцюга або ϵ -ланцюга, які складають CD3, їхні полінуклеотидні послідовності наведено у SEQ ID No: 9 (NM_000073.2), 10 (NM_000732.4) та 11 (NM_000733.3), а їхні поліпептидні послідовності наведено у SEQ ID No: 12 (NP_000064.1), 13 (NP_000723.1) та 14 (NP_000724.1) (номер доступу у RefSeq показано у дужках).

Домени, які містять варіабельну ділянку антитіла, в антигензв'язувальних молекулах цього винаходу можуть зв'язуватися з одним тим же епітопом. У цьому описі один і той же самий епітоп може бути присутнім у білку, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2 або 14. Альтернативно, домени, які містять варіабельну ділянку антитіла, в антигензв'язувальних молекулах цього винаходу можуть зв'язуватися з різними епітопами, відповідно. У цьому описі різні епітопи можуть бути присутніми у білку, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2 або 14.

Специфічний

Термін "специфічний" означає, що одна молекула, яка залучається у специфічне зв'язування, не демонструє будь-якого суттєвого зв'язування з молекулами, відмінними від однієї або набору молекул-партнерів по зв'язуванню. Крім того, цей термін також застосовується, коли домен, який містить варіабельну ділянку антитіла, є специфічним до певного епітопу серед численних епітопів в антигені. Коли епітоп, з яким зв'язується домен, який містить варіабельну ділянку антитіла, включений в декілька різних антигенів, тоді

антигензв'язувальні молекули, які включають цей домен, що містить цю варіабельну ділянку антитіла, можуть зв'язуватися з різними антигенами, які мають цей епітоп.

Епітоп

"Епітоп" означає антигенну детермінанту в антигені та стосується сайту антигену, з яким зв'язується домен антигензв'язувальної молекули, яка включає варіабельну ділянку антитіла, описану у цьому описі. Отже, наприклад, епітоп можна визначити згідно з його структурою. Альтернативно, епітоп можна визначити згідно з антигензв'язувальною активністю антигензв'язувальної молекули, яка розпізнає епітоп. Коли антиген - це пептид або поліпептид, тоді епітоп можна визначати амінокислотними залишками, які утворюють епітоп. Альтернативно, коли епітоп - це цукровий ланцюг, тоді епітоп можна визначати за структурою його специфічного цукрового ланцюга.

Лінійний епітоп - це епітоп, який містить епітоп, первинна амінокислотна послідовність якого розпізнається. Такий лінійний епітоп зазвичай містить принаймні три та більше, звичайно принаймні п'ять, наприклад, від приблизно 8 до 10 або від приблизно 6 до 20 амінокислот у його специфічній послідовності.

На відміну від лінійного епітопу "конформаційний епітоп" - це епітоп, у якому первинна амінокислотна послідовність, що містить епітоп, не є єдиною детермінантою епітопу, що розпізнається (наприклад, первинна амінокислотна послідовність конформаційного епітопу необов'язково розпізнається антитілом, що визначає епітоп). Конформаційні епітопи можуть містити більшу кількість амінокислот порівняно з лінійними епітопами. Антитіло, яке розпізнає конформаційний епітоп, розпізнає тривимірну структуру пептиду або білка. Наприклад, коли молекула білка складається та утворює тривимірну структуру, тоді амінокислоти та/або головні ланцюги поліпептиду, які утворюють конформаційний епітоп, упорядковуються, а епітоп стає таким, що він може розпізнаватися антитілом. Способи визначення конформацій епітопу включають, проте не обмежуються ними, наприклад, рентгенівську кристалографію, двовимірний ядерно-магнітний резонанс, сайт-специфічне мічення спінів та електронний парамагнітний резонанс. Дивись, наприклад, *Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology* (1996), Vol. 66, Morris (ed.).

Нижче описано приклад способу підтвердження зв'язування з епітопом тестової антигензв'язувальної молекули, яка включає домен, який містить варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з GPC3. Згідно з прикладами, наведеними нижче, також можна придатним чином здійснювати спосіб підтвердження зв'язування з епітопом тестової антигензв'язувальної молекули, яка включає домен, який містить варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин.

Наприклад, розпізнавання лінійного епітопу, присутнього у молекулі GPC3, тестовою антигензв'язувальною молекулою, яка включає домен, який містить варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з GPC3, підтверджується нижче. Лінійний пептид, який включає амінокислотну послідовність, яка складає зовнішньоклітинний домен GPC3, синтезується для здійснення вищезгаданої мети. Пептид можна синтезувати хімічним способом. Альтернативно, його можна отримати за допомогою способів генної інженерії, застосовуючи ділянку у кДНК GPC3, яка кодує амінокислотну послідовність, що відповідає зовнішньоклітинному домену. Далі, оцінюється активність зв'язування між лінійним пептидом, який включає амінокислотну послідовність, яка складає зовнішньоклітинний домен, та тестовою антигензв'язувальною молекулою, яка включає домен, який містить варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з GPC3. Наприклад, за допомогою ELISA, який застосовує іммобілізований лінійний пептид як антиген, можна оцінити активність зв'язування антигензв'язувальної молекули з пептидом. Альтернативно, активність зв'язування з лінійним пептидом можна виявити на підставі рівня інгібування, яке спричиняється лінійним пептидом під час зв'язування антигензв'язувальної молекули з клітинами, що експресують GPC3. Ці тести можуть виявити активність зв'язування антигензв'язувальних молекул з лінійним пептидом.

Крім того, розпізнавання тривимірної структури епітопу тестовою антигензв'язувальною молекулою, яка включає домен, який містить варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з GPC3, підтверджується нижче. Клітини, що експресують GPC3, отримують для здійснення вищезгаданої мети. Наприклад, коли тестова антигензв'язувальна молекула, яка включає домен, який містить варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з GPC3, контактує з клітинами, що експресують GPC3, тоді вона міцно зв'язується з клітинами, проте, з іншого боку, трапляються випадки, коли антигензв'язувальна молекула суттєво не зв'язується з іммобілізованим лінійним пептидом, який включає амінокислотну послідовність, яка складає зовнішньоклітинний домен GPC3. У цих випадках термін "суттєво не зв'язується" означає активність зв'язування у 80 % або менше, зазвичай 50 % або менше, переважно 30 %

або менше та особливо переважно 15 % або менше відносно активності зв'язування з клітинами, що експресують GPC3, людини.

Способи аналізу активності зв'язування тестової антигензв'язувальної молекули, яка містить домен, що зв'язується з антигеном GPC3, з клітинами, що експресують GPC3, включають, наприклад, способи, описані у *Antibodies: A Laboratory Manual* (Ed Harlow, David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory (1988) 359-420). Специфічно, оцінювання можна виконувати на основі принципу ELISA або сортування флуоресцентно-активованих клітин (FACS), застосовуючи клітини, що експресують GPC3, як антиген.

У форматі ELISA активність зв'язування тестової антигензв'язувальної молекули, що містить домен зв'язування з антигеном GPC3, з клітинами, що експресують GPC3, можна оцінити кількісно, порівнюючи рівні сигналу, згенерованого ферментативною реакцією. Специфічно, тестова антигензв'язувальна молекула додається до планшета ELISA, на якому іммобілізували клітини, що експресують GPC3. Після цього тестову антигензв'язувальну молекулу, зв'язану з клітинами, виявляють, застосовуючи мічене ферментом антитіло, яке розпізнає тестову антигензв'язувальну молекулу. Альтернативно, коли застосовується FACS, тоді готується серія розведень тестової антигензв'язувальної молекули, а титр зв'язування антитіла для клітин, що експресують GPC3, можна визначити, щоб порівняти активність зв'язування тестової антигензв'язувальної молекули з клітинами, що експресують GPC3.

Зв'язування тестової антигензв'язувальної молекули з антигеном, що експресується на поверхні клітин, суспендованих у буфері або йому подібному, можна визначити, застосовуючи проточний цитометр. Відомі проточні цитометри включають, наприклад, наступні пристрої:

FACSCanto™ II
FACSAria™
FACSArray™
FACSVantage™ SE
FACSCalibur™ (yci - торгові назви BD Biosciences)
EPICS ALTRA HyPerSort
Cytomics FC 500
EPICS XL-MCL ADC EPICS XL ADC
Cell Lab Quanta/Cell Lab Quanta SC (yci - торгові назви Beckman Coulter).

Переважні способи аналізу активності зв'язування тестової антигензв'язувальної молекули, яка містить домен зв'язування антигену GPC3 з антигеном, включають, наприклад, наступний спосіб. По-перше, клітини, що експресують GPC3, реагують з тестовою антигензв'язувальною молекулою, а потім це забарвлюється FITC-міченим вторинним антитілом, яке розпізнає поліпептидний комплекс. Тестову антигензв'язувальну молекулу відповідним чином розводять придатним буфером, щоб отримати комплекс з бажаною концентрацією. Наприклад, комплекс можна застосовувати у концентрації у межах діапазону від 10 мкг/мл до 10 нг/мл. Потім інтенсивність флуоресценції та кількість клітин визначаються за допомогою FACSCalibur (BD). Інтенсивність флуоресценції, отримана внаслідок аналізу із застосуванням CELL QUEST Software (BD), тобто середнє геометричне значення, відображає кількість зв'язаних з антитілом клітин. Тобто, зв'язувальну активність тестової антигензв'язувальної молекули, яку представлено кількістю тестової антигензв'язувальної молекули, що зв'язалася, можна визначити шляхом вимірювання середнього геометричного значення.

Чи має тестова антигензв'язувальна молекула, яка містить домен зв'язування антигену GPC3, спільний епітоп з іншою антигензв'язувальною молекулою, можна визначити на основі конкурування між двома комплексами для того ж самого епітопу. Конкурування між антигензв'язувальними молекулами можна виявити за допомогою епітоп-перехресного конкурентного аналізу або йому подібного. Наприклад, конкурентний аналіз ELISA - це переважний епітоп-перехресний конкурентний аналіз.

Специфічно, при епітоп-перехресному конкурентному аналізі білок GPC3, іммобілізований у комірках мікротитраційного планшета, попередньо інкубується у присутності або відсутності антигензв'язувальної молекули, що є конкурентом-кандидатом, а потім до цього додають тестову антигензв'язувальну молекулу. Кількість тестової антигензв'язувальної молекули, зв'язаної у комірках з білком GPC3, опосередковано корелюється зі спроможністю зв'язування антигензв'язувальної молекули, що є конкурентом-кандидатом, яка конкурує щодо зв'язування з таким самим епітопом. Тобто, чим більша афінність антигензв'язувальної молекули, що є конкурентом, для такого ж самого епітопу, тим нижча активність зв'язування тестової антигензв'язувальної молекули з комірками, покритими білком GPC3.

Кількість тестової антигензв'язувальної молекули, зв'язаної з комірками через білок GPC3, можна легко визначити шляхом попереднього мічення антигензв'язувальної молекули.

Наприклад, мічену біотином антигензв'язувальну молекулу вимірюють, застосовуючи кон'югат авідин/пероксидаза та відповідний субстрат. Зокрема, епітоп-перехресний конкурентний аналіз, який застосовує ферментні мітки, такі як пероксидаза, називається "конкурентним аналізом ELISA". Антигензв'язувальну молекулу можна також мітити іншими речовинами для мічення, які дозволяють здійснювати виявлення та вимірювання. Специфічно, відомі радіоактивні мітки, флуоресцентні мітки та їм подібні.

Коли антигензв'язувальна молекула, що є конкурентом-кандидатом, спроможна блокувати зв'язування тестової антигензв'язувальної молекули, яка містить домен зв'язування антигену GPC3, принаймні на 20 %, переважно принаймні на 20-50 % та більш переважно принаймні на 50 % порівняно з активністю зв'язування у контрольному експерименті, здійсненому у відсутності антигензв'язувальної молекули, що є конкурентом, тоді визначають, що тестова антигензв'язувальна молекула суттєво зв'язується з таким самим епітопом, з яким зв'язується антигензв'язувальна молекула, що є конкурентом, або конкурує щодо зв'язування з таким самим епітопом.

Коли структуру епітопу, з яким зв'язується тестова антигензв'язувальна молекула, яка містить домен зв'язування антигену GPC3, вже визначено, тоді можна визначити, чи мають спільний епітоп тестова та контрольна антигензв'язувальні молекули, порівнявши активності зв'язування двох антигензв'язувальних молекул з пептидом, отриманим внаслідок введення амінокислотних мутацій у пептид, який утворює епітоп.

Для того, щоб вимірити згадані вище активності зв'язування, наприклад, активності зв'язування тестової та контрольної антигензв'язувальних молекул з лінійним пептидом, у який введена мутація, вони порівнюються у вищезгаданому форматі ELISA. Окрім способів ELISA активність зв'язування з мутантним пептидом, зв'язаним з колонкою, можна визначити, пропустивши потоком тестову та контрольну антигензв'язувальні молекули через колонку, з наступним кількісним оцінюванням антигензв'язувальної молекули, елюйованої у розчин елюювання. Відомі способи адсорбції мутантного пептиду у колонці, наприклад, у формі злитого з глутатіон-S-трансферазою (GST) пептиду.

Альтернативно, коли визначений епітоп - це конформаційний епітоп, тоді наступним способом можна визначити, чи мають тестова та контрольна антигензв'язувальні молекули спільний епітоп. По-перше, готують клітини, що експресують GPC3, та клітини, що експресують GPC3 з мутацією, введеною в епітоп. Тестова та контрольна антигензв'язувальні молекули додаються до клітинної суспензії, отриманої внаслідок суспендування цих клітин у відповідному буфері, такому як PBS. Після цього клітинні суспензії ретельно промивають буфером та до них додають FITC-мічене антитіло, яке розпізнає тестову та контрольну антигензв'язувальні молекули. Інтенсивність флуоресценції та кількість клітин, забарвлених міченим антитілом, визначають за допомогою FACSCalibur (BD). Тестовий та контрольний поліпептидні комплекси відповідают чиним розводять придатним буфером та їх застосовують при бажаних концентраціях. Наприклад, їх можна застосовувати при концентрації у межах діапазону від 10 мкг/мл до 10 нг/мл. Інтенсивність флуоресценції, визначена внаслідок аналізу із застосуванням CELL QUEST Software (BD), тобто середнє геометричне значення, відображає кількість зв'язаного з клітинами міченого антитіла. Тобто, зв'язувальну активність тестової та контрольної антигензв'язувальних молекул, яку представлено кількістю міченого антитіла, що зв'язалося, можна визначити шляхом вимірювання середнього геометричного значення.

У вищевказаному способі, можна оцінити, наприклад, за наступним способом, чи антигензв'язувальна молекула "не зв'язується суттєво з клітинами, що експресують мутантний GPC3". По-перше, тестову та контрольну антигензв'язувальні молекули, зв'язані з клітинами, що експресують мутантний GPC3, забарвлюють міченим антитілом. Потім визначають інтенсивність флуоресценції клітин. Коли FACSCalibur застосовується для виявлення флуоресценції шляхом проточної цитометрії, тоді визначену інтенсивність флуоресценції можна проаналізувати, застосовуючи CELL QUEST Software. З даних середнього геометричного значення у присутності та відсутності антигензв'язувальної молекули порівняльне значення ($\Delta\text{Geo-Mean}$) можна розрахувати за наступною формулою, щоб визначити коефіцієнт зростання інтенсивності флуоресценції, як наслідок зв'язування антигензв'язувальною молекулою.

$$\Delta\text{Geo-Mean} = \frac{\text{Geo-Mean (у присутності антигензв'язувальної молекули)}}{\text{Geo-Mean (у відсутності антигензв'язувальної молекули)}}$$

Порівняльне значення середнього геометричного значення (значення $\Delta\text{Geo-Mean}$ для молекули мутантного GPC3), яке визначено завдяки вищевказаному аналізу та яке відображає кількість тестової антигензв'язувальної молекули, зв'язаної з клітинами, що експресують мутантний GPC3, порівнюється з порівняльним значенням середнього геометричного значення, яке відображає кількість тестової антигензв'язувальної молекули, зв'язаної з клітинами, що

експресують GPC3. У цьому випадку концентрації тестової антигензв'язувальної молекули, яка застосовується для визначення порівняльних значень середнього геометричного значення для клітин, що експресують GPC3, та клітин, що експресують мутантний GPC3, особливо переважно регулюються так, щоб вони були рівними або по суті рівними. Антигензв'язувальна молекула, про яку підтверджено, що вона розпізнає епітоп у GPC3, застосовується як контрольна антигензв'язувальна молекула.

Якщо порівняльне значення $\Delta\text{Geo-Mean}$ тестової антигензв'язувальної молекули для клітин, що експресують мутантний GPC3, є меншим порівняно з порівняльним значенням $\Delta\text{Geo-Mean}$ тестової антигензв'язувальної молекули для клітин, що експресують GPC3, на принаймні 80 %, переважно 50 %, більш переважно 30 % та особливо переважно 15 %, тоді тестовий поліпептидний комплекс "суттєво не зв'язується з клітинами, що експресують мутантний GPC3". Цю формулу для визначення середнього геометричного значення описано у CELL QUEST Software User's Guide (BD biosciences). Коли порівняння демонструє, що порівняльні значення є по суті еквівалентними, тоді можна визначити, що епітоп для тестової та контрольної антигензв'язувальних молекул є однаковим.

Варіабельний фрагмент (Fv)

У цьому описі термін "варіабельний фрагмент (Fv)" означає мінімальну одиницю похідного від антитіла антигензв'язувального домену, що складається з пари варіабельної ділянки легкого ланцюга антитіла (VL) та варіабельної ділянки важкого ланцюга антитіла (VH). У 1988 році Skerra та Pluckthun визначили, що гомогенні та активні антитіла можна отримати з фракції периплазми *E. Coli* внаслідок вставлення гена антитіла праворуч від бактеріальної сигнальної послідовності та індукування експресії цього гена в *E. coli* (Science (1988) 240(4855), 1038-1041). У Fv, отриманому з фракції периплазми, VH пов'язується з VL таким чином, що вони зв'язуються з антигеном.

У цьому описі Fv переважно включає, наприклад, пару Fv, яка є антигензв'язувальною молекулою або їй подібним, та яка включає:

(1) двовалентний антигензв'язувальний домен, який є двовалентним scFv, де один одновалентний scFv двовалентного scFv зшитий з одним поліпептидом, який утворює домен Fc за допомогою фрагмента Fv важкого ланцюга, який утворює CD3-зв'язувальний домен, а інший одновалентний scFv зшитий з іншим поліпептидом, який утворює домен Fc за допомогою фрагмента Fv легкого ланцюга, який утворює CD3-зв'язувальний домен;

(2) домен, який включає домен Fc, який не має активності зв'язування з рецептором Fcγ та який походить від амінокислот, які утворюють домен Fc IgG1, IgG2a, IgG3 або IgG4; та

(3) принаймні одновалентний домен, що зв'язується з CD3,

де фрагменти Fv легкого ланцюга та важкого ланцюга пов'язуються, щоб утворити домен, який зв'язується з CD3 так, щоб він зміг зв'язуватися з антигеном CD3.

scFv, одноланцюгове антитіло та sc(Fv)2

У цьому описі терміни "scFv", "одноланцюгове антитіло" та "sc(Fv)2" - усі означають фрагмент антитіла з одним поліпептидним ланцюгом, який містить варіабельні ділянки, які походять від важкого та легкого ланцюгів, а не з константної ділянки. Зазвичай, одноланцюгове антитіло також містить поліпептидний лінкер між доменами VL та VH, який сприяє утворенню бажаної структури, яка, як вважають, сприяє зв'язуванню з антигеном. Одноланцюгове антитіло обговорюється докладно Pluckthun у "The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Vol. 113, Rosenberg and Moore, eds., Springer-Verlag, New York, 269-315 (1994)". Дивись також Міжнародну патентну публікацію WO 1988/001649; патенти США №№ 4,946,778 та 5,260,203. В особливому варіанті здійснення одноланцюгове антитіло може бути біспецифічним та/або гуманізованим.

scFv - це антигензв'язувальний домен, у якому VH та VL, які утворюють Fv, зшиті разом за допомогою пептидного лінкера (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85(16), 5879-5883). VH та VL можуть утримуватися на близькій відстані за допомогою пептидного лінкера.

sc(Fv)2 - це одноланцюгове антитіло, у якому чотири варіабельні ділянки двох VL та двох VH зшиті лінкерами, такими як пептидні лінкери, утворюючи єдиний ланцюг (J Immunol. Methods (1999) 231(1-2), 177-189). Дві VH та дві VL можуть походити від різних моноклональних антитіл. Такі sc(Fv)2 переважно включають, наприклад, біспецифічне sc(Fv)2, яке розпізнає два епітопи, присутні в єдиному антигені, як описано у Journal of Immunology (1994) 152(11), 5368-5374. sc(Fv)2 можна отримати за способами, відомими фахівцям у галузі. Наприклад, sc(Fv)2 можна отримати шляхом зшивання scFv лінкером, таким як пептидний лінкер.

У цьому описі форма антигензв'язувального домену, який утворює sc(Fv)2, включає антитіло, у якому дві одиниці VH та дві одиниці VL розташовані у порядку VH, VL, VH та VL ([VH]-лінкер-[VL]-лінкер-[VH]-лінкер-[VL]), починаючи з N-кінця одноланцюгового поліпептиду.

Порядок розташування двох одиниць VH та двох одиниць VL не обмежується вищезгаданою формою, та їх можна розташувати у будь-якому порядку. Приклади порядку форми перелічено нижче.

- 5 [VL]-лінкер-[VH]-лінкер-[VH]-лінкер-[VL]
 [VH]-лінкер-[VL]-лінкер-[VL]-лінкер-[VH]
 [VH]-лінкер-[VH]-лінкер-[VL]-лінкер-[VL]
 [VL]-лінкер-[VL]-лінкер-[VH]-лінкер-[VH]
 [VL]-лінкер-[VH]-лінкер-[VL]-лінкер-[VH]

10 Молекулярну форму sc(Fv)₂ також докладно описано у WO 2006/132352. Згідно з цими описами фахівці у галузі можуть відповідним чином приготувати бажаний sc(Fv)₂, щоб отримати антигензв'язувальні молекули, описані у цьому описі.

Крім того, антигензв'язувальні молекули цього винаходу можуть бути кон'югованими з полімером-носієм, таким як ПЕГ, або з органічною сполукою, такою як протираковий агент. Альтернативно, послідовність додавання цукрового ланцюга переважно вставляється у

15 поліпептидні комплекси, так що цукровий ланцюг виробляє бажаний ефект.

Лінкери, що підлягають застосуванню для зшивання варіабельних ділянок антитіла, включають довільні пептидні лінкери, які можна вводити шляхом генної інженерії, синтетичні лінкери та лінкери, описані у, наприклад, Protein Engineering, 9(3), 299-305, 1996. Однак, переважними у цьому винаході є пептидні лінкери. Довжина пептидних лінкерів особливо не

20 обмежується, та фахівці у галузі можуть вибрати її придатним чином згідно з метою. Довжина становить переважно п'ять амінокислот або більше (без особливого обмеження, верхня границя зазвичай становить 30 амінокислот або менше, переважно 20 амінокислот або менше) та особливо переважно 15 амінокислот. Коли sc(Fv)₂ містить три пептидні лінкери, тоді їхня довжина може бути однаковою або різною.

25 Наприклад, такі пептидні лінкери включають:

- Ser
 Gly·Ser
 Gly·Gly·Ser
 Ser·Gly·Gly
 30 Gly·Gly·Gly·Ser (SEQ ID NO: 15)
 Ser·Gly·Gly·Gly (SEQ ID NO: 16)
 Gly·Gly·Gly·Gly·Ser (SEQ ID NO: 17)
 Ser·Gly·Gly·Gly·Gly (SEQ ID NO: 18)
 Gly·Gly·Gly·Gly·Gly·Ser (SEQ ID NO: 19)
 35 Ser·Gly·Gly·Gly·Gly·Gly (SEQ ID NO: 20)
 Gly·Gly·Gly·Gly·Gly·Gly·Ser (SEQ ID NO: 21)
 Ser·Gly·Gly·Gly·Gly·Gly·Gly (SEQ ID NO: 22)
 (Gly·Gly·Gly·Gly·Ser (SEQ ID NO: 17))_n
 (Ser·Gly·Gly·Gly·Gly (SEQ ID NO: 18))_n,

40 де n - це ціле число: 1 або більше. Довжину або послідовності пептидних лінкерів можуть легко вибрати фахівці у галузі залежно від мети.

Синтетичні лінкери (хімічні агенти, які перехресно зшивають) зазвичай застосовуються, щоб перехресно зшити пептиди, наприклад:

- 45 N-гідрокси сукцинімід (NHS),
 дисукцинімідил суберат (DSS),
 біс(сульфосукцинімідил) суберат (BS³),
 дитіобіс(сукцинімідил пропіонат) (DSP),
 дитіобіс(сульфосукцинімідил пропіонат) (DTSSP),
 етиленгліколь біс(сукцинімідил сукцинат) (EGS),
 50 етиленгліколь біс(сульфосукцинімідил сукцинат) (sulfo-EGS),
 дисукцинімідил тартрат (DST), дисульфосукцинімідил тартрат (sulfo-DST),
 біс[2-(сукцинімідоксикарбонілокси)етил] сульфон (BSOCOES) та
 біс[2-(сульфосукцинімідоксикарбонілокси)етил] сульфон (sulfo-BSOCOES). Ці агенти, що

здатні перехресно зшиватися, є комерційно доступними.

55 Зазвичай потрібно три лінкери для зшивання чотирьох варіабельних ділянок антитіла разом. Лінкери, які підлягають застосуванню, можуть бути однакового типу або різних типів.

Fab, F(ab')₂ та Fab'

"Fab" складається з єдиного легкого ланцюга та з домену CH1 та варіабельної ділянки єдиного важкого ланцюга. Важкий ланцюг молекули Fab не може утворювати дисульфідні зв'язки з іншою молекулою важкого ланцюга.

60

"F(ab')₂" або "Fab" отримують шляхом обробки імуноглобуліну (моноклонального антитіла) протеазою, такою як пепсин та папаїн, та вони означають фрагмент антитіла, одержаний внаслідок перетравлення імуноглобуліну (моноклонального антитіла) поруч з дисульфідними зв'язками, присутніми між шарнірними ділянками у кожному з двох Н-ланцюгів. Наприклад, папаїн розщеплює IgG ліворуч від дисульфідних зв'язків, присутніх між шарнірними ділянками у кожному з двох Н-ланцюгів, внаслідок чого утворюються два гомологічні фрагменти антитіла, у яких L-ланцюг, що включає VL (варіабельну ділянку L-ланцюга) та CL (константну ділянку L-ланцюга), зшитий з фрагментом Н-ланцюга, який включає VH (варіабельну ділянку Н-ланцюга) та CH₁ (ділянку γ₁ у константній ділянці Н-ланцюга) за допомогою дисульфідного зв'язку на ділянках їх С-кінців. Кожен з цих двох гомологічних фрагментів антитіла називається Fab'.

"F(ab')₂" складається з двох легких ланцюгів та двох важких ланцюгів, які включають константну ділянку домену CH₁ та частину доменів CH₂, так що дисульфідні зв'язки утворені між двома важкими ланцюгами. F(ab')₂, який утворює антигензв'язувальну молекулу, описану у цьому описі, можна переважно отримати наступним способом. Повне моноклональне антитіло або йому подібне, що включає бажаний антигензв'язувальний домен, частково перетравлюється протеазою, такою як пепсин; фрагменти F_c видаляються на колонку Білка А внаслідок адсорбції. Протеаза особливо не обмежується, доки вона може розщеплювати повне антитіло вибірково способом, щоб утворити F(ab')₂ за відповідною умовою стартової ферментативної реакції, такою як рН. Такі протеази включають, наприклад, пепсин та фіцін.

Домен F_c

Домен F_c, який утворює антигензв'язувальну молекулу, описану у цьому описі, можна переважно отримати наступним способом. Антитіло, таке як моноклональне антитіло, частково перетравлюється протеазою, такою як пепсин. Потім отриманий фрагмент адсорбується на колонку Білка А або колонку Білка G та елюється відповідним буфером елювання. Протеаза особливо не обмежується, доки вона може розщеплювати антитіло, такі як моноклональні антитіла, за відповідною умовою стартової ферментативної реакції, такою як рН. Такі протеази включають, наприклад, пепсин та фіцін.

Описані у цьому описі антигензв'язувальні молекули включають домен F_c зі зниженою активністю зв'язування з рецептором Fcγ, який включає амінокислоти, що утворюють домен Fc IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4.

Ізотип антитіла визначається згідно зі структурою константної ділянки. Константні ділянки ізотипів IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4 називаються Cγ₁, Cγ₂, Cγ₃ та Cγ₄, відповідно. Приклади амінокислотних послідовностей поліпептидів домену F_c, які утворюють Cγ₁, Cγ₂, Cγ₃ та Cγ₄ людини, наведено у SEQ ID NO: 23, 24, 25 та 26, відповідно. Взаємозв'язок між амінокислотними залишками, які утворюють кожен амінокислотну послідовність, та Європейською номенклатурою Кебота (у цьому описі також позначається EU INDEX), продемонстровано на Фігурі 18.

Домен F_c означає ділянку, відмінну від F(ab')₂, яка включає два легких ланцюги та два важких ланцюги, які включають частину константної ділянки, яка включає домен CH₁ та ділянку між доменами CH₁ та CH₂ так, що дисульфідні зв'язки утворені між двома важкими ланцюгами. Домен F_c, який утворює антигензв'язувальну молекулу, описану у цьому винаході, можна переважно отримати наступним способом. Моноклональне антитіло IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 або йому подібне частково перетравлюється протеазою, такою як пепсин, з наступним елюванням фракції, що адсорбується на колонку Білка А. Протеаза особливо не обмежується, доки вона може розщеплювати суцільне антитіло вибірково способом, внаслідок чого виробляється F(ab')₂ за відповідною умовою стартової ферментативної реакції, такою як рН. Такі протеази включають, наприклад, пепсин та фіцін.

Рецептор Fcγ

Рецептор Fcγ означає рецептор, спроможний зв'язуватися з доменом F_c моноклональних антитіл IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4, включає усіх членів, які належать до сімейства білків, які по суті кодуються геном рецептора Fcγ. У людини це сімейство включає FcγRI (CD64), що включає ізоформи FcγRIa, FcγRIb та FcγRIc; FcγRII (CD32), що включає ізоформи FcγRIIa (включаючи алотипи H131 та R131), FcγRIIb (включаючи FcγRIIb-1 та FcγRIIb-2) та FcγRIIc; та FcγRIII (CD16), що включає ізоформу FcγRIIIa (включаючи алотипи V158 та F158) та FcγRIIIb (включаючи алотипи FcγRIIIb-NA1 та FcγRIIIb-NA2); а також усі неідентифіковані ізоформи FcγRs, FcγR людини та їх алотипи. Однак, рецептор Fcγ не обмежується цими прикладами. Не обмежуючись ними, Fcγ включає ті рецептори, що походять від людей, мишей, щурів, кролів та мавп. FcγR може походити від будь-яких організмів. Мишачий FcγR включає, не обмежуючись ними, FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) та FcγRIII-2 (CD16-2), а також усі неідентифіковані мишачі ізоформи FcγRs, FcγR та їх алотипи. Такі переважні рецептори Fcγ включають, наприклад,

FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32), FcγRIIB (CD32), FcγRIIIA (CD16) та/або FcγRIIIB (CD16) людини. Поліпептидну послідовність та амінокислотну послідовність FcγRI наведено у SEQ ID No: 27 (NM_000566.3) та 28 (NP_000557.1), відповідно; поліпептидну послідовність та амінокислотну послідовність FcγRIIA наведено у SEQ ID No: 29 (BC020823.1) та 30 (AAH20823.1), відповідно; поліпептидну послідовність та амінокислотну послідовність FcγRIIB наведено у SEQ ID No: 31 (BC146678.1) та 32 (AAI46679.1), відповідно; поліпептидну послідовність та амінокислотну послідовність FcγRIIIA наведено у SEQ ID No: 33 (BC033678.1) та 34 (AAH33678.1), відповідно; та поліпептидну послідовність та амінокислотну послідовність FcγRIIIB наведено у SEQ ID No: 35 (BC128562.1) та 36 (AAI28563.1), відповідно (номер доступу RefSeq показано у кожних дужках). Чи має рецептор Fcγ активність зв'язування з доменом Fc моноклонального антитіла IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4, можна визначити, окрім вищевказаних форматів FACS та ELISA, за допомогою скринінгу ALPHA (гомогенного аналізу підсиленої за рахунок ефекту близькості люмінесценції), способу BIACORE на основі поверхневого плазмонного резонансу (SPR) та інших (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2006) 103(11), 4005-4010).

Між тим, "Fc-ліганд" або "ліганд-ефектор" означає молекулу та переважно поліпептид, який зв'язується з доменом Fc антитіла, утворюючи лігандний комплекс Fc/Fc. Ця молекула може походити від будь-яких організмів. Зв'язування Fc-ліганду з Fc переважно індукує одну або більше ефекторних функцій. Такі Fc-ліганди включають, проте не обмежуються ними, рецептори Fc, FcγR, FcαR, FcεR, FcRn, C1q та C3, лектин, що зв'язує манан, рецептор маннози, Білок A Staphylococcus, Білок G Staphylococcus та вірусні FcγRs. Fc-ліганди також включають гомологи рецептора Fc (FcRH) (Davis et al., (2002) Immunological Reviews 190, 123-136), які є сімейством рецепторів Fc, гомологічних до FcγR. Fc-ліганди також включають неідентифіковані молекули, які зв'язуються з Fc.

Активність зв'язування з рецептором Fcγ

Ослаблену активність зв'язування домену Fc з будь-яким з рецепторів Fcγ, FcγIIA, FcγIIB, FcγIIIA та/або FcγIIIB можна визначити за допомогою вищевказаних форматів FACS та ELISA, а також за допомогою скринінгу ALPHA (гомогенного аналізу підсиленої за рахунок ефекту близькості люмінесценції) та способу BIACORE на основі поверхневого плазмонного резонансу (SPR) (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2006) 103(11), 4005-4010).

Скринінг ALPHA виконується за допомогою технології ALPHA, яка базується на принципі, описаному нижче, із застосуванням двох типів гранул: гранул-донорів та гранул-акцепторів. Люмінесцентний сигнал виявляється лише, коли молекули, зшиті з гранулами-донорами, біологічно взаємодіють з молекулами, зшитими з гранулами-акцепторами, та коли дві гранули розташовані близько одна до одної. Збуджений за допомогою лазерного променя фотосенсибілізатор у гранулі-донорі перетворює кисень навколо гранули у збуджений атомарний кисень. Коли атомарний кисень розповсюджується навколо гранул-донорів та досягає гранул-акцепторів, розташованих поблизу, тоді усередині гранул-акцепторів індукується хемілюмінесцентна реакція. Ця реакція зрештою спричиняє випромінювання світла. Якщо молекули, зшиті з гранулами-донорами, не взаємодіють з молекулами, зшитими з гранулами-акцепторами, тоді атомарний кисень, що виробляється гранулами-донорами, не досягає гранул-акцепторів, а хемілюмінесцентна реакція не відбувається.

Наприклад, мічена біотином антигензв'язувальна молекула іммобілізується на гранулах-донорах, а рецептор Fcγ, мічений глутатіон S-трансферазою, іммобілізується на гранулах-акцепторах. За відсутності антигензв'язувальної молекули, яка включає конкурентний мутантний домен Fc, рецептор Fcγ взаємодіє з антигензв'язувальною молекулою, яка включає домен Fc природного типу, індукуючи внаслідок цього сигнал від 520 до 620 нм. Антигензв'язувальна молекула, яка має немічений мутантний домен Fc, конкурує з антигензв'язувальною молекулою, яка включає домен Fc природного типу, щодо взаємодії з рецептором Fcγ. Відносну афінність зв'язування можна визначити за допомогою кількісного оцінювання зменшення флуоресценції внаслідок конкурування. Відомі способи біотинілування антигензв'язувальних молекул, таких як антитіла, що застосовують Sulfo-NHS-біотин або йому подібне. Відповідні способи для додавання мітки GST до рецептора Fcγ включають способи, у яких застосовуються зливання поліпептидів, які кодуєть Fcγ та GST, у рамці, яка експресує злитий ген, застосовуючи клітини, в які введений вектор, що несе цей ген, з наступним очищенням, при якому застосовується глутатионова колонка. Індукований сигнал можна переважно аналізувати, наприклад, шляхом узгодження з моделлю конкуренції на одному сайті, оснований на аналізі нелінійної регресії із застосуванням програмного забезпечення, такого як GRAPHPAD PRISM (GraphPad; San Diego).

Одна з речовин для спостереження їх взаємодії іммобілізується як ліганд на золотому тонкому шарі сенсорного чипу. Коли світло випромінюється на задній поверхні сенсорного чипа,

так що загальне відбиття відбувається на границі взаємодії між золотим тонким шаром та склом, тоді інтенсивність відбитого світла частково знижується на певному сайті (сигнал SPR). Інша речовина для спостереження їх взаємодії розпилюється як речовина для аналізу на поверхню сенсорного чипа. Маса молекули іммобілізованого ліганду збільшується, коли речовина для аналізу зв'язується з лігандом. Це змінює коефіцієнт рефракції розчинника на поверхні сенсорного чипа. Зміна коефіцієнта рефракції спричиняє позиційний зсув сигналу (SPR) (навіпаки, дисоціація зсуває сигнал назад до первинної позиції). У системі Biacore величина зсуву, описаного вище (тобто, зміна маси на поверхні сенсорного чипа), наноситься на вертикальну вісь графіка, та, отже, зміна маси за часом представляється як виміряні дані (сенсограма). Кінетичні параметри (константа швидкості асоціації (k_a) та константа швидкості дисоціації (k_d)) визначаються з кривої сенсорами, та афінність (KD) визначається як відношення між цими двома константами. У способах BIACORE переважно застосовується аналіз інгібування. Приклади такого аналізу інгібування описано у Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2006) 103(11), 4005-4010.

У цьому описі вираз "активність зв'язування з рецептором Fc γ знижується" означає, наприклад, що на основі вищевказаного способу аналізу конкурентна активність тестової антигензв'язувальної молекули становить 50 % або менше, переважно 45 % або менше, 40 % або менше, 35 % або менше, 30 % або менше, 20 % або менше або 15 % або менше, та особливо переважно 10 % або менше, 9 % або менше, 8 % або менше, 7 % або менше, 6 % або менше, 5 % або менше, 4 % або менше, 3 % або менше, 2 % або менше або 1 % або менше, ніж конкурентна активність контрольної антигензв'язувальної молекули.

Антигензв'язувальні молекули, які включають домен Fc моноклонального антитіла IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 можна відповідним чином застосовувати як контрольні антигензв'язувальні молекули. Структури домену Fc наведено у SEQ ID No: 37 (А додається до кінця N згідно з номером доступу RefSeq AAC82527.1), 38 (А додається до кінця N згідно з номером доступу RefSeq AAB59393.1), 25 (А додається до кінця N згідно з номером доступу RefSeq CAA27268.1) та 39 (А додається до кінця N згідно з номером доступу RefSeq AAB59394.1). Крім того, коли антигензв'язувальну молекулу, яка включає мутантний домен Fc антитіла певного ізо типу, застосовують як тестову речовину, тоді ефект мутації мутанта на активність зв'язування з рецептором Fc γ оцінюється із застосуванням, як контрольної, антигензв'язувальної молекули, яка включає домен Fc такого ж самого ізо типу. Як описано вище, антигензв'язувальні молекули, які включають мутант домену Fc, активність зв'язування якого з рецептором Fc γ була визначена як знижена, отримують відповідним чином.

Такі відомі мутанти включають, наприклад, мутантів, які мають делецію амінокислот 231A-238S (Європейська номенклатура) (WO 2009/011941), а також мутантів C226S, C229S, P238S, (C220S) (J. Rheumatol (2007) 34, 11); C226S та C229S (Hum. Antibod. Hybridomas (1990) 1(1), 47-54); C226S, C229S, E233P, L234V та L235A (Blood (2007) 109, 1185-1192).

Специфічно, переважні антигензв'язувальні молекули включають молекули, які включають домен Fc із заміщенням амінокислоти на позиції 220, 226, 229, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 264, 265, 266, 267, 269, 270, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 325, 327, 328, 329, 330, 331 або 332 (Європейська номенклатура) в амінокислотах, які утворюють домен Fc антитіла певного ізо типу. Ізотип антитіла, від якого походить домен Fc, особливо не обмежується та можна застосовувати відповідний домен Fc, що походить від моноклонального антитіла IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. Переважно застосовувати домен Fc, що походить від антитіла IgG1.

Переважні антигензв'язувальні молекули включають, наприклад, молекули, які включають домен Fc, який має будь-яке одне із заміщень, наведених нижче, та позиції яких специфікуються згідно з Європейською номенклатурою (кожен номер представляє позицію амінокислотного залишку у Європейській номенклатурі; та однолітерний символ амінокислоти перед номером представляє амінокислотний залишок перед заміщенням, проте однолітерний символ амінокислоти після номера представляє амінокислотний залишок перед заміщенням) в амінокислотах, які утворюють домен Fc антитіла IgG1:

- (a) L234F, L235E, P331S;
- (b) C226S, C229S, P238S;
- (c) C226S, C229S;
- (d) C226S, C229S, E233P, L234V, L235A;
- (e) L234A, L235A або L235R, N297A;
- (f) L235A або L235R, S239K, N297A,

а також ті, що мають домен Fc, який має делецію амінокислотної послідовності на позиціях від 231 до 238.

Крім того, переважні антигензв'язувальні молекули також включають молекули, які

включають домен Fc, який має будь-яке одне із заміщень, наведених нижче, та позиції яких специфікуються згідно з Європейською номенклатурою в амінокислотах, які утворюють домен Fc антитіла IgG2:

- (g) H268Q, V309L, A330S та P331S;
- (h) V234A;
- (i) G237A;
- (j) V234A та G237A;
- (k) A235E та G237A;

(l) V234A, A235E та G237A. Кожен номер представляє позицію амінокислотного залишку у Європейській номенклатурі; та однолітерний символ амінокислоти перед номером представляє амінокислотний залишок перед заміщенням, проте однолітерний символ амінокислоти після номера представляє амінокислотний залишок перед заміщенням.

Крім того, переважні антигензв'язувальні молекули також включають молекули, які включають домен Fc, який має будь-яке одне із заміщень, наведених нижче, та позиції яких специфікуються згідно з Європейською номенклатурою в амінокислотах, які утворюють домен Fc антитіла IgG3:

- (m) F241A;
- (n) D265A;

(o) V264A. Кожен номер представляє позицію амінокислотного залишку у Європейській номенклатурі; та однолітерний символ амінокислоти перед номером представляє амінокислотний залишок перед заміщенням, проте однолітерний символ амінокислоти після номера представляє амінокислотний залишок перед заміщенням.

Крім того, переважні антигензв'язувальні молекули також включають молекули, які включають домен Fc, який має будь-яке одне із заміщень, наведених нижче, та позиції яких специфікуються згідно з Європейською номенклатурою в амінокислотах, які утворюють домен Fc антитіла IgG4:

- (p) L235A, G237A та E318A;
- (q) L235E;

(r) F234A та L235A. Кожен номер представляє позицію амінокислотного залишку у Європейській номенклатурі; та однолітерний символ амінокислоти перед номером представляє амінокислотний залишок перед заміщенням, проте однолітерний символ амінокислоти після номера представляє амінокислотний залишок перед заміщенням.

Інші переважні антигензв'язувальні молекули включають, наприклад, молекули, які включають домен Fc, у якому будь-яка амінокислота на позиції 233, 234, 235, 236, 237, 327, 330 або 331 (Європейська номенклатура) в амінокислотах, які утворюють домен Fc антитіла IgG1, заміщується амінокислотою відповідної позиції в Європейській номенклатурі у відповідному IgG2 або IgG4.

Переважні антигензв'язувальні молекули також включають, наприклад, молекули, які включають домен Fc, у якому будь-яка одна або більше амінокислот на позиціях 234, 235 та 297 (Європейська номенклатура) в амінокислотах, які утворюють домен Fc антитіла IgG1, заміщуються іншими амінокислотами. Тип амінокислоти після заміщення особливо не обмежується; однак, особливо переважними є антигензв'язувальні молекули, які включають домен Fc, у якому одна або більше амінокислот на позиціях 234, 235 та 297 заміщуються аланіном.

Переважні антигензв'язувальні молекули також включають, наприклад, молекули, які включають домен Fc, у якому амінокислота на позиції 265 (Європейська номенклатура) в амінокислотах, які утворюють домен Fc антитіла IgG1, заміщується іншою амінокислотою. Тип амінокислоти після заміщення особливо не обмежується; однак, особливо переважними є антигензв'язувальні молекули, які включають домен Fc, у якому амінокислота на позиції 265 заміщується аланіном.

Мультиспецифічні антигензв'язувальні молекули

Приклади переважного варіанта "мультиспецифічних антигензв'язувальних молекул" цього винаходу включають мультиспецифічні антитіла. Коли ділянку Fc зі зниженою активністю зв'язування з рецептором Fcγ застосовують як ділянку Fc мультиспецифічного антитіла, тоді ділянку Fc, що походить від мультиспецифічного антитіла, можна відповідним чином застосовувати. Біспецифічні антитіла є особливо переважними як мультиспецифічні антитіла цього винаходу. У цьому випадку біспецифічне антитіло – це антитіло, яке має дві різні специфічності. Біспецифічні антитіла типу IgG можна виділити з міжвидової гібридами (квадроми), яка одержується внаслідок зливання двох типів гібридом, які виробляють антитіла IgG (Milstein et al., Nature (1983) 305, 537-540).

Крім того, біспецифічні антитіла типу IgG виділяються за допомогою введення генів L-ланцюга та H-ланцюга, які складають два типи IgG, які представляють інтерес, тобто загалом 4 гени, у клітини та їх спільного експресування. Однак, кількість комбінацій H- та L-ланцюгів IgG, які можна отримати цими способами, теоретично становить 10 комбінацій. Отже, з 10 типів IgG

важко одержати чистий IgG, який включає бажану комбінацію H- та L-ланцюгів. Крім того, теоретично кількість виділеного IgG, що має бажану комбінацію, помітно зменшується, та через це знадобиться великомасштабне культивування, що в подальшому збільшить затрати на виробництво.

Отже, способи сприяння асоціації серед H-ланцюгів та між L- та H-ланцюгами, які мають бажані комбінації, можна застосовувати до мультиспецифічних антигензв'язувальних молекул цього винаходу.

Наприклад, способи пригнічення небажаної асоціації H-ланцюгів шляхом застосування електростатичного відштовхування на границі взаємодії другої константної ділянки або третьої константної ділянки H-ланцюга антитіла (CH2 або CH3) можна застосовувати до асоціації мультиспецифічних антитіл (WO2006/106905).

У способі пригнічення непередбаченої асоціації H-ланцюга шляхом застосування електростатичного відштовхування на границі взаємодії CH2 або CH3 приклади амінокислотних залишків, що контактують на границі взаємодії іншої константної ділянки H-ланцюга, включають ділянки, які відповідають залишкам на позиціях, згідно з Європейською номенклатурою, 356, 439, 357, 370, 399 та 409 у ділянці CH3.

Більш специфічно, приклади включають антитіло, яке включає два типи ділянок CH3 H-ланцюга, у яких одна або три пари амінокислотних залишків у першій ділянці CH3 H-ланцюга, вибрані з пар амінокислотних залишків, вказаних нижче у (1) - (3), несуть однаковий тип заряду: (1) амінокислотні залишки, включені у ділянку CH3 H-ланцюга на позиціях 356 та 439 згідно з Європейською номенклатурою; (2) амінокислотні залишки, включені у ділянку CH3 H-ланцюга на позиціях 357 та 370 згідно з Європейською номенклатурою; та (3) амінокислотні залишки, включені у ділянку CH3 H-ланцюга на позиціях 399 та 409 згідно з Європейською номенклатурою.

Крім того, антитіло може бути антитілом, у якому пари амінокислотних залишків у другій ділянці CH3 H-ланцюга, яка є відмінною від першої ділянки CH3 H-ланцюга, яку згадано вище, вибираються з вищезгаданих пар амінокислотних залишків від (1) до (3), де від однієї до трьох пар амінокислотних залишків, які відповідають вищезгаданим парам амінокислотних залишків від (1) до (3), які несуть такий самий тип зарядів у першій ділянці CH3 H-ланцюга, згаданій вище, несуть протилежні заряди порівняно з амінокислотними залишками у першій ділянці CH3 H-ланцюга, згаданій вище.

Кожен з амінокислотних залишків, вказаних вище у (1) - (3), підходить близько один до іншого під час асоціації. Фахівці у галузі спроможні визначити позиції, які відповідають вищезгаданим амінокислотним залишкам від (1) до (3) у бажаній ділянці CH3 H-ланцюга або у константній ділянці H-ланцюга, за допомогою гомологічного моделювання та йому подібного, застосовуючи комерційно доступне програмне забезпечення, а амінокислотні залишки цих позицій можна відповідним чином піддати модифікації.

У вищезгаданих антитілах "заряджені амінокислотні залишки" переважно вибираються, наприклад, з амінокислотних залишків, включених у будь-яку з наступних груп:

(a) глютамінова кислота (E) та аспарагінова кислота (D); та

(b) лізин (K), аргінін (R) та гістидин (H).

У вищезгаданих антитілах фраза "що несуть однаковий заряд" означає, наприклад, що усі з двох або більше амінокислотних залишків вибираються з амінокислотних залишків, включених в одну з груп (a) та (b), згаданих вище. Фраза "що несуть протилежні заряди" означає, наприклад, що коли один з амінокислотних залишків серед двох або більше амінокислотних залишків вибирається з амінокислотних залишків, включених в одну з груп (a) та (b), згаданих вище, тоді решта амінокислотних залишків вибираються з амінокислотних залишків, включених в іншу групу.

У переважному варіанті здійснення вищезгадані антитіла можуть мати їхні першу ділянку CH3 H-ланцюга та другу ділянку CH3 H-ланцюга, які перехресно зшиті дисульфідними зв'язками.

У цьому винаході амінокислотні залишки, що піддаються модифікації, не обмежуються вищезгаданими амінокислотними залишками варіабельних ділянок антитіла або константними ділянками антитіла. Фахівці у галузі спроможні ідентифікувати амінокислотні залишки, які утворюють границю взаємодії у мутантних поліпептидах або гетеромультимерах, за допомогою моделювання гомології та йому подібного, застосовуючи комерційно доступне програмне

забезпечення; та амінокислотні залишки цих позицій можна потім піддати модифікації, так щоб регулювати асоціацію.

Інші відомі способи можна також застосовувати для асоціації мультиспецифічних антитіл цього винаходу. Поліпептиди, які містять ділянку Fc та які включають різні амінокислоти, можуть ефективно асоціюватися один з іншим внаслідок заміщення амінокислотного бічного ланцюга, присутнього в одній із ділянок Fc Н-ланцюга антитіла, більшим бічним ланцюгом (виступ), та внаслідок заміщення амінокислотного бічного ланцюга, присутнього у відповідній ділянці Fc іншого Н-ланцюга, меншим бічним ланцюгом (западина), так щоб виступ розташувався у западині [WO1996/027011; Ridgway JB et al., Protein Engineering (1996) 9, 617-621; Merchant A. M. et al. Nature Biotechnology (1998) 16, 677-681; та US20130336973].

Крім того, інші відомі способи можна також застосовувати для утворення мультиспецифічних антитіл цього винаходу. Асоціацію поліпептидів, що мають різні послідовності, можна ефективно індукувати шляхом комплементарної асоціації CH3, застосовуючи побудований взаємозаміною ланцюгів домен CH3, отриманий внаслідок заміни частини одного з доменів CH3 Н-ланцюга антитіла відповідною послідовністю, що походить від IgA, та введення відповідної послідовності, що походить від IgA, у комплементарну частину іншого домену CH3 Н-ланцюга (Protein Engineering Design & Selection, 23; 195-202, 2010). Цей відомий спосіб можна також застосовувати, щоб ефективно утворити мультиспецифічні антитіла, які представляють інтерес.

Крім того, для утворення мультиспецифічних антитіл можна застосовувати технології отримання антитіл, застосовуючи асоціацію CH1 та CL антитіла та асоціацію VH та VL, як описано у WO2011/028952, WO 2014/018572 та Nat Biotechnol. 2014 Feb; 32(2):191-8; технології отримання біспецифічних антитіл, застосовуючи окремо приготовлені моноклональні антитіла у комбінації (Fab Arm Exchange), як описано у WO2008/119353 та WO2011/131746; технології регулювання асоціації між доменами CH3 важкого ланцюга, як описано у WO2012/058768 та WO2013/063702; технології отримання біспецифічних антитіл, що складаються з двох типів легких ланцюгів та одного типу важкого ланцюга, як описано у WO2012/023053; технології отримання біспецифічних антитіл, застосовуючи штами бактеріальних клітин, які індивідуально експресують один з ланцюгів антитіла, яке включає єдиний Н-ланцюг та єдиний L-ланцюг, як описано Christoph et al. (Nature Biotechnology Vol. 31, p 753-758 (2013)); та їм подібні.

Альтернативно, навіть коли мультиспецифічне антитіло, яке представляє інтерес, неможливо ефективно утворити, мультиспецифічне антитіло цього винаходу можна отримати шляхом відокремлення та очищення мультиспецифічного антитіла, яке представляє інтерес, від отриманих антитіл. Наприклад, повідомлялося (WO2007114325) про спосіб, який дозволяє очищувати два типи гомомерних форм та гетеромерного антитіла, що представляє інтерес, шляхом іонообмінної хроматографії, яка надає різницю в ізоелектричних точках внаслідок введення амінокислотних заміщень у варіабельні ділянки двох типів Н-ланцюгів. Як про спосіб очищення гетеромерних антитіл на цей час повідомлялося (WO98050431 та WO95033844) про способи, що застосовують Білок А, щоб очистити гетеродимерне антитіло, яке включає Н-ланцюг мишачого IgG2a, який зв'язується з білком А, та Н-ланцюг щурячого IgG2b, який не зв'язується з Білком А. Крім того, гетеродимерне антитіло можна ефективно очистити само по собі, застосовуючи Н-ланцюги, які містять заміщення амінокислотних залишків на позиціях 435 та 436 згідно з Європейською номенклатурою, що є сайтом зв'язування IgG-Білка А, Тир, His або їм подібним, які є амінокислотами з різною афінністю до Білка А, або застосовуючи Н-ланцюги з різною афінністю до Білка А, отриману згідно зі способом у Посилальному прикладі 5, щоб змінити взаємодію кожного з Н-ланцюгів з Білком А, а потім застосовуючи колонку Білка А.

Альтернативно, загальний L-ланцюг, який може надати спроможності зв'язування з численними різними Н-ланцюгами, можна отримати та застосовувати як загальний L-ланцюг мультиспецифічного антитіла. Ефективної експресії мультиспецифічного IgG можна досягти внаслідок введення генів такого загального L-ланцюга та численних різних Н-ланцюгів у клітини, щоб експресувати IgG (Nature Biotechnology (1998) 16, 677-681). Спосіб вибору загального L-ланцюга, який демонструє сильну спроможність зв'язування з будь-яким з різних Н-ланцюгів, можна також застосовувати при виборі загального Н-ланцюга (WO 2004/065611).

Крім того, ділянку Fc, гетерогенність С-кінця якої покращено, можна відповідним чином застосовувати як ділянку Fc цього винаходу. Більш специфічно, цей винахід пропонує ділянки Fc, отриманні внаслідок видалення гліцину на позиції 446 та лізину на позиції 447, як специфіковано у Європейській номенклатурі, з амінокислотних залишків двох поліпептидів, які складають ділянку Fc, яка походить з IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4.

Декілька, наприклад дві або більше, з цих технологій можна застосовувати у комбінації. Крім того, ці технології можна відповідним чином та окремо застосовувати до двох Н-ланцюгів, що

підлягають асоціації. Крім того, ці способи можна застосовувати у комбінації з вищезгаданою ділянкою Fc, яка має знижену активність зв'язування з рецептором Fcγ. Крім того, антигензв'язувальна молекула цього винаходу може бути молекулою, отриманою окремо, так що вона має таку ж саму амінокислотну послідовність, що базується на антигензв'язувальній молекулі, яку піддавали вищевказаним модифікаціям.

Відповідна мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула цього винаходу включає

(1) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3;

(2) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин; та

(3) домен, який включає ділянку Fc зі зниженою активністю зв'язування з рецептором Fcγ, яку згадано вище, без обмеження щодо її структури.

У цьому винаході кожен з вищезгаданих доменів можна зшити безпосередньо пептидними зв'язками. Наприклад, коли застосовується F(ab')₂ як домен, який включає варіабельну ділянку антитіла за (1) та (2), та ці ділянки Fc як домен, який включає ділянку Fc зі зниженою активністю зв'язування з рецептором Fcγ за (3), тоді поліпептиди, утворені внаслідок зшивання пептидними зв'язками доменів за (1) та (2), які містять варіабельну ділянку антитіла, та домену за (3), який містить ділянку Fc, утворюють структуру антитіла. Такі антитіла можна отримати шляхом очищення від культурального середовища гібридоми, а також внаслідок очищення антитіл від культурального середовища бажаних клітин-хазяїнів, які стабільно несуть полінуклеотиди, які кодують поліпептиди, які складають антитіло.

Приклади переважної варіабельної ділянки Н-ланцюга антитіла цього винаходу, яка міститься у варіабельній ділянці антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3, включають варіабельні ділянки Н-ланцюга антитіла з Таблиці 1, або варіабельні ділянки Н-ланцюга антитіла, які містять послідовності CDR, у яких амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3 є такими ж самими, що і амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3, які містяться у варіабельних ділянках Н-ланцюга з Таблиці 1, або варіабельні ділянки Н-ланцюга антитіла, які є функціонально еквівалентними вищезгаданим варіабельним ділянкам.

Таблиця 1

НАЗВА ПОСЛІДОВН.	SEQ ID NO.	НАЗВА ПОСЛІДОВН.	SEQ ID NO.
H0000	40	GCH042	193
GCH003	170	GCH043	194
GCH005	171	GCH045	195
GCH006	172	GCH053	196
GCH007	173	GCH054	197
GCH008	174	GCH055	198
GCH010	175	GCH056	199
GCH012	176	GCH057	200
GCH013	177	GCH059	201
GCH014	178	GCH060	202
GCH015	179	GCH061	203
GCH016	180	GCH062	204
GCH019	181	GCH064	205
GCH022	182	GCH065	206
GCH023	183	GCH066	207
GCH025	184	GCH067	208
GCH026	185	GCH068	209
GCH027	186	GCH073	210
GCH029	187	GCH094	211
GCH032	188	GCH098	212
GCH034	189	GCH099	213
GCH035	190	GCH100	214
GCH039	191	H0610	215
GCH040	192		

Приклади переважної варіабельної ділянки антитіла цього винаходу, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, включають варіабельні ділянки антитіла, які мають активність зв'язування з рецептором Т-клітин. З рецепторів Т-клітин переважним є CD3, а CD3ε є особливо переважним. Приклади варіабельної ділянки Н-ланцюга антитіла, які містяться у таких варіабельних ділянках антитіла, включають варіабельні ділянки Н-ланцюга антитіла з Таблиці 2, варіабельні ділянки Н-ланцюга антитіла, які мають послідовності CDR, у яких амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3 є такими ж самими, що і амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3, які містяться у варіабельних ділянках Н-ланцюга з Таблиці 2, та варіабельні ділянки Н-ланцюга антитіла, які є функціонально еквівалентними вищезгаданим варіабельним ділянкам.

Таблиця 2

НАЗВА ПОСЛІДОВН.	SEQ ID NO:	НАЗВА ПОСЛІДОВН.	SEQ ID NO:	НАЗВА ПОСЛІДОВН.	SEQ ID NO:
hCE115HA	52	TR01H036	99	TR01H074	135
CE115HA177	64	TR01H037	100	TR01H075	136
CE115HA178	65	TR01H038	101	TR01H076	137
CE115HA179	66	TR01H039	102	TR01H077	138
CE115HA180	67	TR01H040	103	TR01H079	139
hCE115HAa	68	TR01H041	104	TR01H080	140
TR01H006	69	TR01H042	105	TR01H081	141
TR01H007	70	TR01H043	106	TR01H082	142
TR01H008	71	TR01H044	107	TR01H083	143
TR01H009	72	TR01H045	108	TR01H084	144
TR01H010	73	TR01H046	109	TR01H090	145
TR01H011	74	TR01H047	110	TR01H091	146
TR01H012	75	TR01H048	111	TR01H092	147
TR01H013	76	TR01H049	112	TR01H093	148
TR01H014	77	TR01H050	113	TR01H094	149
TR01H015	78	TR01H051	114	TR01H095	150
TR01H016	79	TR01H052	115	TR01H096	151
TR01H017	80	TR01H053	116	TR01H097	152
TR01H018	81	TR01H054	117	TR01H098	153
TR01H019	82	TR01H055	118	TR01H099	154
TR01H020	83	TR01H056	119	TR01H100	155
TR01H021	84	TR01H057	120	TR01H101	156
TR01H022	85	TR01H058	121	TR01H102	157
TR01H023	86	TR01H061	122	TR01H103	158
TR01H024	87	TR01H062	123	TR01H104	159
TR01H025	88	TR01H063	124	TR01H105	160
TR01H026	89	TR01H064	125	TR01H106	161
TR01H027	90	TR01H065	126	TR01H107	162
TR01H028	91	TR01H066	127	TR01H108	163
TR01H029	92	TR01H067	128	TR01H109	164
TR01H030	93	TR01H068	129	TR01H110	165
TR01H031	94	TR01H069	130	TR01H111	166
TR01H032	95	TR01H070	131	TR01H112	167
TR01H033	96	TR01H071	132	TR01H113	168
TR01H034	97	TR01H072	133	TR01H114	169
TR01H035	98	TR01H073	134	TR01H001	420
				TR01H002	421
				TR01H003	422
				TR01H004	423
				rCE115H	424
				CE115HA121	425
				CE115HA122	426
				CE115HA124	427
				CE115HA192	428
				CE115HA236	429
				CE115HA251	430
				CE115HA252	431

Взаємозв'язок між ділянками CDR амінокислотних залишків, які складають амінокислотну послідовність Н-ланцюга антитіла, та номенклатурою Кебота є таким, як показано на Фігурі 13.

5 Для варіабельних ділянок L-ланцюга антитіла, які містяться у варіабельній ділянці антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3, та у варіабельній ділянці антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин цього винаходу, переважно отримати загальний L-ланцюг, який може надати активності зв'язування Н-ланцюгу, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, та активності зв'язування Н-ланцюгу, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, та застосовувати це як варіабельну ділянку загального L-ланцюга мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули.

10 Приклади варіабельної ділянки загального L-ланцюга, яка підлягає застосуванню у цьому винаході, включають варіабельні ділянки L-ланцюга з Таблиці 3, варіабельні ділянки L-ланцюга антитіла, які мають послідовності CDR, у яких амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3 є такими ж самими, що і амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3, які містяться у варіабельних ділянках L-ланцюга антитіла з Таблиці 3, та варіабельні ділянки L-ланцюга антитіла, які є функціонально еквівалентними вищезгаданим варіабельним ділянкам.

15

Таблиця 3

НАЗВА ПОСЛІДОВН.	SEQ ID NO:	НАЗВА ПОСЛІДОВН.	SEQ ID NO:	НАЗВА ПОСЛІДОВН.	SEQ ID NO:
L0000	53	L0125	264	L0214	312
L0002	217	L0126	265	L0215	313
L0003	218	L0127	266	L0216	314
L0006	219	L0129	267	L0217	315
L0007	220	L0132	268	L0218	316
L0008	221	L0134	269	L0219	317
L0009	222	L0136	270	L0220	318
L0011	223	L0137	271	L0222	319
L0012	224	L0138	272	L0223	320
L0013	225	L0139	273	L0224	321
L0014	226	L0140	274	L0226	322
L0015	227	L0141	275	L0227	323
L0016	228	L0143	276	L0228	324
L0032	229	L0144	277	L0229	325
L0038	230	L0145	278	L0230	326
L0039	231	L0147	279	L0231	327
L0041	232	L0148	280	L0232	328
L0042	233	L0149	281	L0233	329
L0043	234	L0151	282	L0234	330
L0044	235	L0152	283	L0235	331
L0045	236	L0154	284	L0236	332
L0046	237	L0155	285	L0237	333
L0047	238	L0157	286	L0238	334
L0062	239	L0160	287	L0239	335
L0063	240	L0161	288	L0240	336
L0064	241	L0163	289	L0241	337
L0065	242	L0167	290	L0242	338
L0066	243	L0168	291	L0243	339
L0069	244	L0173	292	L0246	340
L0075	245	L0175	293	L0247	341
L0079	246	L0180	294	L0248	342
L0082	247	L0181	295	L0249	343
L0085	248	L0186	296	L0250	344
L0089	249	L0187	297	L0258	345
L0090	250	L0200	298	L0259	346
L0091	251	L0201	299	L0260	347
L0093	252	L0202	300	L0261	348
L0104	253	L0203	301	L0262	349
L0106	254	L0204	302	L0263	350
L0107	255	L0205	303	L0264	351
L0109	256	L0206	304	L0265	352
L0113	257	L0207	305	L0266	353
L0115	258	L0208	306	L0267	354
L0117	259	L0209	307	L0268	355
L0120	260	L0210	308	L0269	356
L0122	261	L0211	309	L0270	357
L0123	262	L0212	310	L0271	358
L0124	263	L0213	311	L0272	359

Взаємозв'язок між ділянками CDR амінокислотних залишків, що складають амінокислотну послідовність L-ланцюга антитіла, та номенклатурою Кебота є таким, як показано на Фігурі 14.

5

У цьому винаході фраза "функціонально еквівалентний" означає, що афінності зв'язування для антигену є еквівалентними або, альтернативно, це означає, що цитотоксичні активності проти клітин, що експресують гліпікан 3, або тканин, які містять ці клітини, є еквівалентними, коли "функціональний еквівалент" застосовується як мультиспецифічна антигензв'язувальна

молекула. Афінність зв'язування та цитотоксичну активність можна вимірювати на основі наведеного тут опису. Клітини, що застосовуються для вимірювання цитотоксичної активності, можуть бути бажаними клітинами, що експресують GPC3, або бажаними тканинами, що містять ці клітини, та можна застосовувати, наприклад, PC-10 або NCI-H446, які є раковими клітинними лініями людини, які експресують GPC3. Що стосується константних ділянок антитіла вираз "функціонально еквівалентний" може означати, що зменшення активності зв'язування з рецептором Fcγ є еквівалентними.

Наприклад, "варіабельна ділянка Н-ланцюга антитіла є функціонально еквівалентною варіабельній ділянці Н-ланцюга антитіла, описаній у цьому описі" (тобто, оригінальній варіабельній ділянці Н-ланцюга) означає, що ця ділянка має таку ж саму афінність зв'язування, коли вона об'єднана з описаною у цьому описі варіабельною ділянкою L-ланцюга антитіла, яка утворює пару з оригінальним Н-ланцюгом, або, альтернативно, що ділянка має таку ж саму цитотоксичну активність стосовно клітин, що експресують гліпікан 3, або тканини, що містить ці клітини, коли вона застосовується для мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули. Крім того, "варіабельна ділянка L-ланцюга антитіла є функціонально еквівалентною варіабельній ділянці L-ланцюга антитіла, описаній у цьому описі" (тобто, оригінальній варіабельній ділянці L-ланцюга), означає, що ця ділянка має таку ж саму афінність зв'язування, коли вона об'єднана з описаною у цьому описі варіабельною ділянкою Н-ланцюга антитіла, яка утворює пару з оригінальним L-данцюгом, або, альтернативно, що ділянка має таку ж саму цитотоксичну активність стосовно клітин, що експресують гліпікан 3, або тканини, яка містить ці клітини, коли її застосовують для мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули.

Термін "еквівалентний" необов'язково має означати однакову ступінь активності, та активність може бути підвищеною. Специфічно, для афінітету зв'язування з антигеном приклади включають випадки, коли значення (значення KD/початкове значення KD), отримане внаслідок порівняння з афінітетом зв'язування варіабельних ділянок антитіла, які є контрольними (початкове значення KD), становить 1,5 або менше. Значення відношення: значення KD/початкове значення KD становить переважно 1,3 або менше, переважніше 1,2 або менше, 1,1 або менше, 1,0 або менше, 0,9 або менше, 0,8 або менше, 0,7 або менше, 0,6 або менше або 0,5 або менше. Незважаючи на те, що не існує нижньої границі, приклади включають 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} або 10^{-6} . Більш специфічно, у цьому винаході значення відношення: значення KD/початкове значення KD становить переважно від 10^{-6} до $1,5 \times 10^{-6}$, переважніше від 10^{-6} до 10^{-1} , навіть переважніше від 10^{-6} до 10^{-2} , а іще навіть переважніше від 10^{-6} до 10^{-3} . Для цитотоксичної активності приклади включають випадки, де значення (показник інгібування клітинного росту/початковий показник інгібування клітинного росту), отримане внаслідок порівняння з показником інгібування клітинного росту для мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули, яку застосовують як контрольну (початковий показник інгібування клітинного росту), становить 0,7 або більше. Концентрацію доданої мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули можна визначити відповідним чином, проте переважно вона становить, наприклад, 0,01 нМ, 0,05 нМ, 0,1 нМ, 0,5 нМ або 1 нМ; та переважно вимірювання виконуються при 0,05 нМ або 0,1 нМ. Значення відношення: показник інгібування клітинного росту / початковий показник інгібування клітинного росту становить переважно 0,8 або більше, 0,9 або більше, 1,0 або більше, 1,2 або більше, 1,5 або більше, 2 або більше, 3 або більше, 5 або більше, 10 або більше або 20 або більше. Незважаючи на те, що не існує верхньої границі, значення може становити 10, 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 або 10^6 .

Крім того, для цитотоксичної активності приклади включають випадки, коли значення (концентрація для 50 %-го інгібування клітинного росту/початкова концентрація для 50 %-го інгібування клітинного росту), отримане внаслідок порівняння концентрації оригінальної мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули для 50 %-го інгібування клітинного росту (початкова концентрація для 50 %-го інгібування клітинного росту), становить 1,5 або менше. Концентрація для 50 %-го інгібування клітинного росту означає концентрацію мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули, яка є необхідною для зниження швидкості проліферації клітин наполовину порівняно зі швидкістю, коли мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу не додано. Значення відношення "концентрація для 50 %-го інгібування клітинного росту/початкова концентрація для 50 %-го інгібування клітинного росту" становить переважно 1,3 або менше, переважніше 2 або менше, 1,1 або менше, 1,0 або менше, 0,9 або менше, 0,8 або менше, 0,7 або менше, 0,6 або менше або 0,5 або менше. Незважаючи на те, що не існує нижньої границі, значення може бути, наприклад, 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} або 10^{-6} . Специфічно, значення становить переважно від 10^{-6} до $1,5 \times 10^{-6}$, переважніше від 10^{-6} до 10^{-1} , навіть переважніше від 10^{-6} до 10^{-2} та іще навіть переважніше від 10^{-6} до 10^{-3} .

Стосовно домену, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність

зв'язування з GPC3, значення KD до GPC3 (наприклад, GPC3 людини) може становити, наприклад, 5×10^{-9} М або менше, переважно 4×10^{-9} М або менше, таке, як, наприклад 3×10^{-9} М або менше, 2×10^{-9} М або менше, 1×10^{-9} М або менше, 8×10^{-10} М або менше, 5×10^{-10} М або менше, 4×10^{-10} М або менше, 3×10^{-10} М або менше, 2×10^{-10} М або менше, 1×10^{-10} М або менше, 8×10^{-11} М або менше, 5×10^{-11} М або менше, 4×10^{-11} М або менше, 3×10^{-11} М або менше, 2×10^{-11} М або менше, 1×10^{-11} М або менше, 8×10^{-12} М або менше, 5×10^{-12} М або менше, 4×10^{-12} М або менше, 3×10^{-12} М або менше, 2×10^{-12} М або менше, 1×10^{-12} М або менше, 8×10^{-13} М або менше, 5×10^{-13} М або менше, 4×10^{-13} М або менше, 3×10^{-13} М або менше, 2×10^{-13} М або менше або 1×10^{-13} М або менше.

Стосовно домену, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, значення KD до комплексу рецептора Т-клітин людини, такого як рецептор Т-клітин людини, або, більш специфічно, до прикладу CD3ε людини, може становити, наприклад, 2×10^{-7} М або менше, переважно $1,5 \times 10^{-7}$ М або менше, таке як $1,4 \times 10^{-7}$ М або менше, $1,3 \times 10^{-7}$ М або менше, $1,2 \times 10^{-7}$ М або менше, 1×10^{-7} М або менше, 3×10^{-8} М або менше, 2×10^{-8} М або менше, 1×10^{-8} М або менше, 8×10^{-9} М або менше, 5×10^{-9} М або менше, 4×10^{-9} М або менше, 3×10^{-9} М або менше, 2×10^{-9} М або менше, 1×10^{-9} М або менше, 8×10^{-10} М або менше, 5×10^{-10} М або менше, 4×10^{-10} М або менше, 3×10^{-10} М або менше, 2×10^{-10} М або менше, 1×10^{-10} М або менше, 8×10^{-11} М або менше, 5×10^{-11} М або менше, 4×10^{-11} М або менше, 3×10^{-11} М або менше, 2×10^{-11} М або менше, 1×10^{-11} М або менше, 8×10^{-12} М або менше, 5×10^{-12} М або менше, 4×10^{-12} М або менше, 3×10^{-12} М або менше, 2×10^{-12} М або менше або 1×10^{-12} М або менше.

Мультиспецифічні антигензв'язувальні молекули цього винаходу переважно мають значення KD до GPC3 людини та комплексу рецептора Т-клітин (наприклад, ланцюга CD3ε людини), які становлять 5×10^{-9} М або менше та 2×10^{-7} М або менше, відповідно, та переважніше 1×10^{-9} М або менше та 5×10^{-8} М або менше, відповідно.

У цьому винаході варіабельні ділянки антитіла, які є "функціонально еквівалентними", особливо не обмежуються, доки вони є варіабельними ділянками Н-ланцюга та/або L-ланцюга антитіла, які задовольняють вищеописаним умовам. Приклади таких варіабельних ділянок антитіла включають ділянки, отримані внаслідок введення заміщення, делеції, додавання та/або вставки однієї або більше амінокислот (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або 10 амінокислот) в амінокислотні послідовності варіабельних ділянок, вказаних в Таблицях 1-3, які згадано вище. Спосіб введення одного або більше амінокислотних заміщень, делецій, додавань та/або вставок в амінокислотні послідовності, який є добре відомим для фахівців у галузі, - це спосіб введення мутацій у білки. Наприклад, фахівці у галузі можуть отримати варіабельні ділянки, які є функціонально еквівалентними варіабельним ділянкам антитіла, які мають вищезгадані функції, шляхом відповідного введення мутацій в амінокислотні послідовності за допомогою способів, таких як сайт-спрямований мутагенез [Hashimoto-Gotoh, T., Mizuno, T., Ogasahara, Y., and Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis, *Gene* 152, 271-275; Zoller, M.J., and Smith, M. (1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors, *Methods Enzymol.* 100, 468-500; Kramer, W., Drutsa, V., Jansen, H. W., Kramer, B., Pflugfelder, M., and Fritz, H.J. (1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction, *Nucleic Acids Res.* 12, 9441-9456; Kramer, W., and Fritz, H.J. (1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA *Methods, Enzymol.* 154, 350-367; та Kunkel, T.A. (1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection, *Proc Natl Acad, Sci, U S A*, 82, 488-492].

Коли амінокислотний залишок змінюється, тоді амінокислота переважно мутується в іншу амінокислоту (амінокислоти), яка зберігає властивості бічного ланцюга амінокислоти. Приклади властивостей бічного ланцюга амінокислоти - це: гідрофобні амінокислоти (A, I, L, M, F, P, W, Y та V), гідрофільні амінокислоти (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S та T), амінокислоти, що містять аліфатичні бічні ланцюги (G, A, V, L, I та P), амінокислоти, що містять бічні ланцюги, які містять гідроксильну групу (S, T та Y), амінокислоти, що містять бічні ланцюги, які містять атом сірки (C та M), амінокислоти, що містять бічні ланцюги, які містять карбонову кислоту та амід (D, N, E та Q), амінокислоти, що містять лужні бічні ланцюги (R, K та H), та амінокислоти, що містять ароматичні бічні ланцюги (H, F, Y та W) (амінокислоти представлені однолітерними кодами у дужках). Амінокислотні заміщення у межах кожної з цих груп називаються консервативними заміщеннями. Вже відомо, що поліпептид, який містить модифіковану амінокислотну послідовність, у якій один або більше амінокислотних залишків у даній амінокислотній послідовності видалені, додані та/або заміщені іншими амінокислотами, може зберігати оригінальну біологічну активність [Mark, D.F. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; (1984) 81: 5662-6; Zoller, M.J. and Smith, M., *Nucleic Acids Res.* (1982) 10: 6487-500; Wang, A. et al., *Science* (1984)

224: 1431-3; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79: 6409-13]. Варіабельні ділянки цього винаходу, які містять такі амінокислотні модифікації, мають ідентичність амінокислотних послідовностей, яка становить принаймні 70 %, переважніше принаймні 75 %, навіть переважніше принаймні 80 %, іще переважніше принаймні 85 %, іще
 5 переважніше принаймні 90 % та найбільш переважно принаймні 95 %, з амінокислотою послідовністю послідовностей CDR, послідовностей FR або цілих варіабельних областей цієї варіабельної ділянки до модифікації. У цьому описі ідентичність послідовностей визначається як відсоткове відношення залишків, ідентичних залишкам в оригінальній амінокислотній послідовності варіабельної ділянки Н-ланцюга або варіабельної ділянки L-ланцюга, яке
 10 визначається після того, як послідовності вирівняні, а проміжки відповідним чином введені, щоб максимізувати, якщо необхідно, ідентичність послідовностей. Ідентичність амінокислотних послідовностей можна визначити за способами, описаними нижче.

Крім того, "функціонально еквівалентну варіабельну ділянку антитіла" можна отримати, наприклад, з нуклеїнових кислот, які гібридизуються у суворих умовах з нуклеїновими
 15 кислотами, які включають нуклеотидну послідовність, яка кодує амінокислотну послідовність варіабельної ділянки у вищезгаданих Таблицях 1-3. Суворі умови гібридизації для виділення нуклеїнової кислоти, яка гібридизується у суворих умовах з нуклеїновою кислотою, яка включає нуклеотидну послідовність, яка кодує амінокислотну послідовність варіабельної ділянки, включають, наприклад, умови: 6 М сечовина, 0,4 % SDS, 0,5x SSC та 37 °C, або умови
 20 гібридизації з еквівалентною суворістю. Виділення амінокислот з набагато вищою гомологією можна очікувати при суворіших умовах, наприклад, при умовах: 6 М сечовина, 0,4 % SDS, 0,1x SSC та 42 °C. Умови промивання після гібридизації – це, наприклад, промивання із застосуванням 0,5x SSC (1x SSC - це 0,15 М NaCl та 0,015 М цитрат натрію при pH7,0) та 0,1 % SDS при 60 °C, переважніше промивання із застосуванням 0,2x SSC та 0,1 % SDS при 60 °C,
 25 навіть переважніше промивання із застосуванням 0,2x SSC та 0,1 % SDS при 62 °C, іще навіть переважніше промивання із застосуванням 0,2x SSC та 0,1 % SDS при 65 °C та іще навіть переважніше промивання із застосуванням 0,1x SSC та 0,1 % SDS при 65 °C. Ці послідовності виділених нуклеїнових кислот можна визначити за допомогою відомих способів, які описано нижче. Загальна гомологія нуклеотидної послідовності виділеної нуклеїнової кислоти становить
 30 принаймні 50 % або вище, переважно 70 % або вище та переважніше 90 % або вище (наприклад, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або вище) ідентичності послідовності.

Нуклеїнові кислоти, які гібридизуються за суворими умовами у нуклеїнову кислоту, яка включає нуклеотидну послідовність, яка кодує амінокислотну послідовність варіабельної ділянки, можна також виділити, застосовуючи замість вищеописаних способів, які застосовують
 35 способи гібридизації, способи ампліфікації генів, такі як полімеразна ланцюгова реакція (PCR), при якій застосовуються праймери, синтезовані на основі інформації нуклеотидної послідовності, яка кодує послідовність амінокислот варіабельної ділянки.

Ідентичність однієї нуклеотидної послідовності або амінокислотної послідовності з іншою можна визначити за допомогою алгоритму BLAST, Karlin and Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA
 40 (1993) 90: 5873-7). Програми, які називаються BLASTN та BLASTX, були розроблені на основі цього алгоритму (Altschul et al., J. Mol. Biol. (1990) 215: 403-10). Для того, щоб проаналізувати нуклеотидні послідовності згідно з BLASTN, оснований на BLAST, параметри встановлюються, наприклад, наступним чином: рахунок = 100, а довжина слова = 12. З іншого боку, параметри, які застосовуються для аналізу амінокислотних послідовностей за допомогою BLASTX, оснований на BLAST, включають, наприклад, наступне: рахунок = 50, а довжина слова = 3. Параметри за умовчанням для кожної програми застосовуються, коли застосовуються програми BLAST та Gapped BLAST. Специфічні способи для таких аналізів відомі у галузі [дивись веб-сайт National Center for Biotechnology Information (NCBI), Basic Local Alignment Search Tool (BLAST); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>].

Комбінація варіабельної ділянки антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3, та варіабельної ділянки антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, яка включена у мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу цього винаходу, особливо не обмежується, доки вона має вищеописані активності. Однак, у цьому винаході цитотоксична активність мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули є переважно еквівалентною
 55 цитотоксичній активності біспецифічного антитіла GPC3_ERY22_rCE115, описаного у Прикладі 3, або більшою порівняно з нею. У цьому описі термін "еквівалентний" необов'язково має означати такий самий ступінь активності, як описано вище, та активність може бути підвищеною. Бути еквівалентним GPC3_ERY22_rCE115 - це, наприклад, коли значення відношення (показник інгібування клітинного росту/показник інгібування клітинного росту (GPC3_ERY22_rCE115)) відносно показника інгібування клітинного росту GPC3_ERY22_rCE115
 60

(показник інгібування клітинного росту (GPC3_ERY22_rCE115)) становить 0,7 або більше, переважно 0,8 або більше, 0,9 або більше, 1,0 або більше, 1,2 або більше, 1,5 або більше, 2 або більше, 3 або більше, 5 або більше, 10 або більше або 20 або більше. Незважаючи на те, що не існує верхньої границі, це значення може, наприклад, становити 10 , 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 або 10^6 .

5 Концентрацію мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули, яку слід додати, можна визначити відповідним чином, проте вона переважно становить 0,01 нМ, 0,05 нМ, 0,1 нМ, 0,5 нМ або 1 нМ; та, переважно, вимірювання виконуються при 0,05 нМ або 0,1 нМ.

Крім того, приклади включають випадок, коли значення відношення (концентрація для 50 %-го інгібування клітинного росту/концентрація для 50 %-го інгібування клітинного росту (GPC3_ERY22_rCE115)), отримане внаслідок порівняння з концентрацією для 50 %-го інгібування клітинного росту GPC3_ERY22_rCE115 (концентрація для 50 %-го інгібування клітинного росту (GPC3_ERY22_rCE115)), становить 1,5 або менше. Значення відношення "концентрація для 50 %-го інгібування клітинного росту/концентрація для 50 %-го інгібування клітинного росту (GPC3_ERY22_rCE115)" переважно становить 1,3 або менше, переважніше 1,2 або менше, 1,1 або менше, 1,0 або менше, 0,9 або менше, 0,8 або менше, 0,7 або менше, 0,6 або менше або 0,5 або менше. Незважаючи на те, що не існує нижньої границі, це значення може, наприклад, становити 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} або 10^{-6} . Специфічно, це значення становить переважно від 10^{-6} до $1,5 \times 10^{-0}$, переважніше від 10^{-6} до 10^{-1} , навіть переважніше від 10^{-6} до 10^{-2} , а іще навіть переважніше від 10^{-6} до 10^{-3} .

20 Переважні специфічні значення KD для GPC3 людини та комплексу рецептора Т-клітин людини (наприклад, CD3ε -ланцюга людини) є також такими, як вказано вище. Бажані клітини, які демонструють експресію GPC3 або бажані тканини, які містять ці клітини, можна застосовувати як такі клітини, та можна застосовувати, наприклад, PC-10 або NCI-H446, які є раковими клітинними лініями людини, які експресують GPC3.

25 Приклади такої комбінації варіабельної ділянки антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3, та варіабельної ділянки антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, включають комбінації варіабельних ділянок Н-ланцюга антитіла, наведених у Таблиці 4, комбінації варіабельних ділянок Н-ланцюга антитіла, які мають послідовності CDR, у яких амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3 є такими ж самими, що і амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3, носіями яких є варіабельні ділянки Н-ланцюга антитіла з Таблиці 4, та комбінації варіабельних ділянок Н-ланцюга антитіла, які є функціонально еквівалентними цим варіабельним ділянкам. Тут вираз "функціонально еквівалентний" має таке ж саме значення, як описано вище.

Таблиця 4

ділянка GPC3/ділянка комплексу рецептора Т-клітин	SEQ ID NO:
H0000/hCE115HA	40/52
H0000/CE115HA251	40/500
H0000/CE115HA236	40/429
H0000/TR01H002	40/421
H0000/CE115HA122	40/426
H0610/rCE115H	215/424
H0610/TR01H040	215/103
H0610/TR01H061	215/122
H0610/TR01H068	215/129
H0610/TR01H071	215/132
GCH054/TR01H067	197/128
GCH094/TR01H082	211/142
GCH094/TR01H084	211/144
GCH065/TR01H084	206/144
GCH065/TR01H082	206/142
GCH094/TR01H109	211/164
GCH065/TR01H109	206/164
GCH094/TR01H113	211/168
GCH065/TR01H113	206/168

35

Переважний загальний L-ланцюг для таких комбінацій варіабельної ділянки антитіла, яка

- має активність зв'язування з гліпіканом 3, та варіабельної ділянки антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, включає, наприклад, L0000, L0011, L0201, L0203, L0204, L0206, L0208, L0209, L0211, L0212, L0222 та загальний L-ланцюг, який має послідовності CDR (амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3), ідентичні амінокислотним послідовностям CDR1, CDR2 та CDR3, як у вищезгаданому загальному L-ланцюгу. Специфічні комбінації включають, наприклад, комбінації варіабельних ділянок Н-ланцюга антитіла та загального L-ланцюга з Таблиці 5, комбінації варіабельних ділянок антитіла, які мають послідовності CDR (амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 та CDR3), ідентичні амінокислотним послідовностям CDR1, CDR2 та CDR3, носіями яких є варіабельні ділянки антитіла та загальний L-ланцюг з Таблиці 5, та комбінації варіабельних ділянок Н-ланцюга антитіла та загального L-ланцюга, які є функціонально еквівалентними цим варіабельним ділянкам. Тут "функціонально еквівалентний" має таке ж саме значення, як описано вище.

Таблиця 5

ділян. GPC3/ділянка комплексу рецептора Т-клітин/загальн. L-ланцюг	SEQ ID NO:
H0610/rCE115H/L0000	215/424/53
H0610/TR01H040/L0000	215/103/53
H0610/TR01H040/L0201	215/103/299
H0610/TR01H040/L0203	215/103/301
H0610/TR01H040/L0204	215/103/302
H0610/TR01H040/L0206	215/103/304
H0610/TR01H040/L0208	215/103/306
H0610/TR01H040/L0209	215/103/307
H0610/TR01H040/L0211	215/103/309
H0610/TR01H061/L0000	215/122/53
H0610/TR01H068/L0000	215/129/53
H0610/TR01H071/L0000	215/132/53
GCH054/TR01H067/L0201	197/128/299
GCH054/TR01H067/L0212	197/128/310
GCH054/TR01H067/L0222	197/128/319
GCH054/TR01H067/L0000	197/128/53
GCH094/TR01H082/L0201	211/142/299
GCH094/TR01H082/L0011	211/142/223
GCH094/TR01H084/L0011	211/144/223
GCH065/TR01H084/L0011	206/144/223
GCH065/TR01H082/L0011	206/142/223
GCH094/TR01H109/L0011	211/164/223
GCH065/TR01H109/L0011	206/164/223
GCH094/TR01H113/L0011	211/168/223
GCH065/TR01H113/L0011	206/168/223

- Ділянка Fc, включена у мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу цього винаходу, особливо не обмежується, доки вона є ділянкою Fc, яка має знижену активність зв'язування з рецептором Fcγ, проте приклади переважної ділянки Fc цього винаходу включають комбінацію частини E22Hh ділянки Fc та частини E22Hk ділянки Fc, комбінацію частини E2702GsKsc ділянки Fc та частини E2704sEpsc ділянки Fc та комбінацію частини E2702sKsc ділянки Fc та частини E2704sEpsc ділянки Fc.
- Приклади переважної мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу включають біспецифічні антитіла, які включають варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3, та варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з CD3ε. Переважніше, цитотоксична активність є такою ж самою або вищою порівняно з активністю біспецифічного антитіла GPC3_ERY22_rCE115. Приклади таких біспецифічних антитіл включають біспецифічні антитіла, які включають Н- та L-ланцюги, наведені у Таблиці 13, та біспецифічні антитіла, які зв'язуються з епітопом, який перекривається з епітопом, з яким зв'язуються вищезгадані антитіла, та які містять ділянку Fc зі зниженою

активністю зв'язування з рецептором Fcγ.

Чи розпізнає антитіло епітоп, який перекривається з епітопом, який розпізнається іншим антитілом, можна підтвердити конкуренцією між двома антитілами проти цього епітопу. Конкуренцію між антитілами можна оцінити шляхом аналізу конкурентного зв'язування, застосовуючи засоби, такі як твердофазний імуоферментний аналіз (ELISA), спосіб переносу енергії флуоресценції (FRET) та технологія флуориметричного аналізу мікрооб'єму (FMAT (zareestrovana tovgovelyna marka)). Кількість антитіла, зв'язаного з антигеном, опосередковано корелює зі зв'язувальною спроможністю антитіла, яке є конкурентом-кандидатом (тестовим антитілом), яке конкурентно зв'язується з перекриваючим епітопом. Іншими словами, якщо кількість або афінитет тестового антитіла проти перекриваючого епітопу зростає, то кількість антитіла, зв'язаного з антигеном, зменшується, а кількість зв'язаного з антигеном тестового антитіла зростає. Специфічно, мічене відповідним чином антитіло та антитіло, що підлягає оцінюванню, одночасно додаються до антигену, та антитіло, яке в результаті зв'язалося, виявляється за допомогою мітки. Кількість зв'язаного з антигеном антитіла можна легко визначити за допомогою мічення антитіла заздалегідь. Ця мітка особливо не обмежується, а спосіб мічення вибирається згідно зі способом аналізу, що застосовується. Специфічно, спосіб мічення включає флуоресцентне мічення, мічення радіоізотопами, ферментативне мічення та їм подібне.

Наприклад, флуоресцентно мічене антитіло та немічене антитіло або тестове антитіло одночасно додають до гранул з іммобілізованими GPC3 або CD3ε, та мічене антитіло виявляється за допомогою технології флуориметричного аналізу мікрооб'єму.

У цьому описі "антитіло, яке зв'язується з перекриваючим епітопом" означає тестове антитіло, яке може зменшувати кількість зв'язаного міченого антитіла на принаймні 50 % при концентрації, яка зазвичай у 100 разів перебільшує, переважно у 80 разів перебільшує, переважніше у 50 разів перебільшує, навіть переважніше у 30 разів перебільшує та іще переважніше у 10 разів перебільшує концентрацію, при якій немічене антитіло знижує 50 % кількості міченого антитіла, що зв'язалося (IC_{50}).

Мультиспецифічні антигензв'язувальні молекули, які мають антигензв'язувальні сайти антитіл, які зв'язуються з епітопами, які перекриваються з епітопами, з якими зв'язуються вищезгадані антитіла, можуть демонструвати відмінну цитотоксичну активність.

Мультиспецифічні антигензв'язувальні молекули цього винаходу отримують за таким самим способом, як і спосіб отримання рекомбінантних антитіл, який згадано вище. Цей винахід також стосується полінуклеотидів, які кодують антигензв'язувальні молекули цього винаходу, та їх можна вставити у довільні вектори експресії. Придатні хазяїни можуть трансформуватися векторами експресії, щоб отримати клітини, які експресують антигензв'язувальні молекули. Антигензв'язувальні молекули, що кодуються полінуклеотидами, можна отримати шляхом культивування клітин, які експресують антигензв'язувальні молекули, та збирання продуктів експресії з культуральних надосадових рідин. Тобто, цей винахід стосується векторів, які включають полінуклеотид, що кодує антигензв'язувальну молекулу цього винаходу, клітин, які несуть цей вектор, та способів отримання антигензв'язувальних молекул, які включають культивування клітин та збирання антигензв'язувальних молекул з культуральних надосадових рідин. Їх можна отримати за допомогою способів, подібних до способів отримання рекомбінантних антитіл, які згадано вище.

Фармацевтичні композиції

З іншої точки зору цей винахід пропонує фармацевтичні композиції, які містять як активний інгредієнт мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу, яка включає: (1) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3, (2) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, та (3) домен, який включає ділянку Fc зі зниженою активністю зв'язування з рецептором Fcγ. Крім того, цей винахід стосується фармацевтичних композицій, які індують пошкодження клітин та які включають антигензв'язувальну молекулу як активний інгредієнт. Фармацевтичні композиції цього винаходу, які індують описане пошкодження клітин, особливо залежну від Т-клітин клітинну цитотоксичність, переважно вводяться суб'єкту, який страждає на хворобу, для якої такі види активності необхідні для попередження або лікування, або суб'єкту, у якого хвороба може повторитися.

Крім того, у цьому винаході агенти, що індують цитотоксичність, та агенти, що інгібують клітинний ріст, які включають як активний інгредієнт мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу, яка включає:

(1) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3,

(2) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, та

(3) домен, який включає ділянку Fc зі зниженою активністю зв'язування з рецептором Fc γ , можна представити у вигляді способу індукування пошкодження клітин, який включає етап введення антигензв'язувальної молекули суб'єкту, або можна представити у вигляді застосування антигензв'язувальної молекули у виробництві агента, що індукує цитотоксичність, та агента, що інгібує клітинний ріст.

У цьому винаході вираз "що включає як активний інгредієнт мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу, яка включає (1) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3, (2) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, та (3) домен, який включає ділянку Fc зі зниженою активністю зв'язування з рецептором Fc γ " означає включення антигензв'язувальної молекули як головного активного компонента без обмеження відносного вмісту антигензв'язувальної молекули. Якщо необхідно, мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу цього винаходу можна енкапсулювати у мікрокапсули (наприклад, мікрокапсули, виготовлені з гідроксиметилцелюлози, желатину та полі(метилметакрилату)), або включити як компоненти колоїдної системи доставки ліків (наприклад, у ліпосоми, альбумінові мікросфери, мікроемulsію, наночастинки та нанокпсули) [дивись, наприклад, "Remington's Pharmaceutical Science 16th edition", Oslo Ed. (1980)]. Способи приготування фармацевтичних агентів як фармацевтичних агентів з контрольованим вивільненням є також добре відомими, та такі способи можна застосовувати до мультиспецифічних антигензв'язувальних молекул цього винаходу [J, Biomed. Mater. Res. (1981) 15: 267-277; Chemtech. (1982) 12: 98-105; патент США № 3,773,719; опубліковані європейські патентні заявки №№ EP 58,481 та EP 133,988; Biopolymers (1983) 22: 547-556].

Фармацевтичні композиції цього винаходу, або агенти, що індукують цитотоксичність, або агенти, що інгібують клітинний ріст, можна вводити пацієнтам шляхом перорального або парентерального введення, та парентеральне введення є переважним. Специфічні приклади способу введення включають введення шляхом ін'єкції, введення через ніс, введення через легені та трансдермальне введення. Приклади введення шляхом ін'єкції включають внутрішньовенну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, внутрішньочеревну ін'єкцію та підшкірну ін'єкцію. Фармацевтичну композицію цього винаходу, або агент, що індукує цитотоксичність, або агент, що інгібує клітинний ріст, можна вводити системно або місцево, наприклад, за допомогою введення шляхом ін'єкції. Способи введення можна вибрати відповідним чином згідно з віком пацієнта та симптомами. Дозу можна вибрати з діапазону від 0,0001 мг до 1000 мг на кілограм маси тіла для одного введення. Альтернативно, наприклад, дозу можна вибрати з діапазону від 0,001 мг/масу тіла до 100000 мг/масу тіла для одного пацієнта. Однак, фармацевтичні композиції цього винаходу, або агент, що індукує цитотоксичність, або агент, що інгібує клітинний ріст, не обмежуються цими дозами.

Фармацевтичні композиції цього винаходу, або агенти, що індукують цитотоксичність, або агенти, що інгібують клітинний ріст, можна приготувати згідно з традиційними способами (наприклад, Remington's Pharmaceutical Science, остання редакція, Mark Publishing Company, Easton, U.S.A), та вони можуть також містити фармацевтично прийнятні носії та добавки. Приклади включають, проте не обмежуються ними, поверхнево-активні речовини, допоміжні речовини, барвники, ароматизатори, консерванти, стабілізатори, буфери, суспендувальні агенти, ізотонізуючі агенти, зв'язувальні агенти, розпушувачі, змашувальні агенти, агенти, що сприяють плинності, та смакові агенти; та інші носії, які зазвичай застосовуються, можна також придатним чином застосовувати. Специфічні приклади носіїв включають легку безводну кремнієву кислоту, лактозу, кристалічну целюлозу, маніт, крохмаль, кальцій кармелозу, натрій кармелозу, гідроксипропіл целюлозу, гідроксипропіл метилцелюлозу, полівінілацеталь діетиламіноацетат, полівінілпіролідон, желатин, тригліцерид середньоланцюгової жирної кислоти, затужавлену поліоксиетиленом касторову олію 60, сахарозу, карбоксиметил-целюлозу, кукурудзяний крохмаль, неорганічну сіль та їм подібне.

Цей винахід також пропонує способи руйнування клітин, що експресують гліпікан 3, або пухлинних тканин, що містять ці клітини, які експресують антиген, або способи пригнічення росту цих клітин або пухлинних тканин шляхом контактування клітин, що експресують антиген гліпікан 3, з мультиспецифічною антигензв'язувальною молекулою цього винаходу, яка зв'язується з цим антигеном. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула, яка зв'язується з антигеном, є такою, як описано вище для антигензв'язувальної молекули цього винаходу, яка зв'язується з антигеном та яка включена в агенти, що індукують цитотоксичність, та агенти, що інгібують клітинний ріст, цього винаходу. Клітини, з якими зв'язується мультиспецифічна

антигензв'язувальна молекула цього винаходу, яка зв'язується з антигеном, особливо не обмежуються, доки вони є клітинами, які експресують антиген.

У цьому винаході "контакт" здійснюється, наприклад, внаслідок додавання мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу, яка зв'язується з антигеном, до культурального середовища клітин, що експресують антиген GPC3, культивованих *in vitro*. У цьому випадку рідину або тверду речовину, отриману внаслідок ліофілізації або їй подібного, можна придатним чином застосовувати як форму доданої антигензв'язувальної молекули. Коли додається у вигляді водного розчину, тоді це може бути водним розчином, який просто містить тільки мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу цього винаходу, або це може бути розчином, який містить також, наприклад, вищезгадані поверхнево-активні речовини, допоміжні речовини, барвники, ароматизатори, консерванти, стабілізатори, буфери, суспендувальні агенти, ізотонізуючі агенти, зв'язувальні агенти, розпушувачі, змашувальні агенти, агенти, що сприяють плинності, та смакові агенти. Концентрація, при якій здійснюється додавання, особливо не обмежується, проте придатна кінцева концентрація культурального розчину становить переважно діапазон від 1 пг/мл до 1 г/мл, переважніше від 1 нг/мл до 1 мг/мл та навіть переважніше від 1 мкг/мл до 1 мг/мл.

Крім того, в іншому варіанті здійснення "контакт" цього винаходу також здійснюється шляхом введення антигензв'язувальної молекули цього винаходу тваринам, що не є людьми, з клітинами, які експресують антиген GPC3, трансплантований в їхні тіла, та тваринам, які є носіями клітин, які по суті експресують антиген. Спосіб введення може бути пероральним або парентеральним, та парентеральне введення є особливо переважним. Специфічні приклади способу введення включають введення шляхом ін'єкції, введення через ніс, введення через легені та трансдермальне введення. Приклади введення шляхом ін'єкції включають внутрішньовенну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, внутрішньочеревну ін'єкцію та підшкірну ін'єкцію. Фармацевтичну композицію цього винаходу, або агент, що індукує цитотоксичність, або агент, що інгібує клітинний ріст, можна вводити системно або місцево, наприклад, за допомогою введення шляхом ін'єкції. Спосіб введення можна вибирати згідно з віком тестової тварини та симптомами. Коли композиція вводиться як водний розчин, тоді можна застосовувати водний розчин, який містить просто тільки мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу цього винаходу, або можна застосовувати розчин, який містить також вищезгадані поверхнево-активні речовини, допоміжні речовини, барвники, ароматизатори, консерванти, стабілізатори, буфери, суспендувальні агенти, ізотонізуючі агенти, зв'язувальні агенти, розпушувачі, змашувальні агенти, агенти, що сприяють плинності, смакові агенти та їм подібне. Дозу можна вибрати з діапазону від 0,0001 мг до 1000 мг на кілограм маси тіла для єдиного введення.

Альтернативно, наприклад, дозу можна вибрати з діапазону від 0,001 мг/масу тіла до 100000 мг/масу тіла для одного пацієнта. Однак, кількість мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу, яку вводять, не обмежується цими дозами.

Наступний спосіб придатним чином застосовується як спосіб оцінювання або вимірювання клітинного пошкодження, індукованого у клітинах, які експресують антиген гліпікан 3, з яким зв'язується домен, який несе варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3, та що складає антигензв'язувальну молекулу, внаслідок контактування клітин з мультиспецифічною антигензв'язувальною молекулою цього винаходу. Приклади способу оцінювання або вимірювання цитотоксичної активності *in vitro* включають способи вимірювання цитотоксичної активності Т-клітин та їм подібні. Чи має або не має мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула цього винаходу Т-клітинну цитотоксичність, можна вимірити за відомими способами [наприклад, *Current protocols in Immunology*, Chapter 7. Immunologic studies in humans, Editor, John E Coligan et al., John Wiley & Sons, Inc., (1993) та їм подібними]. Для вимірювання активності антигензв'язувальну молекулу, яка зв'язується з антигеном, відмінним від гліпікану 3, який є антигеном, що не експресується у клітинах, які застосовуються для дослідження, можна застосовувати як контрольну таким самим способом, як мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу цього винаходу, та можна визначити, що активність присутня, коли мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула цього винаходу демонструє сильнішу цитотоксичну активність порівняно з тим, коли антигензв'язувальна молекула застосовується як контрольна.

Для того, щоб оцінити або вимірити цитотоксичну активність *in vivo*, наприклад, клітини, що експресують антиген гліпікан 3, внутрішньошкірно або підшкірно трансплантуються тестовій тварині, що не є людиною, а потім тестову антигензв'язувальну молекулу внутрішньовенно або внутрішньочеревинно вводять щоденно або з інтервалами у декілька днів, починаючи з дня трансплантації або з наступного дня. Цитотоксичну активність можна визначити шляхом щоденного вимірювання розміру пухлини та спостереження різниці у зміні розміру пухлини.

Подібно до оцінювання *in vitro* можна визначити, що цитотоксична активність антигензв'язувальної молекули цього винаходу присутня, коли введення контрольної антигензв'язувальної молекули демонструє, що розмір пухлини у групі, яка піддається введенню антигензв'язувальної молекули цього винаходу, є суттєво меншим порівняно з розміром пухлини у групі, що піддається введенню контрольної антигензв'язувальної молекули.

Як спосіб оцінювання або вимірювання ефекту пригнічення проліферації клітин, що експресують антиген гліпікан 3, можна придатним чином застосовувати спосіб вимірювання накопичення міченого ізотопами тимідину у клітинах або спосіб МТТ. Як спосіб для оцінювання або вимірювання активності пригнічення проліферації клітин *in vivo* можна придатним чином застосовувати такий самий спосіб, як описано вище для оцінювання або вимірювання цитотоксичної активності *in vivo*.

Цей винахід також пропонує набори для застосування у способах цього винаходу, які включають мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу цього винаходу або мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу, отриману за способом отримання цього винаходу. Крім того, набір може включати у своїй упаковці фармацевтично прийнятний носій, розчинник та інструкцію, яка описує спосіб застосування.

Цей винахід також стосується мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу або мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули, отриманої за допомогою способу отримання цього винаходу, для застосування у способі цього винаходу.

Цей винахід також стосується молекул, які мають активність зв'язування з GPC3 та які містять домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з GPC3 мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу. Крім того, цей винахід стосується молекули, яка має активність зв'язування з GPC3 та яка включає варіабельні ділянки Н- та L-ланцюгів антитіла, які відповідно включають три CDR Н- та L-ланцюгів (загалом шість CDR), які містяться у молекулі. Цей винахід також стосується молекул, які мають активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин та які містять домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу. Крім того, цей винахід стосується молекули, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин та яка включає варіабельні ділянки Н- та L-ланцюгів антитіла, які відповідно включають три CDR Н- та L-ланцюгів (загалом шість CDR), що містяться у молекулі. Такі молекули можуть бути антитілами або поліпептидами, які включають антигензв'язувальні фрагменти антитіла. Цей винахід також стосується антитіл, які зв'язуються з епітопами, що перекривають або конкурують з цими молекулами або поліпептидами, які містять їх антигензв'язувальні фрагменти. Придатні приклади таких поліпептидів, які включають антигензв'язувальні фрагменти антитіла, включають scFv, одноланцюгове антитіло, Fv, одноланцюговий Fv 2 (scFv2), Fab та F(ab')₂. Крім того, ці молекули не повинні бути мультиспецифічними (біспецифічними), та вони можуть зв'язуватися тільки або з GPC3, або з комплексом рецептора Т-клітин (наприклад, ланцюгом CD3ε).

Ці молекули включають молекулу, яка включає домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з GPC3 мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули, докладні приклади якої наведено у Прикладах цього опису (яка включає варіабельні ділянки Н-ланцюга, які мають активність зв'язування з GPC3, та варіабельну ділянку загального L-ланцюга), молекулу, яка включає домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули, докладні приклади якої наведено у Прикладах цього опису (яка включає варіабельні ділянки Н-ланцюга, які мають активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, та варіабельну ділянку загального L-ланцюга), та також молекулу, яка має активність зв'язування з таким самим антигенним білком (GPC3 або комплексом рецептора Т-клітин), та яка включає три CDR кожного з Н- та L-ланцюгів (загалом шість CDR), які містяться у вищезгаданій молекулі.

Ці молекули мають CDR, які є загальними з CDR мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу; та, отже, очікується, що вони зв'язуються з епітопом, що перекривається з епітопом для мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу. Тому, ці молекули можуть конкурувати з мультиспецифічними антигензв'язувальними молекулами цього винаходу, коли вони існують разом з мультиспецифічними антигензв'язувальними молекулами цього винаходу. Отже, ці молекули можна застосовувати, наприклад, як регуляторні агенти для пригнічення активності (такої як антигензв'язувальна активність, цитотоксична активність та протипухлинна активність) мультиспецифічних антигензв'язувальних молекул цього винаходу. Крім того, таку молекулу можна заздалегідь

зв'язати з білком-мішенню (GPC3 або комплексом рецептора Т-клітин), та коли додають мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу цього винаходу, можна виявити молекули, які дисоціюються внаслідок конкуренції. Таким чином, молекула є корисною як агент для виявлення зв'язування мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу з білком-мішенню. При цьому, такі молекули можна мітити відповідним чином флуоресцентними речовинами або їм подібним. Альтернативно, ці молекули є корисними для скринінгу нових антитіл, які зв'язуються з епітопом, який перекривається з епітопами, з якими зв'язуються мультиспецифічні антигензв'язувальні молекули цього винаходу. Як описано вище, таку молекулу можна зв'язати заздалегідь з білком-мішенню (GPC3 або з комплексом рецептора Т-клітин), та коли додають тестове антитіло, якщо зв'язані молекули дисоціюються, тоді тестове антитіло є кандидатом на антитіло, яке зв'язується з епітопом, який перекривається з епітопом, з яким зв'язується мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула цього винаходу. Це дозволить здійснити ефективний скринінг нових мультиспецифічних антигензв'язувальних молекул.

Комбінації, представлені у цьому описі як приклади комбінацій кожної CDR мультиспецифічних антигензв'язувальних молекул цього винаходу, можна безпосередньо застосовувати як специфічні комбінації CDR варіабельних ділянок Н-ланцюга та L-ланцюга у цих молекулах. Антигенна афінність цих молекул (значення KD) - це переважно значення, приклади якого наведено у цьому описі як значення KD мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу, проте вона не обмежується ними.

Цей винахід також стосується нуклеїнових кислот, які кодують ці молекули, векторів, які включають ці нуклеїнові кислоти, клітин, які включають ці нуклеїнові кислоти або ці вектори, способів отримання молекул шляхом культивування цих клітин, а також молекул, отриманих за допомогою цих способів.

Усі процитовані у цьому описі посилання на попередній рівень включено у посилання цього опису.

Приклади

Далі у цьому описі цей винахід буде специфічно описано з посиланням на Приклади, проте їх не слід розглядати як обмежувальні.

Приклад 1. Отримання GPC3_ERY22_rCE115 та вимірювання цитотоксичної активності (1-1) Отримання GPC3_ERY22_rCE115

Молекулу, у якій один з Fab замістили доменом, що зв'язується з CDR3 епсилон, отримали, застосовуючи IgG проти ракового антигену (GPC3) як базову структуру. У цьому випадку Fc IgG, який застосовується як базова структура, був мовчазним Fc з ослабленою афінністю до FcγR (рецептор Fcγ (Fc гамма)). Анти-GPC3 антитіло, H0000 (SEQ ID NO: 40) / GL4 (SEQ ID NO: 41), застосовували як домен, що зв'язується з GPC3. Анти-CD3 антитіло, rCE115H/rCE115L (SEQ ID NO: 42 / SEQ ID NO: 43), застосовували як домен, що зв'язується з CD3.

G1d, отриманий внаслідок видалення Gly та Lys на C-кінці IgG1, застосовували як константну ділянку Н-ланцюга антитіла, та його застосовували у комбінації з H0000/GL4 та rCE115H/rCE115L. Коли константну ділянку Н-ланцюга антитіла називали H1, тоді послідовність, яка відповідає Н-ланцюгу антитіла, яке несе H0000 у варіабельні ділянці, була позначена як H0000-H1. При цьому, зміну амінокислоти позначили, наприклад, як D356K. Перша літера (що відповідає D у D356K) - це представлення за однолітерним кодом амінокислотного залишку до модифікації, номер, що йде далі (що відповідає 356 у D356K), - це позиція модифікації, вказана згідно з Європейською номенклатурою, та остання літера (що відповідає K у D356K) - це представлення за однолітерним кодом амінокислотного залишку після модифікації. G1dh (SEQ ID NO: 44), отриманий внаслідок видалення Gly та Lys на C-кінці IgG1, ERY22_Hk (SEQ ID NO: 45), отриманий внаслідок введення мутацій L234A/L235A/Y349C/T366W у G1dh, та ERY22_Hh (SEQ ID NO: 46), отриманий внаслідок введення мутацій L234A/L235A/D356S/L366S/L368A/Y407V у G1dh, отримали згідно зі способом з Посилального прикладу 1. Мутації L234A та L235A ввели у відповідні Н-ланцюги, щоб ослабити афінність до FcγR (рецептора Fcγ), а мутації Y349C/T366W та D356C/T366S/L368A/Y407V ввели, щоб ефективно утворити гетеромери кожного Н-ланцюга, коли отримують гетеродимерні антитіла, які включають два типи Н-ланцюгів.

Гетеродимерне антитіло, GPC3_ERY22_rCE115, отримане внаслідок заміщення доменами VH та VL Fab проти GPC3, отримали згідно з Посилальним прикладом 1 (Фігура 1а).

Комплект векторів експресії, у які вставлено полінуклеотид, який кодує кожен з GL4-ERY22_Hk (SEQ ID NO: 47), H0000-ERY22_L (SEQ ID NO: 48), rCE115H-ERY22_Hh (SEQ ID NO: 49) та rCE115L-k0 (SEQ ID NO: 50), отримали за способами, добре відомими фахівцям у галузі, такими як способи PCR, при яких застосовуються праймери, які доповнюються відповідною

послідовністю, подібною до послідовностей у вищеописаному способі.

Наступну комбінацію векторів експресії ввели у клітини FreeStyle 293-F для транзійентної експресії кожної цільові мішені.

Цільова молекула: GPC3_ERY22_rCE115

5 Поліпептиди, що кодуються полінуклеотидами, вставленими у вектори експресії: GL4-ERY22_Hk, H0000-ERY22_L, rCE115H-ERY22_Hh, rCE115L-k0

(1-2) Очищення GPC3_ERY22_rCE115

Отриману культуральну надосадову рідину додали до колонки анти- FLAG M2 (Sigma), а потім колонку промили з наступним елююванням, застосовуючи 0,1 мг/мл пептиду FLAG (Sigma). Фракції, що містили молекулу, яка представляє інтерес, додали до колонки HisTrap HP (GE Healthcare), а потім колонку промили з наступним елююванням, застосовуючи концентраційний градієнт імідазолу. Фракції, що містили молекулу, яка представляє інтерес, концентрували, застосовуючи ультрафільтраційну мембрану, потім фракції додали до колонки Superdex 200 (GE Healthcare), а кожну з очищених молекул, які представляють інтерес, отримали шляхом збирання тільки мономерних фракцій з елюйованого розчину.

15 (1-3) Вимірювання цитотоксичної активності GPC3_ERY22_rCE115 із застосуванням мононуклеарів периферійної крові людини

Оцінювали цитотоксичну активність in vitro GPC3_ERY22_rCE115.

(1-3-1) Отримання розчину мононуклеарів периферійної крові людини (PBMC)

20 Застосовуючи шприц, попередньо завантажений 100 мкл розчину гепарину 1000 одиниць/мл (Novo Heparin для ін'єкції, 5000 одиниць, Novo Nordisk), узяли 50 мл периферійної крові у кожного здорового волонтера (доросла людина). Цю периферійну кров розвели удвічі у PBS (-), розділили на чотири аліквоти та додали у пробірку Leucosep для відокремлення лімфоцитів (Cat. No. 227290, Greiner Bio-One), у яку попередньо завантажили 15 мл Ficoll-Paque PLUS, та яку центрифугували. Цю пробірку для відокремлення центрифугували (зі швидкістю 2150 обертів за хвилину протягом 10 хвилин при кімнатній температурі), а потім зібрали фракцію мононуклеарів. Клітини у фракції мононуклеарів промили один раз модифікованим за способом Дульбеко середовищем Ігла, яке містило 10 % FBS (виготовлена SIGMA, далі у цьому описі позначається як 10 % FBS/D-MEM), а потім приготували так, щоб щільність клітин становила 4×10^6 клітин/мл, застосовуючи 10 % FBS/D-MEM. Отриману таким способом клітинну суспензію застосовували як розчин PBMC людини в експерименті, який описано нижче.

(1-3-2) Вимірювання цитотоксичної активності

Цитотоксичну активність оцінювали за допомогою швидкості інгібування клітинного росту, застосовуючи в режимі реального часу аналізатор клітин xCELLigence Real-Time Cell Analyzer (Roche Diagnostics). Лінію ракових клітин людини NCI-H446 або лінію ракових клітин людини PC-10, які експресують GPC3 людини, застосовували як клітини-мішені. NCI-H446 або PC-10 відокремили від чашки, потім клітини помістили у планшет E-Plate 96 (Roche Diagnostics) в аліквотах по 100 мкл/комірку, регулюючи кількість клітин до 1×10^4 клітин/комірку, та вимірювання живих клітин розпочалося із застосуванням в режимі реального часу аналізатора клітин xCELLigence Real-Time Cell Analyzer. Наступного дня планшет видалили із аналізатора xCELLigence Real-Time Cell Analyzer та до планшету додали 50 мкл відповідних антитіл, приготованих при кожній концентрації (0,004, 0,04, 0,4, 4 або 40 нМ). Після 15 хвилин реакції при кімнатній температурі додали 50 мкл розчину PBMC людини (2×10^5 клітин/комірку), отриманих у (1-2), та вимірювання живих клітин розпочалося із розташування планшету знов в аналізаторі xCELLigence Real-Time Cell Analyzer. Реакцію здійснювали в умовах 5 % газоподібного двоокису вуглецю при 37 °C, та зі значення клітинного індексу, отриманого за 72 години після додавання PBMC людини, розраховували показник інгібування клітинного росту (%), застосовуючи рівняння, наведене нижче. Значення клітинного індексу, що застосовується у розрахунках, було нормалізованим значенням, де значення клітинного індексу одразу перед додаванням антитіла було визначено як 1.

Показник інгібування клітинного росту (%) = $(A-B) \times 100 / (A-1)$

"A" представляє середнє значення значень клітинного індексу у комірках без додавання антитіла (містять тільки клітини-мішені та PBMC людини), а "B" представляє середнє значення значень клітинного індексу у кожній комірці. Експерименти повторювали тричі.

55 Коли мононуклеари периферійної крові (PBMC), отримані з крові людини, застосовували як клітини-ефектори для вимірювання цитотоксичності GPC3_ERY22_rCE115, тоді спостерігали дуже сильну активність (Фігура 2).

Приклад 2. Гуманізація Н-ланцюга анти-CD3 антитіла, rCE115, та використання однакового загального L-ланцюга

60 (2-1) Побудова hCE115HA, варіабельної ділянки гуманізованого Н-ланцюга rCE115

Варіабельну ділянку Н-ланцюга анти-CD3 антитіла rCE115 (SEQ ID NO: 42) гуманізували, CDR та FR визначили, як визначено за Кеботом (номенклатура Кебота).

По-перше, послідовність FR людини вибрали за допомогою порівняння послідовностей варіабельної ділянки антитіла людини у базі даних з послідовністю шурячої варіабельної ділянки rCE115. IMGT Database (<http://www.imgt.org/>) та NCBI GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) застосовували як базу даних. Послідовність варіабельної ділянки гуманізованого Н-ланцюга побудували шляхом зшивання послідовності CDR Н-ланцюга варіабельної ділянки rCE115 з вибраною послідовністю FR людини. Внаслідок цього отримали послідовність варіабельної ділянки гуманізованого Н-ланцюга, hCE115HL (SEQ ID NO: 51).

Амінокислотний залишок на позиції 93 згідно з номенклатурою Кебота являє собою Ala у вибраній послідовності FR3 Н-ланцюга людини, проте він являє собою Arg у послідовності варіабельної ділянки rCE115. Застосовуючи базу даних послідовностей зародкових ліній щурів та людини (IMGT Database (<http://www.imgt.org/>)), визначили, що лише декілька послідовностей містять Arg на цьому сайті. Повідомляється, що амінокислотний залишок на позиції 94 за номенклатурою Кебота сприяє стабілізації структури антитіла, утворюючи верхнє ядро (Ewert et al, Methods, 2004 Oct; 34(2):184-99). На підставі такої інформації по-новому побудували послідовність варіабельної ділянки гуманізованого Н-ланцюга, у якій амінокислотні залишки на позиціях 93 та 94 за номенклатурою Кебота у FR3 Н-ланцюга були заміщені тими залишками, що є присутніми у послідовності варіабельної ділянки rCE115. Це була послідовність варіабельної ділянки гуманізованого Н-ланцюга, hCE115HA (SEQ ID NO: 52).

(2-2) Побудова загального L-ланцюга, L0000, для анти-CD3 антитіла rCE115 та анти-GPC3 антитіла

Виконали перемішування FR/CDR варіабельної ділянки L-ланцюга rCE115L (SEQ ID NO: 43) анти-CD3 антитіла rCE115 та варіабельної ділянки L-ланцюга GL4 (SEQ ID NO: 41) анти-GPC3 антитіла.

Послідовність FR GL4 вибрали як послідовність FR L-ланцюга, CDR2 L-ланцюга була однаковою для rCE115L та GL4. CDR1 L-ланцюга вибрали з послідовностей CDR GL4, а CDR3 L-ланцюга вибрали з послідовностей CDR rCE115L, відповідно. Крім того, по-новому побудували CDR3 L-ланцюга, отриману внаслідок заміщення амінокислотного залишку Asp на позиції 94 за номенклатурою Кебота вибраної CDR3 L-ланцюга залишком Val, присутнім у GL4.

Послідовність варіабельної ділянки гуманізованого L-ланцюга побудували шляхом зшивання вибраних вище CDR та FR. Внаслідок цього отримали послідовність варіабельної ділянки гуманізованого L-ланцюга, L0000 (SEQ ID NO: 53).

(2-3) Оцінювання афінності для GPC3 людини

Оцінювали активність зв'язування GPC3 людини, коли GL4 (SEQ ID NO: 41) та L0000 (SEQ ID NO: 53) застосовувалися як варіабельні ділянки L-ланцюга. Це виконували, застосовуючи молекулярну форму одноплечового антитіла, яке має єдиний Fab на ділянці Fc IgG1 людини, гетеродимеризованого за способом "виступ у западині". H0000 (SEQ ID NO: 40) застосовували для варіабельної ділянки Н-ланцюга анти-GPC3 антитіла.

Константи швидкості зв'язування та афінності анти-GPC3 антитіла для антигену вимірювали способом мультициклічної кінетики поверхневого плазмонного резонансного аналізу, застосовуючи Biacore™-T200 (GE Healthcare Японія). HBS-EP+ (GE Healthcare Японія) застосовували для рухомого буферу, а набір для амінного спряження (GE Healthcare Японія) застосовували, щоб ковалентно зв'язати Білок A/G з чипом CM5 (чип, покритий карбоксиметилдекстраном). Кожне анти-GPC3 антитіло отримали так, що приблизно 100 RU (одиниць відповіді) будуть захоплюватися Білком A/G. GPC3 людини, який застосовується як речовина, яку аналізують, отримали при 8, 16, 32, 64 та 128 нМ, застосовуючи HBS-EP+. Вимірювання виконували, спочатку дозволивши Білку A/G захопити розчин антитіла з наступним вприскуванням розчину GPC3 людини при швидкості потоку 30 мкл/хвилину протягом трьох хвилин, дозволивши реакції відбутися. Після цього розчин перемкнули до HBS-EP+ та фазу дисоціації вимірювали протягом 15 хвилин. Після завершення вимірювання фази дисоціації сенсорний чип регенерували за допомогою промивання 10 mM Gly-HCl при pH 1,5. Вимірювання при концентрації 0 здійснювали подібним способом, дозволивши Білку A/G захопити розчин антитіла, виконуючи трихвилинне вприскування HBS-EP+, дозволивши реакції відбутися, а потім перемкнули до HBS-EP+, щоб вимірювати фазу дисоціації протягом 15 хвилин. Після завершення вимірювання фази дисоціації сенсорний чип регенерували за допомогою промивання 10 mM Gly-HCl при pH 1,5. Програмне забезпечення для аналізу даних, ексклюзивне для Biacore, Biacore T200 Evaluation Software Version 1.0, застосовували для здійснення кінетичних аналізів, щоб розрахувати константу швидкості зв'язування (ka), константу швидкості дисоціації (kd) та відношення констант швидкості з отриманих сенсограм.

Результати наведено у Таблиці 6.

Таблиця 6

Варіабельна ділянка		Афінітет до GPC3 людини		
Варіабельна ділянка Н-ланцюга	Варіабельна ділянка L-ланцюга	KD (M)	ka (1/Mc)	kd (1/c)
H0000	GL4	$4,2 \times 10^{-9}$	$4,3 \times 10^5$	$1,8 \times 10^{-3}$
H0000	L0000	$3,6 \times 10^{-8}$	$3,0 \times 10^5$	$1,1 \times 10^{-2}$

(2-4) Оцінювання афінності для CD3 людини

5 Оцінювалася активність зв'язування CD3 людини, коли hCE115HA (SEQ ID NO: 52) застосовувалася як варіабельна ділянка Н-ланцюга та коли L0000 (SEQ ID NO: 53) застосовувалася як варіабельна ділянка L-ланцюга. Це виконували, застосовуючи молекулярну форму одноплечового антитіла, яке має єдиний Fab на ділянці Fc IgG1 людини, гетеродимеризованого за способом "виступ у западині".

10 Константи швидкості зв'язування та афінітет анти-CD3 антитіла для антигену вимірювали способом одноциклічної кінетики поверхневого плазмонного резонансного аналізу, застосовуючи BiacoreTM-T200 (GE Healthcare Японія). HBS-EP+ (GE Healthcare Японія) застосовували для рухомого буферу, а набір для амінного спряження (GE Healthcare Японія) застосовували, щоб ковалентно зв'язати CD3 людини з чипом CM4 (чип, покритий карбоксиметилдекстраном). Анти-CD3 антитіло, що застосовувалося як речовина, що аналізувалася, отримали при 5 та 20 мкг/мл, застосовуючи HBS-EP+. Вимірювання виконували, спочатку впорскуючи кожний з 5 мкг/мл та 20 мкг/мл розчинів анти-CD3 антитіла протягом 3 хвилин безперервно при швидкості потоку 20 мкл/хвилину, щоб дозволити відбутися реакції. Потім розчин перемкнули до HBS-EP+, а фазу дисоціації вимірювали протягом 3 хвилин. Після завершення вимірювання фази дисоціації сенсорний чип регенерували за допомогою промивання 10 mM Gly-HCl при pH 1,5. Вимірювання при концентрації 0 здійснювали, виконуючи кожне з трихвилинних впорскувань HBS-EP+ двічі послідовно так, щоб дозволити реакції відбутися, а потім перемкнувши до HBS-EP+, щоб вимірювати фазу дисоціації протягом 3 хвилин. Після завершення вимірювання фази дисоціації сенсорний чип регенерували за допомогою промивання 10 mM Gly-HCl при pH 1,5. Програмне забезпечення для аналізу даних, ексклюзивне для Biacore, Biacore T200 Evaluation Software Version 1.0, застосовували для здійснення кінетичних аналізів, щоб розрахувати константу швидкості зв'язування (ka), константу швидкості дисоціації (kd) та відношення констант швидкості з отриманих сенсограм. Результати наведено у Таблиці 7.

Таблиця 7

Варіабельна ділянка		Афінітет до CD3 людини		
Варіабельна ділянка Н-ланцюга	Варіабельна ділянка L-ланцюга	KD (M)	ka (1/Mc)	kd (1/c)
rCE115H	rCE115L	$1,0 \times 10^{-7}$	$5,9 \times 10^4$	$6,0 \times 10^{-3}$
hCE115HA	L0000	$1,2 \times 10^{-7}$	$1,9 \times 10^5$	$2,3 \times 10^{-2}$

(2-5) Отримання GPC3_ERY27_hCE115

35 IgG4 проти ракового антигену (GPC3) застосовували як базову структуру, щоб отримати молекулу ERY27 (Фігура 1b), у якій варіабельна ділянка Н-ланцюга одного з Fab заміщена доменом, що зв'язується CD3 епсилон, та L-ланцюг є загальним для обох Fab. У цьому випадку Fc IgG4, який застосовується як базова структура, був мовчазним Fc з ослабленою афінністю до FcγR (рецептора Fcγ), H0000 (SEQ ID NO: 40) застосовувалася як варіабельна ділянка Н-ланцюга домену, що зв'язується з GPC3, та hCE115HA (SEQ ID NO: 52) застосовувалася як варіабельна ділянка Н-ланцюга домену, що зв'язується з CD3. L0000 (SEQ ID NO: 53) застосовували як варіабельну ділянку L-ланцюга. Мутації D356K та K439E, введені у відповідні Н-ланцюги, вводили для ефективного утворення гетеромерів кожного Н-ланцюга, коли отримують гетеромерні антитіла, які включають два типи Н-ланцюгів (WO2006/106905). H435R - це модифікація, яка перериває зв'язування з Білком А, та її ввели для ефективного розділення гетеромеру та гомомеру (WO/2011/078332).

Комплект векторів експресії, що вставляються з полінуклеотидом, який кодує кожен з H0000-ERY27_HK (SEQ ID NO: 54), hCE115HA-ERY27_HE (SEQ ID NO: 55) та L0000-k0 (SEQ ID NO: 56), отримали за добре відомими способами.

Наступну комбінацію векторів експресії ввели у клітини FreeStyle 293-F для здійснення транз'єнтної експресії кожної цільової молекули.

Цільова молекула: GPC3_ERY27_hCE115

Поліпептид, що кодується полінуклеотидами, вставленими у вектори експресії: H0000-ERY27_HK, hCE115HA-ERY27_HE та L0000-k0

(2-6) Очищення GPC3_ERY27_hCE115

10 Кожну молекулу, яка представляє інтерес, очистили за способом, описаним у Прикладі 1-2.

(2-7) Вимірювання цитотоксичної активності із застосуванням мононуклеарів периферійної крові людини

(2-7-1) Отримання розчину мононуклеарів периферійної крові людини (PBMC)

Розчин отримали за способом, описаним у Прикладі 1-3-1.

15 (2-7-2) Вимірювання цитотоксичної активності

Цитотоксичну активність вимірювали за способом, описаним у Прикладі 1-3-2.

Коли PBMC, отримані з крові людини, застосовували як клітини-ефектори для вимірювання цитотоксичності GPC3_ERY27_hCE115, тоді зниження активності спостерігали як результат гуманізації Н-ланцюга rCE115 та використання однакового загального L-ланцюга (Фігура 2).

20 Приклад 3. Отримання та оцінювання варіантів гуманізованого біспецифічного антитіла для покращення різних властивостей

Залежна від Т-клітин цитотоксична активність гуманізованого ланцюга анти- CD3ε людини (CD3 εпсилон) та анти-GPC3 людини біспецифічного антитіла, отриманих у Прикладі 2, GPC3_ERY27_hCE115 (SEQ ID No: 54, 55 та 56), була нижчою порівняно з залежною від Т-клітин цитотоксичною активністю GPC3_ERY22_rCE115 (SEQ ID No: 47, 48, 49 та 50). Це може зумовлюватися ослабленням афінності до GPC3 та CD3ε-ланцюга внаслідок гуманізації та розподілення загального L-ланцюга. Стосовно антигенів GPC3 та CD3ε-ланцюга, які мають незалежні послідовності, на цей час не повідомлялося про гуманізовані біспецифічні антитіла, залежна від Т-клітин цитотоксична активність яких підвищувалася б, та афінність яких для обох антигенів покращувалася б внаслідок використання однакового загального L-ланцюга антитіла. Тому, вважалося складним отримати гуманізовані антитіла з подвійною специфічністю, які б демонстрували лікувальну ефективність, еквівалентну ефективності GPC3_ERY22_rCE115 або більшу за нею.

35 За такими умовами заявники отримали модифіковані гуманізовані біспецифічні антитіла з модифікованою афінністю до GPC3 людини та CD3ε-ланцюга людини за допомогою способів, які відомі фахівцям у галузі та які включають вичерпне заміщення амінокислотних залишків, що кодуються геном антитіла, для отримання варіантів антитіла проти антигенів як GPC3 людини, так і CD3ε-ланцюга людини, та за допомогою різних оцінювань шляхом скринінгу. Крім того, подібні способи застосовувалися для отримання модифікованих гуманізованих біспецифічних антитіл з модифікованими фізико-хімічними властивостями. Крім того, внаслідок комбінування заміщень амінокислотних залишків, ефективних для модифікування афінності та фізико-хімічних властивостей, до початку гуманізації отримали оптимізовані біспецифічні антитіла, які мають активність TDCC, яка є еквівалентною залежній від Т-клітин цитотоксичній активності GPC3_ERY22_rCE115 або перебільшує її.

45 Введення точкових мутацій, експресія та очищення антитіл, вимірювання афінності до антигену та визначення залежної від Т-клітин клітинної цитотоксичності в ході оптимізації гуманізованих біспецифічних антитіл здійснювали за способами, подібними способом, наведених у Прикладах 1 та 2, CDR та FR визначили згідно з визначенням Кебота (номенклатура Кебота).

50 Залежно від мети наступне застосовували як константні ділянки Н-ланцюга антитіла (номери вказують Європейську номенклатуру): E22Hh (SEQ ID NO: 57), отриману внаслідок введення в IgG1 людини мутацій: L234A/L235A/N297A/D356C/T366S/L368A/Y407V/делеції G446/делеції K447; E22Hk (SEQ ID NO: 58), отриману внаслідок введення в IgG1 людини мутацій: L234A/L235A/N297A/Y349C/T366W/делеції G446/делеції K447 та мутації-вставки Ser-Ser безпосередньо перед позицією 118; G1dh, отриману внаслідок введення в IgG1 людини мутацій: D356C/T366S/L368A/Y407V/делеції G446/делеції K447; none-Hi-Kn010G3, отриману внаслідок введення в IgG1 людини мутацій: C220S/Y349C/T366W/H435R та делеції 118-215; E2702GsKsc (SEQ ID NO: 60), отриману внаслідок введення в IgG4 людини мутацій: L235R/S239K/N297A/E356K/R409K/H435R/L445P/делеції G446/делеції K447; E2704sEpsc (SEQ ID NO: 61), отриману внаслідок введення в IgG4 людини мутацій:

K196Q/L235R/S239K/N297A/R409K/K439E/L445P/делеції G446/делеції K447; та E2702sKsc (SEQ ID NO: 62), отриману внаслідок введення в IgG4 людини мутацій: L235R/S239K/N297A/E356K/R409K/L445P/делеції G446/делеції K447. Крім того, ланцюг k0 к (капа) людини (SEQ ID NO: 63) та E22L (SEQ ID NO: 432), отримані внаслідок введення мутацій R108A/T109S у к-ланцюг людини, застосовували як константну ділянку L-ланцюга антитіла.

Мутація, яка є заміщенням Cys на Asp на позиції 356 за Європейською номенклатурою, мутація, яка є заміщенням Ser на Thr на позиції 366 за Європейською номенклатурою, мутація, яка є заміщенням Ala на Leu на позиції 368 за Європейською номенклатурою, мутація, яка є заміщенням Val на Tyr на позиції 407 за Європейською номенклатурою, мутація, яка є заміщенням Cys на Tyr на позиції 349 за Європейською номенклатурою, мутація, яка є заміщенням Trp на Thr на позиції 366 за Європейською номенклатурою, та мутація, яка є вставкою Ser-Ser безпосередньо перед позицією 118, - це мутації для ефективного утворення гетеродимерних молекул для кожного Н-ланцюга, коли отримують гетеромерні антитіла. Подібно до цього, мутація, яка є заміщенням Lys на Glu на позиції 356 за Європейською номенклатурою, та мутація, яка є заміщенням Glu на Lys на позиції 439 за Європейською номенклатурою, - це також мутації для ефективного утворення гетеродимерних молекул для кожного Н-ланцюга, коли отримують гетеромерні антитіла. Очікується, що вони підвищать ефективність виробництва біспецифічних антитіл.

Мутація, яка є заміщенням Ala на Leu на позиції 234 за Європейською номенклатурою, мутація, яка є заміщенням Ala або Arg на Leu на позиції 235 за Європейською номенклатурою, мутація, яка є заміщенням Lys на Ser на позиції 239 за Європейською номенклатурою, та мутація, яка є заміщенням Ala на Asn на позиції 297 за Європейською номенклатурою, - це мутації для ослаблення афінності до рецептора Fcγ та до комплексу (C1q). Очікується, що вони пригнічують зв'язування Fab з CD3 та опосередковане Fc перехресне зшивання рецептора Fcγ або комплексу та дозволяють запобігти синдрому вивільнення цитокінів, який супроводжує підвищення неспецифічних ефекторних функцій.

Н-ланцюг, в якому мутації зроблені шляхом делеції на позиціях від 118 до 215 за Європейською номенклатурою, можна комбінувати з послідовністю Н-ланцюга повної довжини, щоб отримати антитіло, яке має лише один Fab (одновалентне антитіло), та воно є корисним для оцінювання афінності.

Мутація, яка є заміщенням Lys на Arg на позиції 409 за Європейською номенклатурою, та мутація, яка є заміщенням Arg на His на позиції 435 за Європейською номенклатурою, - це мутації для модифікування властивостей антитіла так, щоб вони наближалися до властивостей IgG1 людини та IgG3 людини, відповідно.

(3-1) Модифікування афінності гуманізованого анти-CD3 антитіла точковими мутаціями

По-перше, щоб отримати модифіковані антитіла, ввели точкові мутації у FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2 та CDR3 послідовності гуманізованого антитіла проти CD3ε-ланцюга людини, що отримали у Прикладі 2, hCE115HA-ERY27_HE (SEQ ID NO: 55). Потім визначили афінність цих модифікованих антитіл до розчинного CD3ε-ланцюга людини. Внаслідок комбінування сайтів, які мають ефект підвищення афінності, отримали модифіковані антитіла, які мають афінність, наведену у Таблиці 8.

Таблиця 8

Назва антитіла	КД (CD3 людини)
hCE115HA-E22Hh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.43E-07
TR01H083-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0212-k0	5.88E-11
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0240-k0	2.17E-09
TR01H002-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	2.04E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0212-k0	2.17E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0235-k0	2.81E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0238-k0	2.91E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L016-k0	2.52E-09
TR01H083-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0262-k0	2.45E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0207-k0	2.60E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0241-k0	3.48E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0242-k0	3.58E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0206-k0	2.90E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L019-k0	3.20E-09
TR01H080-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.25E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0211-k0	3.22E-09
TR01H002-E22Hh/-Hi-Kn010G3/GLC3108-k0	4.61E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0209-k0	4.25E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0208-k0	4.16E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0224-k0	5.06E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0236-k0	5.64E-09
TR01H083-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	4.42E-09
TR01H084-E2702GsKsc/none-Hi-E2704sE/L0011-k0	4.14E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0210-k0	5.06E-09
TR01H114-E2702GsKsc/none-Hi-E2704sE/L0011-k0	4.22E-09
CE115HA236-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	6.08E-09
TR01H077-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0200-k0	6.12E-09
TR01H071-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0200-k0	6.13E-09
TR01H111-E2702GsKsc/none-Hi-E2704sE/L0011-k0	4.91E-09
TR01H081-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0262-k0	5.76E-09
TR01H001-E22Hh/-Hi-Kn010G3/GLC3108-k0	8.22E-09
CE115HA179-G1dh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	8.35E-09
TR01H112-E2702GsKsc/none-Hi-E2704sE/L0011-k0	5.12E-09
TR01H113-E2702GsKsc/none-Hi-E2704sE/L0011-k0	5.14E-09
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0212-k0	4.75E-09
CE115HA236-E22Hh/-Hi-Kn010G3/GLC3108-k0	9.10E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0231-k0	7.75E-09
TR01H037-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.93E-09
CE115HA252-E22Hh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	9.48E-09
TR01H083-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	6.70E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0223-k0	8.15E-09
TR01H083-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.83E-09
TR01H071-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	8.85E-09
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0212-k0	5.88E-09
CE115HA178-G1dh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.09E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0237-k0	1.02E-08
TR01H083-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0222-k0	9.42E-09
TR01H084-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0262-k0	8.51E-09
TR01H071-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0215-k0	9.51E-09
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0218-k0	8.20E-09
TR01H081-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	9.46E-09
TR01H071-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0222-k0	1.04E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0220-k0	9.15E-09
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L016-k0	1.09E-08
TR01H002-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	4.78E-09
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L019-k0	1.21E-08
TR01H038-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.24E-08
TR01H061-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0200-k0	1.27E-08
TR01H082-E2702GsKsc/none-Hi-E2704sE/L0011-k0	1.01E-08
CE115HA180-G1dh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.68E-08
CE115HA251-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	1.37E-08
TR01H100-E2702GsKsc/none-Hi-E2704sE/L0011-k0	1.11E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0228-k0	1.60E-08
TR01H081-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	1.35E-08
TR01H061-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0215-k0	1.54E-08
TR01H110-E2702GsKsc/none-Hi-E2704sE/L0011-k0	1.28E-08
TR01H043-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.52E-08
TR01H081-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.56E-08
CE115HA251-E22Hh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.23E-08
TR01H091-E2702GsKsc/none-Hi-E2704sE/L0011-k0	1.39E-08
CE115HA236-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	6.95E-09
TR01H084-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	1.65E-08
TR01H072-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.03E-08
TR01H099-E2702GsKsc/none-Hi-E2704sE/L0011-k0	1.46E-08
TR01H061-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0222-k0	1.88E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0239-k0	2.31E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0262-k0	1.81E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0234-k0	2.40E-08
TR01H012-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	7.94E-09
TR01H061-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.71E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0243-k0	2.46E-08
TR01H109-E2702GsKsc/none-Hi-E2704sE/L0011-k0	1.64E-08
TR01H047-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.04E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0267-k0	2.29E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0266-k0	2.29E-08
TR01H084-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	1.98E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0250-k0	2.15E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0204-k0	2.21E-08
TR01H084-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.13E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0213-k0	2.01E-08

Назва антитіла	КД (CD3 людини)
hCE115HA-E22Hh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.43E-07
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0214-k0	2.02E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0217-k0	2.07E-08
TR01H071-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0226-k0	2.51E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0200-k0	2.87E-08
TR01H074-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.91E-08
TR01H039-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.61E-08
CE115HA177-G1dh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.55E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	2.81E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0263-k0	3.09E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.60E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0216-k0	2.53E-08
TR01H051-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.91E-08
TR01H003-E22Hh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.03E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0264-k0	3.44E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0232-k0	3.86E-08
TR01H041-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.16E-08
CE115HA122-E22Hh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.28E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0233-k0	4.01E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0215-k0	3.37E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0203-k0	3.24E-08
TR01H015-E2702GsKsc/GCH019-E2704sEpsc/L0000-k0	2.96E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L008-k0	2.93E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0205-k0	3.42E-08
TR01H015-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hh/H0610-E22L	3.57E-08
TR01H064-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.07E-08
TR01H044-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.52E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0262-k0	3.98E-08
TR01H062-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.13E-08
CE115HA251-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hh/H0000-E22L	1.48E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	3.48E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0222-k0	4.65E-08
CE115HA192-E22Hh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.05E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L010-k0	3.28E-08
TR01H025-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.86E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L023-k0	4.25E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L015-k0	3.95E-08
TR01H055-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.88E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0260-k0	4.53E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L009-k0	3.56E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L011-k0	3.57E-08
TR01H017-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.50E-08
CE115HA122-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hh/H0000-E22L	1.69E-08
TR01H076-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.78E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0258-k0	4.70E-08
TR01H046-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.23E-08
rCE115H-G1dh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.76E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L024-k0	4.76E-08
TR01H016-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.69E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L018-k0	4.51E-08
TR01H084-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0271-k0	2.76E-08
TR01H084-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0270-k0	2.76E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000vk1-k0	4.69E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0219-k0	3.94E-08
TR01H014-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.87E-08
TR01H061-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0226-k0	4.71E-08
TR01H048-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.52E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0259-k0	5.07E-08
TR01H028-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.80E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	4.49E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L013-k0	4.15E-08
TR01H033-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.88E-08
hCE115HA-G1dh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.50E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L012-k0	4.22E-08
TR01H065-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.31E-08
TR01H079-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.05E-08
TR01H042-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.48E-08
TR01H063-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.35E-08
TR01H084-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0272-k0	3.10E-08
CE115HA121-E22Hh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.76E-08
TR01H026-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.12E-08
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0262-k0	4.92E-08
TR01H073-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.97E-08
TR01H045-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.22E-08
TR01H007-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.17E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0203-k0	4.07E-08
TR01H032-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.73E-08
TR01H006-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.30E-08
TR01H013-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.94E-08
TR01H050-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.76E-08
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0200-k0	6.03E-08
TR01H015-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.13E-08
hCE115HA-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hh/H0000-E22L	6.16E-08
hCE115HA-E22stHh/none-Hi-stKn010G3/L0000-k0	5.17E-08
TR01H069-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	7.11E-08
TR01H015-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L003-k0	6.34E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0202-k0	6.19E-08
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	5.93E-08
TR01H020-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.48E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	5.95E-08

Назва антитіла	КД (CD3 людини)
hCE115HA-E22Hh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.43E-07
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L018-k0	4.72E-08
TR01H015-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L005-k0	6.53E-08
TR01H052-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.27E-08
TR01H036-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.50E-08
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0203-k0	4.79E-08
TR01H030-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.54E-08
TR01H015-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L001-k0	6.56E-08
TR01H100-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	6.25E-08
TR01H029-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.70E-08
TR01H019-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.85E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	7.37E-08
TR01H018-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.93E-08
TR01H027-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.95E-08
TR01H049-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.79E-08
TR01H066-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.02E-08
TR01H091-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	6.67E-08
rCE115H-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	8.00E-08
TR01H015-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L002-k0	7.14E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0226-k0	8.01E-08
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L018-k0	5.26E-08
TR01H093-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	6.80E-08
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0215-k0	7.41E-08
TR01H015-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L004-k0	7.34E-08
TR01H107-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	6.91E-08
TR01H105-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	6.95E-08
TR01H090-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	6.95E-08
TR01H108-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	6.98E-08
TR01H094-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	7.00E-08
TR01H109-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	7.06E-08
TR01H056-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	7.32E-08
TR01H031-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	7.55E-08
TR01H022-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	7.58E-08
TR01H092-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	7.21E-08
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	7.15E-08
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	7.18E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0248-k0	7.89E-08
TR01H009-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.15E-08
TR01H023-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	7.94E-08
TR01H096-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	7.47E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L007-k0	6.82E-08
TR01H054-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	7.79E-08
TR01H021-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	8.05E-08
TR01H103-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	7.72E-08
TR01H099-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	7.74E-08
rCE115H-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000vk1-k0	8.52E-08
TR01H101-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	7.87E-08
TR01H053-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	8.23E-08
TR01H035-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	8.49E-08
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L015-k0	8.64E-08
TR01H104-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	8.26E-08
TR01H075-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	9.88E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0227-k0	1.01E-07
TR01H102-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	8.54E-08
TR01H034-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	9.11E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0222-k0	1.01E-07
rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/GL4-E22Hh/H0000-E22L	9.37E-08
TR01H015-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L006-k0	9.30E-08
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0246-k0	9.28E-08
TR01H097-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	8.76E-08
TR01H011-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.71E-08
TR01H010-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.73E-08
TR01H095-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	9.09E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L020-k0	1.06E-07
TR01H098-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	9.14E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/TR01L017-k0	1.09E-07
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0247-k0	1.00E-07
rCE115H-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/rCE115L-k0	1.24E-07
TR01H004-E22Hh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.35E-07
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0222-k0	7.63E-08
rCE115H-E22Hh/-Hi-Kn010G3/rCE115L-k0	1.38E-07
TR01H008-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.22E-08
TR01H070-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.20E-07
TR01H106-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	1.00E-07
TR01H024-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.08E-07
CE115HA124-E22Hh/-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.43E-07
TR01H040-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0249-k0	1.11E-07
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0271-k0	6.82E-08
TR01H057-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.12E-07
TR01H058-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.15E-07
TR01H068-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.01E-07
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0270-k0	7.42E-08
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0272-k0	7.44E-08
hCE115HA-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.24E-07
TR01H082-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0268-k0	1.36E-07
hCE115HAa-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.08E-07
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0226-k0	1.32E-07
TR01H067-E22Hh/none-Hi-Kn010G3/L0248-k0	1.39E-07

(3-2) Модифікування афінності гуманізованого анти-GPC3 антитіла

- 5 По-перше, щоб отримати модифіковані антитіла, ввели точкові мутації у CDR1, CDR2 та CDR3 послідовності біспецифічного антитіла проти GPC3 людини, що отримали у Прикладі 2, H0000-ERY27_HK (SEQ ID NO: 54). Потім визначили афінність цих модифікованих антитіл до розчинного GPC3 людини. Внаслідок комбінування сайтів, які мають ефект підвищення афінності, отримали модифіковані антитіла, які мають афінність, наведену у Таблиці 9.

Таблиця 9

Назва антитіла	КД (ГРСЗ людини)
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.97E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0222-k0	1.40E-13
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0258-k0	3.52E-13
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0262-k0	5.25E-13
GCH060-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0222-k0	6.42E-13
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0246-k0	1.21E-12
GCH057-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0222-k0	1.85E-12
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0249-k0	3.61E-12
GCH055-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0222-k0	3.90E-12
GCH094-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0246-k0	4.12E-12
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0249-k0	6.86E-12
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L017-k0	8.27E-12
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0265-k0	8.70E-12
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0261-k0	1.07E-11
GCH065-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0262-k0	1.18E-11
GCH056-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0262-k0	1.19E-11
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0268-k0	1.69E-11
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L020-k0	2.24E-11
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0246-k0	3.15E-11
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0222-k0	3.15E-11
GCH073-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	3.50E-11
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0248-k0	5.55E-11
GCH065-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	7.74E-11
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0226-k0	9.30E-11
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0093-k0	1.06E-10
GCH098-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	1.11E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0267-k0	1.79E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0228-k0	2.02E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0262-k0	2.11E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0266-k0	2.13E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0264-k0	2.19E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0224-k0	2.43E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0167-k0	2.11E-10
CE115HA251-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	2.36E-10
TR01H015-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	2.63E-10
CE115HA236-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	2.67E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0259-k0	3.34E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0227-k0	4.08E-10
GCH065-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0272-k0	3.93E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0269-k0	4.59E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0223-k0	4.75E-10
TR01H002-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	4.75E-10
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0212-k0	5.17E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0208-k0	5.30E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0263-k0	5.64E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0231-k0	5.89E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0143-k0	5.73E-10
GCH055-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0212-k0	6.14E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0211-k0	6.47E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0238-k0	6.37E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0214-k0	6.57E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0243-k0	6.49E-10
GCH025-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0204-k0	6.70E-10
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L016-k0	7.63E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0168-k0	6.99E-10
GCH094-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0271-k0	6.92E-10
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L019-k0	8.71E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0234-k0	7.78E-10
GCH098-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	8.02E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0204-k0	7.27E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0240-k0	8.48E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0239-k0	8.74E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0212-k0	9.94E-10
GCH065-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	8.84E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0200-k0	1.04E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0124-k0	9.72E-10
GCH073-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	9.10E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L016-k0	1.08E-09
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	1.08E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0090-k0	1.12E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0209-k0	1.12E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	1.13E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0161-k0	9.73E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0206-k0	8.65E-10
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0186-k0	1.08E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L019-k0	1.15E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0085-k0	1.17E-09
GCH055-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0200-k0	1.13E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0154-k0	1.01E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0229-k0	1.20E-09
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0200-k0	1.18E-09
GCH094-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	1.17E-09

Назва антитіла	КД (GPC3 людини)
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.97E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0205-k0	1.01E-09
GCH099-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	1.29E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0242-k0	1.19E-09
GCH056-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	1.16E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0213-k0	1.25E-09
GCH060-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0200-k0	1.34E-09
GCH065-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.41E-09
GCH100-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0201-k0	1.37E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0015-k0	1.31E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0151-k0	1.25E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0237-k0	1.31E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0220-k0	1.36E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0155-k0	1.28E-09
GCH055-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0215-k0	1.52E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0202-k0	1.22E-09
GCH056-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0215-k0	1.59E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0012-k0	1.55E-09
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0215-k0	1.62E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0215-k0	1.64E-09
GCH098-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	1.77E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0125-k0	1.71E-09
GCH057-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0215-k0	1.83E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0217-k0	1.79E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0014-k0	1.82E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0216-k0	1.86E-09
TR01H015-E2702GsKsc/GCH019-E2704sEpsc/L0000-k0	1.64E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L015-k0	2.16E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L018-k0	2.17E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0218-k0	1.99E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000vk1-k0	2.16E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0160-k0	2.12E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0047-k0	2.23E-09
GCH073-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	2.00E-09
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L015-k0	2.45E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0219-k0	2.28E-09
GCH094-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0272-k0	2.10E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0149-k0	2.16E-09
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L018-k0	2.59E-09
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0203-k0	2.48E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0122-k0	2.42E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0134-k0	2.53E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0152-k0	2.36E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0203-k0	2.11E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0075-k0	2.85E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0038-k0	2.75E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	2.76E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0157-k0	2.60E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0145-k0	2.66E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L010-k0	2.92E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0009-k0	2.99E-09
GCH099-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	2.78E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0006-k0	3.04E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0173-k0	2.83E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0127-k0	3.12E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0082-k0	3.43E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0064-k0	3.37E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0008-k0	3.30E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0013-k0	3.35E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0140-k0	3.38E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0039-k0	3.41E-09
GCH043-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.74E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L008-k0	3.48E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0148-k0	3.28E-09
GCH062-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.73E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0163-k0	3.38E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0233-k0	3.55E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0230-k0	4.00E-09
GCH006-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.06E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0032-k0	3.72E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0181-k0	3.51E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L009-k0	3.81E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0141-k0	3.86E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0079-k0	4.23E-09
GCH094-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0270-k0	3.60E-09
GCH066-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.29E-09
GCH064-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.14E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0066-k0	4.20E-09
GCH027-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.83E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0003-k0	4.01E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0042-k0	4.27E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L011-k0	4.02E-09

Назва антитіла	КД (GPC3 людини)
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	3.97E-09
GCH015-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.14E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0175-k0	3.84E-09
GCH100-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	3.81E-09
GCH014-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.20E-09
GCH053-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.05E-09
hCE115HA-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	4.28E-09
GCH094-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	3.88E-09
GCH045-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.63E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L012-k0	4.25E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0115-k0	4.34E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0044-k0	4.57E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0107-k0	4.38E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0007-k0	4.39E-09
GCH013-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.44E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0045-k0	4.66E-09
GCH010-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.12E-09
GCH040-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.80E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0002-k0	4.43E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0016-k0	4.44E-09
GCH007-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.93E-09
GCH042-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.89E-09
rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	4.57E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0120-k0	4.54E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0065-k0	4.79E-09
GCH016-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.59E-09
GCH035-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.94E-09
GCH039-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.95E-09
GCH099-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.24E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0041-k0	4.85E-09
GCH019-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.36E-09
GCH029-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.01E-09
GCH056-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	4.31E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0147-k0	4.38E-09
GCH034-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.09E-09
GCH003-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.20E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0139-k0	4.78E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0089-k0	5.24E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0113-k0	4.82E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0180-k0	4.48E-09
GCH005-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.32E-09
GCH067-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.24E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0187-k0	4.92E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0043-k0	5.14E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0117-k0	4.92E-09
GCH061-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.13E-09
GCH022-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.92E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0091-k0	5.43E-09
GCH023-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4.94E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0062-k0	5.28E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0136-k0	5.04E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L003-k0	5.08E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0069-k0	5.32E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0123-k0	5.08E-09
GCH025-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.05E-09
GCH100-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.39E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0046-k0	5.45E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0144-k0	4.84E-09
GCH026-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.17E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0138-k0	5.24E-09
GCH056-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.03E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0129-k0	5.28E-09
GCH032-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.74E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/TR01L005-k0	5.37E-09
GCH012-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.40E-09
GCH055-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.60E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0104-k0	5.90E-09
GCH059-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.70E-09
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.30E-09
GCH008-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.55E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0232-k0	5.38E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0126-k0	5.62E-09
GCH094-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.89E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0132-k0	5.65E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0106-k0	5.66E-09
GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	5.25E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0109-k0	5.70E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0063-k0	6.03E-09
GCH068-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	6.23E-09
GCH057-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	5.61E-09
H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0137-k0	5.87E-09

(3-3) Модифікація pI точковими мутаціями

При комерційному виробництві біспецифічних антитіл необхідний високий рівень чистоти. Повідомлялося, що модифікування молекулярної ізоелектричної точки (pI) є ефективним для здійснення іонно-обмінної хроматографії (PLoS One, 2013;8(2):e57479). Тому, щоб отримати модифіковані антитіла, точкові мутації для модифікацій pI ввели у CDR1, CDR2 та CDR3 послідовності гуманізованого антитіла проти GPC3 людини, що отримали у Прикладі 2, H0000-ERY27_HK (SEQ ID NO: 54). Потім визначили афінність цих модифікованих антитіл до розчинного GPC3 людини.

Внаслідок цього визначили, що амінокислотні модифікації, які можуть знижувати pI, зберігаючи при цьому афінність до GPC3 людини, - це амінокислоти на позиціях 19, 43, 53 та 61 за номенклатурою Кебота.

Внаслідок комбінації сайтів, які демонструють ефекти зберігання афінності до GPC3 людини та зниження pI, отримали антитіла, які мають афінність та значення pI, які наведено у Таблиці 10.

Таблиця 10

Назва антитіла (гомимерне антитіло)	Calculated pI value (гомимерне антитіло)	Назва антитіла (одноплечове антитіло)	KD GPC3 людини (одноплечове антитіло)	Сайти мутації, основані на H0610-E2704sEpsc
H0610-E2704sEpsc/L0000-k0	7,8	H0610-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0000-k0	4,16E-09	-
GCH054-E2704sEpsc/L0011-k0	6,2	GCH054-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	5,25E-09	K19T/Q43E/P52aG/K53E/G55P/Q61E
GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0	6,4	GCH065-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	8,84E-10	K19T/Q43E/P52aG/K53P/G55P/Q61E
GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0	6,2	GCH094-G1dh/none-Hi-Kn010G3/L0011-k0	4,54E-09	K19T/I37V/P40A/Q43E/I48M/P52aG/K53E/G55P/Q61E

(3-4) Модифікування за допомогою точкових мутацій спроможності зв'язування з позаклітинним матриксом

Повідомлялося, що неспецифічне зв'язування з позаклітинним матриксом (ECM) та йому подібним може впливати на фармакокінетику (MAbs, 2012 Nov-Dec;4(6):753-60). Тому, спроможність зв'язування з ECM модифікованих антитіл, отриманих у Прикладах, визначали за способами, описаними у Посилальному прикладі 4. Внаслідок цього було підтверджено, що гуманізоване біспецифічне антитіло проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини, GPC3_ERY27_hCE115 (SEQ ID No: 54, 55 та 56) мають високу спроможність зв'язування з ECM. Тому, будь-яка з точкових мутацій, які досліджуються у Прикладах 3-1, 3-2 та 3-3 для послідовності гуманізованого антитіла проти CD3ε-ланцюга людини, hCE115HA-ERY27_HE (SEQ ID NO: 55), досліджувалася щодо того, чи є вона комбінацією для зниження спроможності зв'язування з ECM. Внаслідок цього визначили, що амінокислоти на позиціях 11, 16, 52a, 53, 98 та 100 за номенклатурою Кебота сприяють збереженню афінності до CD3ε та впливають на зниження спроможності зв'язування з ECM, та були отримані антитіла зі зниженою спроможністю зв'язування з ECM порівняно зі спроможністю варіанта біспецифічного гуманізованого антитіла проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини, GPC3_ERY27_hCE115 (Таблиця 11).

Таблиця 11

Назва антитіла	коефіцієнт зв'язування з ЕСМ (стандарт = 1)
GPC3_ERY22_CE115 (rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L)	4.0
GPC3_ERY27 (hCE115HA-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L)	50.9
CE115HA236-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	429.9
CE115HA236-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	414.8
CE115HA251-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	346.9
CE115HA251-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	334.4
TR01H002-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	301.1
TR01H002-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	216.9
TR01H015-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	185.7
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0208-k0	50.4
CE115HA122-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L	47.0
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0211-k0	15.5
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0206-k0	15.4
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0209-k0	7.4
rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L	4.6
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0204-k0	4.4
TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0212-k0	3.3
TR01H113-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0	2.5
TR01H082-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0	1.7
TR01H113-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0	1.6
rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/L0000-E22Hk/H0610-E22L	1.4
TR01H084-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0	1.3
TR01H084-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0	1.2
TR01H082-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0201-k0	1.1
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0	0.8
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0201-k0	0.8
TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0203-k0	0.8
TR01H082-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0	0.7
TR01H109-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0	0.7
TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0222-k0	0.6
TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0201-k0	0.5
TR01H109-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0	0.4
TR01H113-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0	0.3
MRAN-G1d/MRAL-k0 (стандарт)	1

(3-5) Модифікування за допомогою точкових мутацій спроможності зв'язування з лігандом SuReTM

- 5 Відомий приклад, де зв'язування антитіла з Білком А залежить від послідовності його варіабельної ділянки (VH3) (J Biomol Tech, 2011 Jul; 22(2):50-2). Під час очищення Білком А гуманізованого біспецифічного антитіла проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини є важливим видалення гомомерного антитіла проти CD3 для пригнічення неспецифічної реакції, спричиненої CD3. Тому, вважають бажаним пригнічувати зв'язування гомомерного антитіла
- 10 проти CD3 з Білком А. Ймовірно, що ліганд SuReTM буде застосовуватися для комерційного виробництва, та, таким чином, щоб отримати модифіковані антитіла, точкові мутації для зв'язування з лігандом SuReTM ввели у CDR2 варіантів гуманізованого H-ланцюга антитіла проти CD3, TR01H082-E2702GsKsc та TR01H084-E2702GsKsc (SEQ ID NO: 398 та 399). Спроможність зв'язування цих модифікованих антитіл з лігандом SuReTM визначили за
- 15 способом, описаним у Посилальному прикладі 5. Внаслідок цього визначили, що амінокислоти на позиціях 19, 57 та 59 за номенклатурою Кебота сприяють збереженню афінності до CD3ε та впливають на спроможність зв'язування з лігандом SureTM, та отримали антитіла зі зниженою спроможністю зв'язування з лігандом SureTM порівняно зі спроможністю зв'язування TR01H082-E2702GsKsc/L0011-k0 (SEQ ID No: 398 та 410) або TR01H084-E2702GsKsc/L0011-k0 (SEQ ID No: 399 та 410) (Таблиця 12).
- 20

Таблиця 12

Назва антитіла	SuRe™ зв'язув. (RU)	Сайти мутації, оснований на CE115HA000
TR01H084-E2702GsKsc/L0011-k0	5065.8	R16G/A52aD/N53Q/D72A/L78I/G98A/Y100G/A102I
TR01H082-E2702GsKsc/L0011-k0	4469.2	V11L/A52aD/N53Q/G98A/Y100G
TR01H090-E2702GsKsc/L0011-k0	3606.3	V11L/R16G/A52aD/N53Q/G98A/Y100G
TR01H093-E2702GsKsc/L0011-k0	2459.7	V11L/A52aD/N53Q/K64Q/G98A/Y100G
TR01H094-E2702GsKsc/L0011-k0	2351.9	V11L/A52aD/N53Q/K64S/G98A/Y100G
TR01H114-E2702GsKsc/L0011-k0	1485.5	R16G/A52aD/N53Q/T57S/D72A/L78I/G98A/Y100G/A102I
TR01H092-E2702GsKsc/L0011-k0	1159.5	V11L/A52aD/N53Q/K64A/G98A/Y100G
TR01H100-E2702GsKsc/L0011-k0	383.0	V11L/A52aD/N53Q/T57S/G98A/Y100G
TR01H111-E2702GsKsc/L0011-k0	50.7	R16G/R19K/A52aD/N53Q/D72A/L78I/G98A/Y100G/A102I
TR01H110-E2702GsKsc/L0011-k0	29.5	R19K/A52aD/N53Q/G98A/Y100G
TR01H091-E2702GsKsc/L0011-k0	27.5	V11L/R19K/A52aD/N53Q/G98A/Y100G
TR01H091-E2702GsKsc/L0011-k0	15.0	V11L/R19K/A52aD/N53Q/G98A/Y100G
TR01H112-E2702GsKsc/L0011-k0	8.8	R16G/A52aD/N53Q/T57Q/D72A/L78I/G98A/Y100G/A102I
TR01H113-E2702GsKsc/L0011-k0	7.0	R16G/A52aD/N53Q/Y59V/D72A/L78I/G98A/Y100G/A102I
TR01H096-E2702GsKsc/L0011-k0	2.7	V11L/A52aD/N53Q/T57G/G98A/Y100G
TR01H109-E2702GsKsc/L0011-k0	2.2	V11L/A52aD/N53Q/Y59V/G98A/Y100G
TR01H098-E2702GsKsc/L0011-k0	1.6	V11L/A52aD/N53Q/T57P/G98A/Y100G
TR01H107-E2702GsKsc/L0011-k0	1.4	V11L/A52aD/N53Q/Y59Q/G98A/Y100G
TR01H103-E2702GsKsc/L0011-k0	1.4	V11L/A52aD/N53Q/Y59G/G98A/Y100G
TR01H104-E2702GsKsc/L0011-k0	1.0	V11L/A52aD/N53Q/Y59I/G98A/Y100G
TR01H105-E2702GsKsc/L0011-k0	0.8	V11L/A52aD/N53Q/Y59L/G98A/Y100G
TR01H099-E2702GsKsc/L0011-k0	0.6	V11L/A52aD/N53Q/T57Q/G98A/Y100G
TR01H102-E2702GsKsc/L0011-k0	0.5	V11L/A52aD/N53Q/Y59F/G98A/Y100G
TR01H101-E2702GsKsc/L0011-k0	0.5	V11L/A52aD/N53Q/T57V/G98A/Y100G
TR01H108-E2702GsKsc/L0011-k0	0.4	V11L/A52aD/N53Q/Y59T/G98A/Y100G
TR01H097-E2702GsKsc/L0011-k0	0.1	V11L/A52aD/N53Q/T57L/G98A/Y100G
TR01H106-E2702GsKsc/L0011-k0	0.0	V11L/A52aD/N53Q/Y59P/G98A/Y100G
TR01H095-E2702GsKsc/L0011-k0	-0.2	V11L/A52aD/N53Q/T57F/G98A/Y100G

(3-6) Отримання оптимізованих біспецифічних антитіл шляхом комбінування точкових мутацій, які зумовлюють покращення різних властивостей

- 5 Оптимізовані модифіковані антитіла можна отримати шляхом комбінування точкових мутацій, які зумовлюють покращення різних властивостей, що описані у Прикладах від 3-1 до 3-5. Як приклади таких модифікованих антитіл, отримали антитіла, наведені у Таблиці 13, та їх оцінювали стосовно залежної від Т-клітин клітинної цитотоксичності (TDCC), застосовуючи способи, подібні до способів з Прикладу 1. Результати наведено на Фігурах 4-9. Внаслідок цього
- 10 отримали оптимізовані гуманізовані біспецифічні антитіла проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини, які демонструють залежну від Т-клітин клітинну цитотоксичність, яка є еквівалентною цитотоксичності GPC3_ERY22_rCE115 до гуманізації або перебільшує її.

Таблиця 13

Номер зразка в аналізі TDCC	Назва антитіла
1	GPC3_ERY22_CE115 (rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L)
2	GPC3_ERY27 (hCE115HA-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L)
3	CE115HA251-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L
4	CE115HA236-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L
5	TR01H002-E22Hh/GLS3108-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L
6	CE115HA122-E22Hh/L0000-k0/GL4-E22Hk/H0000-E22L
7	rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/L0000-E22Hk/H0610-E22L
8	rCE115H-E22Hh/rCE115L-k0/GL4-E22Hk/H0610-E22L
13	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0
14	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0201-k0
15	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0203-k0
16	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0204-k0
17	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0206-k0
18	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0208-k0
19	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0209-k0
20	TR01H040-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0211-k0
21	rCE115H-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0
22	TR01H061-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0
23	TR01H068-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0
24	TR01H071-E2702GsKsc/H0610-E2704sEpsc/L0000-k0
25	TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0201-k0
26	TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0212-k0
27	TR01H067-E2702GsKsc/GCH054-E2704sEpsc/L0222-k0
28	TR01H067-E2702GsKsc/ GCH054-E2704sEpsc/L0000-k0
29	TR01H082-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0201-k0
30	TR01H082-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0
31	TR01H084-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0
32	TR01H084-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0
33	TR01H082-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0
34	TR01H109-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0
35	TR01H109-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0
36	TR01H113-E2702GsKsc/GCH094-E2704sEpsc/L0011-k0
37	TR01H113-E2702GsKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0
38	TR01H113-E2702sKsc/GCH065-E2704sEpsc/L0011-k0

Приклади від 3-1 до 3-6 продемонстрували, що наступні амінокислотні залишки, наприклад, є важливими для зберігання властивостей оптимізованих біспецифічних антитіл проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини, які демонструють залежну від Т-клітин клітинну цитотоксичність, яка є еквівалентною цитотоксичності GPC3_ERY22_rCE115 до гуманізації або перебільшує її.

В антитілах проти CD3ε-ланцюга людини приклади - це Leu на позиції 11, Gly на позиції 16, Asp на позиції 52a, Gln на позиції 53, Ala на позиції 72, Ile на позиції 78, Ala на позиції 98, Gly на позиції 100 та Ile на позиції 102. В антитілах проти GPC3 людини, прикладами є Thr на позиції 19, Glu на позиції 43, Gly на позиції 52a, Pro або Glu на позиції 53, Pro на позиції 55 та Glu на позиції 61. Крім того, у загальних L-ланцюгах антитіла приклади – це Pro на позиції 25, Pro на позиції 27a, Pro на позиції 27b, Ile на позиції 33, Gln на позиції 34, Arg або Trp на позиції 56 та Tyr на позиції 89. (Усі позиції вказані за номенклатурою Кебота).

Приклад 4. Оцінювання ефективності in vivo

Деякі з вищеописаних антитіл оцінювали на їх ефективність in vivo, застосовуючи моделі-носії пухлин.

Оцінювання ефективності in vivo здійснювали для репрезентативних антитіл, серед яких є ті, які наведено у Таблиці 13, та для яких було підтверджено, що вони мають цитотоксичну активність, за допомогою аналізу in vitro, описаному у Прикладі 3-6. Під час оцінювання in vivo враховувався будь-який вплив, що спричиняється різницями у мікрооточенні, зумовленими утворенням пухлинного агрегату, на результати оцінювання. Тому, два типи ракових клітинних ліній людини, які мають різну чутливість до ефективності ліків антитіла, а саме PC-10 та NCI-H446, застосовували для оцінювання, незважаючи на те, що рівні експресії GPC3 цих клітинних

ліній були майже рівними. Клітинні лінії трансплантували мишам лінії NOD SCID, та мишам NOD SCID з підтвердженим утворенням пухлини трансплантували Т-клітини, вирощені шляхом культивування *in vitro* PBMC людини. Мишам (на які посилаються, як на модель з введеними шляхом ін'єкції Т-клітинами) ввели оптимізовані біспецифічні антитіла проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини.

Більш специфічно, під час тестів стосовно визначення лікувальної ефективності оптимізованих біспецифічних антитіл проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини виконувалися наведені нижче тести із застосуванням моделі PC-10 з введеними шляхом ін'єкції Т-клітинами. Т-клітини експансивно культивували, застосовуючи PBMC, виділені із крові, узятій у здорових волонтерів, та набір експансії активації Т-клітин людини (MACS Miltenyi biotec). Ракову клітинну лінію людини PC-10 (1×10^7 клітин) змішали з Matrigel™ Basement Membrane Matrix (BD) та трансплантували до пахової підшкірної ділянки мишей NOD SCID (CLEA Японія, самки, 6W). День трансплантації визначили як нульовий (0). За день до трансплантації анти-asialo-GM1 антитіло (Wako Pure Chemicals) ввели інтраперитонеально мишам по 0,2 мг/мишу. 13-го - 15-го дня після трансплантації мишей розподілили на групи згідно з їх масою тіла та розміром пухлин, та анти-asialo-GM1 антитіло ввели повторно інтраперитонеально мишам по 0,2 мг/мишу. Наступного дня Т-клітини, отримані внаслідок вищезгаданого експансивного культивування, трансплантували інтраперитонеально по 3×10^7 клітин/мишу. За чотири години після трансплантації оптимізовані біспецифічні антитіла проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини ввели внутрівено крізь хвостову вену у дозі 1 мг/кг. Оптимізовані біспецифічні антитіла проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини вводили лише один раз.

Внаслідок цього протипухлинна активність спостерігалась більш очевидно у групі, якій ввели оптимізовані біспецифічні антитіла проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини, порівняно з групою, якій вводили розчинник (Фігура 10a, b).

Тести щодо визначення лікувальної ефективності оптимізованих біспецифічних антитіл проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини здійснювали подібними способами на моделі NCI-H446 з введеними шляхом ін'єкції Т-клітинами. Оптимізовані біспецифічні антитіла проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини ввели один раз внутрівено крізь хвостову вену у дозі 5 мг/кг проти NCI-H446.

Внаслідок цього протипухлинна активність спостерігалась більш очевидно у групі, якій ввели оптимізовані біспецифічні антитіла проти CD3ε-ланцюга людини та проти GPC3 людини, порівняно з групою, якій вводили розчинник (Фігура 11a, b).

Посилальні приклади

Посилальний приклад 1. Отримання векторів експресії антитіла, та експресія та очищення антитіла

Амінокислотні заміщення робили за способами, відомими для фахівців у галузі, наприклад такими, при яких застосовуються Набір сайт-спрямованого мутагенезу QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene), PCR або набір для клонування In-fusion Advantage PCR (TAKARA), щоб побудувати вектори експресії. Нуклеотидні послідовності отриманих векторів експресії визначили за способами, відомими фахівцям у галузі. Отримані плазмиди транзійтно вводили у клітини клітинної лінії, яка походить з раку ембріональної нирки людини HEK293H (Invitrogen) або FreeStyle293 (Invitrogen), щоб експресувати антитіла. Від отриманих культуральних надосадових рідин антитіла очистили, застосовуючи rProtein A Sepharose™ Fast Flow (GE Healthcare) за способом, відомим фахівцям у цій галузі. Абсорбцію при 280 нм розчинів очищених антитіл вимірювали, застосовуючи спектрофотометр, а концентрацію антитіл розраховували з визначених значень, застосовуючи коефіцієнт абсорбції, розрахований за способом PACE (Protein Science 1995; 4: 2411-2423).

Посилальний приклад 2. ADCC-активність кожного тестового антитіла із застосуванням мононуклеарів периферійної крові людини як клітин-ефекторів

ADCC-активність кожного тестового антитіла визначили за способом, наведеним нижче.

Мононуклеари периферійної крові людини (далі у цьому описі позначаються як PBMC людини) застосовували як клітину-ефектор, щоб вимірити ADCC-активність кожного тестового антитіла, як описано нижче.

(1) Отримання розчину PBMC людини

У здорового волонтера (дорослий чоловік) компанії Chugai Pharmaceutical Co, Ltd. узяли 50 мл периферійної крові, застосовуючи шприц, попередньо завантажений 200 мкл розчину гепарину 1000 одиниць/мл (Novo-Heparin Injection 5000 units, Novo Nordisk). Периферійну кров розвели удвічі PBS(-), розділили на чотири аліквоти та додали до пробірки Leucosep (Greiner Bio-one) для відокремлення лімфоцитів, у яку попередньо завантажили 15 мл Ficoll-Paque

PLUS, та піддали центрифугуванню. Цю пробірку для відокремлення лімфоцитів, що містила аліквоти периферійної крові, центрифугували при 2150 об. за хв. протягом десяти хвилин при кімнатній температурі, а потім зібрали фракцію мононуклеарів. Клітини у кожній фракції промили один раз модифікованим за способом Дульбеко середовищем Ігла (SIGMA), що містило 10 % FBS (далі у цьому описі позначається як 10 % FBS/D-MEM), а потім суспендували у 10 % FBS/D-MEM до щільності клітин 5×10^6 клітин/мл. Після інкубування в інкубаторі при 37 °C протягом однієї години клітини промили один раз 10 % FBS/D-MEM, та клітини суспендували у 10 % FBS/D-MEM, внаслідок чого отримали щільність клітин 2×10^5 клітин/мл. Цю клітинну суспензію піддали експерименту, описаному нижче, як клітину-мішень.

(2) Тест на вивільнення хрому (ADCC-активність)

ADCC-активність оцінювали за відносною кількістю специфічно вивільненого хрому згідно з тестом на вивільнення хрому. По-перше, розчини антитіла, приготовані при кожній концентрації (0, 0,004, 0,04, 0,4, 4 та 40 мкг/мл), додали до планшета з 96 комірками з U-подібним дном по 50 мкл на комірку. Потім клітини-мішені посіяли по 50 мкл/комірку (1×10^4 клітин/комірку) та залишили при кімнатній температурі на 15 хвилин. Розчин PBMC людини, отриманий у (1), додали по 100 мкл на комірку (5×10^5 клітин/комірку), та планшет залишили в інкубаторі з 5 % газоподібного двоокису вуглецю при 37 °C на чотири години, після цього піддали центрифугуванню. Радіоактивність 100 мкл культуральної надосадової рідини у кожній комірці планшета вимірювали, застосовуючи гамма-лічильник. Швидкість специфічного вивільнення хрому визначили на підставі наступного рівняння:

$$\text{Відносна кількість специфічно вивільненого хрому (\%)} = (A - C) \times 100 / (B - C)$$

У цьому рівнянні "A" представляє середнє значення радіоактивності (кількість імпульсів за хвилину, сртм) 100 мкл культуральної надосадової рідини у кожній комірці; "B" представляє середнє значення радіоактивності (сртм) 100 мкл культуральної надосадової рідини у комірці, де 100 мкл 2 %-го водного розчину NP-40 (Nonidet P-40, Nacalai Tesque) та 50 мкл 10 %-го FBS/D-MEM додали до клітин-мішеней; та "C" представляє середнє значення радіоактивності (сртм) 100 мкл культуральної надосадової рідини у комірці, де 150 мкл 10 % FBS/D-MEM додали до клітин-мішеней. Обстеження виконували у трьох паралельних аналізах, та для кожного з тестових антитіл розраховували середні значення та стандартні відхилення швидкостей специфічного вивільнення хрому (%) у вищезгаданому обстеженні, яке відображає ADCC-активність.

Посилальний приклад 3. Оцінювання T_m модифікованих антитіл за допомогою диференційної скануючої флуориметрії

У цьому обстеженні значення T_m (температури теплової денатурації) модифікованих антитіл оцінювали за допомогою диференційної скануючої флуориметрії, застосовуючи Rotor-Gene Q (QIAGEN). Повідомлялося, що цей спосіб має сприятливу кореляцію з оцінюванням T_m за допомогою диференційного скануючого калориметра, який широко відомий як спосіб оцінювання теплової стійкості антитіл (Journal of Pharmaceutical Science 2010; 4: 1707-1720).

5000x-концентрований SYPROTM оранжевий (Molecular Probes) розвели PBS (Sigma), а потім змішали з розчинами антитіла, щоб отримати зразки для вимірювання. Аліквоти по 20 мкл кожного зразка розташували у пробірках для вимірювання, а потім температуру підвищили з 30 до 99 °C зі швидкістю підвищення температури 240 °C/годину. Зміни у флуоресценції, яка супроводжувала підвищення температури, виявили при 470 нм (довжина хвилі збудження)/555 нм (довжина хвилі флуоресценції).

Дані проаналізували, застосовуючи програмне забезпечення Rotor-Gene Q Series (QIAGEN), щоб розрахувати температуру, при якій спостерігався перехід флуоресценції, та цю температуру визначили як T_m .

Посилальний приклад 4. Оцінювання активності зв'язування з ECM

Оцінювання здійснювали згідно зі способом, описаним у WO2012093704. Специфічно, BD Matrigel (BD Biosciences, #356237) приготували при 2 мг/мл, застосовуючи TBS (Takara, #T903), та це розподілили у планшет для вимірювання з 96 комірками (Meso Scale Discovery, #L15XB-3(High Bind)) по 5 мкл на комірку, а потім залишили на ніч у прохолодному місці. Після цього 150 мкл блокувального буферу ECL (PBS, що містив 0,05 % Tween20, 0,5 % BSA та 0,01 % азиду натрію) розподілили у кожну комірку планшета та залишили при кімнатній температурі на дві години або більше.

Козлячий анти- IgG(γ) людини (Invitrogen, #628400) помітили рутенієм MSD SULFO-TAG NHS Ester (Meso Scale Discovery, #R91AN-2) згідно з інструкціями, що додаються. Усе це розвели в буфері розведення ECL (PBS, що містив 0,01 % Tween20, 0,1 % BSA та 0,01 % азид натрію), внаслідок чого отримали кінцеву концентрацію 2 мкг/мл. Крім того, стандартне антитіло та тестове антитіло розвели у PBS-T (PBS, що містив 0,05 % Tween 20 та 0,01 % азиду натрію),

внаслідок чого отримали кінцеву концентрацію 3 мкг/мл.

До реакційного планшета з 96 комітками (Thermo scientific, Nunc #145399) послідовно додавали 10 мкл буферу розведення ECL, 20 мкл стандартного антитіла та тестове антитіло (3 мкг/мл) та 30 мкл міченого рутенієм антитіла (2 мкг/мл) та його залишили для того, щоб відбувалася реакція, на одну годину при кімнатній температурі, перемішуючи при цьому у темряві.

Блокувальний буфер ECL видалили шляхом коливання з планшета вимірювання з 96 комітками, додали 50 мкл розчину зразка з реакційного планшета з 96 комітками та залишили у темряві при кімнатній температурі на одну годину. Після цього шляхом коливання видалили розчин зразка з планшета вимірювання з 96 комітками, а вимірювання ECL виконали одразу після додавання 150 мкл 2 x T-буферу (4x MSD Read Buffer T (Meso Scale Discovery), розведеного удвічі із застосуванням буферу розведення ECL. SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery) застосовували для виконання вимірювань.

Аналізи здійснювали, поділивши інтенсивність флуоресценції тестового антитіла на інтенсивність флуоресценції стандартного антитіла, щоб розрахувати та порівняти інтенсивності, визначивши значення для стандартного антитіла як 1.

Посилальний приклад 5. Оцінювання спроможності зв'язування з лігандом SuRe™

Спроможність зв'язування з лігандом SuRe™ оцінювали із застосуванням Biacore™-T200 (GE Healthcare, Японія). HBS-EP+ (GE Healthcare, Японія) застосовували для рухомого буферу, а набір амінного спряження (GE Healthcare, Японія) застосовували для ковалентного зв'язування з лігандом Mab Select SuRe™ Ligand (GE Healthcare, Японія) з чипом CM5 (чипом, покритим карбоксиметилдекстраном). Антитіло, що застосовується як речовина для аналізу, приготували при 5 мкг/мл, застосовуючи HBS-EP+. Вимірювання здійснювали наступним чином: по-перше, впорскували 5 мкг/мл розчин антитіла зі швидкістю потоку 10 мкл/хвилину протягом 3 хвилин, потім перемкнули до HBS-EP+, та вимірювали реакцію (RU) після того, як потік тривав ще 0,5 хвилини. Після завершення вимірювань сенсорний чип регенерували, промивши його 10 mM Gly-HCl при pH 1,5. Для контрольної проточної кювети подібний експеримент здійснювали без ковалентного зв'язування ліганду з чипом, та афінність до ліганду SuRe™ проаналізували, визначивши різницю між реакціями (RU).

Послідовності, що відповідають згаданим у цьому описі SEQ ID NO, наведено у Таблиці нижче.

Таблица 14

SEQ ID NO: Haa3a		SEQ ID NO: Haa3a		SEQ ID NO: Haa3a	
1	GPC3 nucleotide sequence (NM_001164617.1)	81	TR01H018	154	TR01H099
2	GPC3 amino acid sequence (NP_001158089.1)	82	TR01H019	155	TR01H100
3	Signal sequence	83	TR01H020	156	TR01H101
4	T cell receptor α -chain peptide (CAA26636.1)	84	TR01H021	157	TR01H102
5	T cell receptor β -chain peptide (C25777)	85	TR01H022	158	TR01H103
6	T cell receptor γ 1-chain peptide (A26659)	86	TR01H023	159	TR01H104
7	T cell receptor γ 2-chain peptide (AAB63312.1)	87	TR01H024	160	TR01H105
8	T cell receptor δ -chain peptide (AAA61033.1)	88	TR01H025	161	TR01H106
9	CD3 γ -chain nucleotide (NM_000073.2)	89	TR01H026	162	TR01H107
10	CD3 δ -chain nucleotide (NM_000732.4)	90	TR01H027	163	TR01H108
11	CD3 ϵ -chain nucleotide (NM_000733.3)	91	TR01H028	164	TR01H109
12	CD3 γ -chain peptide (NP_000064.1)	92	TR01H029	165	TR01H110
13	CD3 δ -chain peptide (NP_000723.1)	93	TR01H030	166	TR01H111
14	CD3 ϵ -chain peptide (NP_000724.1)	94	TR01H031	167	TR01H112
15~22	Peptide linker	95	TR01H032	168	TR01H113
23	Human Cy1	96	TR01H033	169	TR01H114
24	Human Cy2	97	TR01H034	170	GCH003
25	Human Cy3	98	TR01H035	171	GCH005
26	Human Cy4	99	TR01H036	172	GCH006
27	FcyRI nucleotide (NM_000566.3)	100	TR01H037	173	GCH007
28	FcyRI peptide (NP_000557.1)	101	TR01H038	174	GCH008
29	FcyRIIA nucleotide (BC020823.1)	102	TR01H039	175	GCH010
30	FcyRIIA peptide (AAH20823.1)	103	TR01H040	176	GCH012
31	FcyRIIB nucleotide (BC146678.1)	104	TR01H041	177	GCH013
32	FcyRIIB peptide (AA146679.1)	105	TR01H042	178	GCH014
33	FcyRIIIA nucleotide (BC033678.1)	106	TR01H043	179	GCH015
34	FcyRIIIA peptide (AAH33678.1)	107	TR01H044	180	GCH016
35	FcyRIIIB nucleotide (BC128562.1)	108	TR01H045	181	GCH019
36	FcyRIIIB peptide (AA128563.1)	109	TR01H046	182	GCH022
37	Fc region (addition of A to the N terminus of RefSeq accession number AAC82527.1)	110	TR01H047	183	GCH023
38	Fc region (addition of A to the N terminus of RefSeq accession number AAB59393.1)	111	TR01H048	184	GCH025
39	Fc region (addition of A to the N terminus of RefSeq accession number AAB59394.1)	112	TR01H049	185	GCH026
40	H0000, GPC3 H-chain variable region	113	TR01H050	186	GCH027
41	GL4, GPC3 L-chain variable region	114	TR01H051	187	GCH029
42	rCE115H, CE115 H-chain variable region	115	TR01H052	188	GCH032
43	rCE115L, CE115 L-chain variable region	116	TR01H053	189	GCH034
44	G1dh	117	TR01H054	190	GCH035
45	ERY22_Hk	118	TR01H055	191	GCH039
46	ERY22_Hh	119	TR01H056	192	GCH040
47	GL4-ERY22_Hk	120	TR01H057	193	GCH042
48	H0000-ERY22_L	121	TR01H058	194	GCH043
49	rCE115H-ERY22_Hh	122	TR01H061	195	GCH045
50	rCE115L-k0	123	TR01H062	196	GCH053
51	hCE115HL (Heavy chain of humanized CE115)	124	TR01H063	197	GCH054
52	hCE115HA (Heavy chain of humanized CE115)	125	TR01H064	198	GCH055
53	L0000 (Light chain of humanized CE115)	126	TR01H065	199	GCH056
54	H0000-ERY27_HK	127	TR01H066	200	GCH057
55	hCE115HA-ERY27_HE	128	TR01H067	201	GCH059
56	L0000-k0	129	TR01H068	202	GCH060
57	E22Hh	130	TR01H069	203	GCH061
58	E22Hk	131	TR01H070	204	GCH062
59	Hi-Kn010G3	132	TR01H071	205	GCH064
60	E2702GsKsc	133	TR01H072	206	GCH065
61	E2704sEpsc	134	TR01H073	207	GCH066
62	E2702sKsc	135	TR01H074	208	GCH067
63	k0	136	TR01H075	209	GCH068
64	CE115HA177	137	TR01H076	210	GCH073
65	CE115HA178	138	TR01H077	211	GCH094
66	CE115HA179	139	TR01H079	212	GCH098
67	CE115HA180	140	TR01H080	213	GCH099
68	hCE115HAa	141	TR01H081	214	GCH100
69	TR01H006	142	TR01H082	215	H0610
70	TR01H007	143	TR01H083	216	L0000vk1
71	TR01H008	144	TR01H084	217	L0002
72	TR01H009	145	TR01H090	218	L0003
73	TR01H010	146	TR01H091	219	L0006
74	TR01H011	147	TR01H092	220	L0007
75	TR01H012	148	TR01H093	221	L0008
76	TR01H013	149	TR01H094	222	L0009
77	TR01H014	150	TR01H095	223	L0011
78	TR01H015	151	TR01H096	224	L0012
79	TR01H016	152	TR01H097	225	L0013
80	TR01H017	153	TR01H098	226	L0014

SEQ ID NO: Назва	SEQ ID NO: Назва	SEQ ID NO: Назва
227 L0015	300 L0202	373 TR01L015
228 L0016	301 L0203	374 TR01L016
229 L0032	302 L0204	375 TR01L017
230 L0038	303 L0205	376 TR01L018
231 L0039	304 L0206	377 TR01L019
232 L0041	305 L0207	378 TR01L020
233 L0042	306 L0208	379 TR01L023
234 L0043	307 L0209	380 TR01L024
235 L0044	308 L0210	381 CE115HA122-E22Hh
236 L0045	309 L0211	382 CE115HA236-E22Hh
237 L0046	310 L0212	383 CE115HA251-E22Hh
238 L0047	311 L0213	384 GCH054-E2704sEpsc
239 L0062	312 L0214	385 GCH065-E2704sEpsc
240 L0063	313 L0215	386 GCH094-E2704sEpsc
241 L0064	314 L0216	387 H0610-E2704sEpsc
242 L0065	315 L0217	388 hCE115HA-E22Hh
243 L0066	316 L0218	389 rCE115H-E22Hh
244 L0069	317 L0219	390 rCE115H-E2702GsKsc
245 L0075	318 L0220	391 TR01H002-E22Hh
246 L0079	319 L0222	392 TR01H015-E22Hh
247 L0082	320 L0223	393 TR01H040-E2702GsKsc
248 L0085	321 L0224	394 TR01H061-E2702GsKsc
249 L0089	322 L0226	395 TR01H067-E2702GsKsc
250 L0090	323 L0227	396 TR01H068-E2702GsKsc
251 L0091	324 L0228	397 TR01H071-E2702GsKsc
252 L0093	325 L0229	398 TR01H082-E2702GsKsc
253 L0104	326 L0230	399 TR01H084-E2702GsKsc
254 L0106	327 L0231	400 TR01H109-E2702GsKsc
255 L0107	328 L0232	401 TR01H113-E2702GsKsc
256 L0109	329 L0233	402 TR01H113-E2702sKsc
257 L0113	330 L0234	403 GL4-E22Hk
258 L0115	331 L0235	404 L0000-E22Hk
259 L0117	332 L0236	405 H0000-E22L
260 L0120	333 L0237	406 H0610-E22L
261 L0122	334 L0238	407 rCE115L-k0
262 L0123	335 L0239	408 GLS3108-k0
263 L0124	336 L0240	409 L0000-k0
264 L0125	337 L0241	410 L0011-k0
265 L0126	338 L0242	411 L0201-k0
266 L0127	339 L0243	412 L0203-k0
267 L0129	340 L0246	413 L0204-k0
268 L0132	341 L0247	414 L0206-k0
269 L0134	342 L0248	415 L0208-k0
270 L0136	343 L0249	416 L0209-k0
271 L0137	344 L0250	417 L0211-k0
272 L0138	345 L0258	418 L0212-k0
273 L0139	346 L0259	419 L0222-k0
274 L0140	347 L0260	420 TR01H001
275 L0141	348 L0261	421 TR01H002
276 L0143	349 L0262	422 TR01H003
277 L0144	350 L0263	423 TR01H004
278 L0145	351 L0264	424 rCE115H
279 L0147	352 L0265	425 CE115HA121
280 L0148	353 L0266	426 CE115HA122
281 L0149	354 L0267	427 CE115HA124
282 L0151	355 L0268	428 CE115HA192
283 L0152	356 L0269	429 CE115HA236
284 L0154	357 L0270	430 CE115HA251
285 L0155	358 L0271	431 CE115HA252
286 L0157	359 L0272	432 E22L
287 L0160	360 TR01L001	
288 L0161	361 TR01L002	
289 L0163	362 TR01L003	
290 L0167	363 TR01L004	
291 L0168	364 TR01L005	
292 L0173	365 TR01L006	
293 L0175	366 TR01L007	
294 L0180	367 TR01L008	
295 L0181	368 TR01L009	
296 L0186	369 TR01L010	
297 L0187	370 TR01L011	
298 L0200	371 TR01L012	
299 L0201	372 TR01L013	

Промислова придатність

Цей винахід пропонує нові мультиспецифічні антигензв'язувальні молекули, які зберігають сильну протипухлинну активність, властиву ВіТЕ, та властивість відмінної безпеки, не індуючи цитокінову бурю або їй подібне, незалежно від ракового антигену, та також мають тривалий період напівжиття у крові. Агенти, які індують цитотоксичність та які включають антигензв'язувальну молекулу цього винаходу як активний інгредієнт, можуть уражати клітини, що експресують гліпікан 3, або пухлинні тканини, які містять ці клітини, та індукувати пошкодження клітин. Введення мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу пацієнтам робить можливим здійснення бажаного лікування, яке не тільки має високий рівень безпеки, але й також полегшує важкі умови праці, та воно є надзвичайно зручним.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

	<110> ЧУГЕЙ СЕЙЯКУ КАБУСІКІ КАЙСЯ (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)	
5	<120> ТЕРАПЕВТИЧНИЙ АГЕНТ, ЩО ІНДУКУЄ ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ	
	<130> C1-A1408P	
10	<140> PCT/JP2015/077024	
	<141> 2015-09-25	
	<150> JP 2014-197315	
15	<151> 2014-09-26	
	<160> 432	
	<170> PatentIn version 3.5	
20	<210> 1	
	<211> 2398	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
25	<400> 1	
	agccccgcc tgcgcgcgc cgccaagcgg ttcccgccct cgcccagcgc ccaggtagct 60	
	gcgaggaaac ttttgcagcg gctgggtagc agcacgtctc ttgctcctca gggccactgc 120	
30	caggcttgcc gagtcttggg actgctctcg ctccggctgc cactctcccg cgctctccta 180	
	gtccctgcg aagcaggatg gccgggaccg tgcgcaccgc gtgcttggtg gtggcgatgc 240	
35	tgctcagctt ggacttcccc ggacaggcgc agcccccgcc gccgcgcgcg gacgccacct 300	
	gtcaccaagt ccgctccttc ttccagagac tgcagcccg actcaagtgg gtgccagaaa 360	
	ctcccgctgc aggatcagat ttgcaagtat gtctccctaa gggcccaaca tgctgctcaa 420	
40	gaaagatgga agaaaaatac caactaacag cacgattgaa catggaacag ctgcttcagt 480	
	ctgcaagtat ggagctcaag ttcttaatta ttcagaatgc tgcggttttc caagaggcct 540	
45	ttgaaattgt tgttcgcat gccaaagaact acaccaatgc catgttcaag aacaactacc 600	
	caagcctgac tccacaagct tttgagtttg tgggtgaatt tttcacagat gtgtctctct 660	
	acatcttggg ttctgacatc aatgtagatg acatggtcaa tgaattgttt gacagcctgt 720	
50	ttccagtcac ctataccag ctaatgaacc caggcctgcc tgattcagcc ttggacatca 780	
	atgagtgccct ccgaggagca agacgtgacc tgaaagtatt tgggaatttc cccaagctta 840	

	ttatgaccca ggtttccaag tcaactgcaag tcaactaggat cttccttcag gctctgaate	900
	ttggaattga agtgcataac acaactgac acctgaagtt cagtaaggac tgtggccgaa	960
5	tgctcaccag aatgtggtac tgctcttact gccagggact gatgatggtt aaacctgtg	1020
	gcggttactg caatgtggtc atgcaaggct gtatggcagg tgtggtggag attgacaagt	1080
	actggagaga atacattctg tcccttgaag aacttgtgaa tggcatgtac agaattctatg	1140
10	acatggagaa cgtactgctt ggtctctttt caacaatcca tgattctatc cagtatgtcc	1200
	agaagaatgc aggaaagctg accaccactg aaactgagaa gaaaatatgg cacttcaa	1260
15	atcctatctt cttcctgtgt atagggctag acttacagat tggcaagtta tgtgccatt	1320
	ctcaacaacg ccaatataga tctgcttatt atcctgaaga tctctttatt gacaagaa	1380
	tattaaaagt tgctcatgta gaacatgaag aaaccttacc cagccgaaga agggactaa	1440
20	ttcagaagtt gaagtctttc atcagcttct atagtgttt gcctggctac atctgcagcc	1500
	atagccctgt ggcggaaaac gacaccctt gctggaatgg acaagaactc gtggagagat	1560
25	acagccaaaa ggcagcaagg aatggaatga aaaaccagtt caatctccat gagctgaaa	1620
	tgaagggcc tgagccagt gtcagtcaaa ttattgacaa actgaagcac attaacagc	1680
	tcctgagaac catgtctatg cccaaaggta gagttctgga taaaaacctg gatgaggaag	1740
30	ggtttgaaag tggagactgc ggtgatgatg aagatgagtg cattggaggc tctggtgatg	1800
	gaatgataaa agtgaagaat cagctccgct tccttgaga actggcctat gatctggatg	1860
35	tggatgatgc gcctggaaac agtcagcagg caactccgaa ggacaacgag ataagcacct	1920
	ttcacacct cggaacggt cattccccgc tgaagcttct caccagcatg gccatctcgg	1980
	tgggtgtgctt cttcttctg gtgcactgac tgccgtgtgc ccagcacatg tgctgcccta	2040
40	cagcacctg tggcttctc cgataaagg aaccacttct ttatTTTTTT ctatTTTTTT	2100
	TTTTTTgtta tcctgtatac ctctccagc catgaagtag aggactaacc atgtgttatg	2160
45	TTTTcgaaaa tcaaatggt tcttttgag gaagatacat ttagtggtta gcatatagat	2220
	gtccttttg caaagaaaga aaaaaacca tcaagttgtg ccaattatt ctctatgtt	2280
	tggctgctag aacatggtta ccatgtctt ctctctcact ccctccctt ctatcgttct	2340
50	ctctttgcat ggatttctt gaaaaaaat aaattgtca aataaaaaaa aaaaaaa	2398

<211> 603
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 2

Met Ala Gly Thr Val Arg Thr Ala Cys Leu Val Val Ala Met Leu Leu
 1 5 10 15

10

Ser Leu Asp Phe Pro Gly Gln Ala Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Asp
 20 25 30

15

Ala Thr Cys His Gln Val Arg Ser Phe Phe Gln Arg Leu Gln Pro Gly
 35 40 45

20

Leu Lys Trp Val Pro Glu Thr Pro Val Pro Gly Ser Asp Leu Gln Val
 50 55 60

25

Cys Leu Pro Lys Gly Pro Thr Cys Cys Ser Arg Lys Met Glu Glu Lys
 65 70 75 80

Tyr Gln Leu Thr Ala Arg Leu Asn Met Glu Gln Leu Leu Gln Ser Ala
 85 90 95

30

Ser Met Glu Leu Lys Phe Leu Ile Ile Gln Asn Ala Ala Val Phe Gln
 100 105 110

35

Glu Ala Phe Glu Ile Val Val Arg His Ala Lys Asn Tyr Thr Asn Ala
 115 120 125

40

Met Phe Lys Asn Asn Tyr Pro Ser Leu Thr Pro Gln Ala Phe Glu Phe
 130 135 140

45

Val Gly Glu Phe Phe Thr Asp Val Ser Leu Tyr Ile Leu Gly Ser Asp
 145 150 155 160

Ile Asn Val Asp Asp Met Val Asn Glu Leu Phe Asp Ser Leu Phe Pro
 165 170 175

50

Val Ile Tyr Thr Gln Leu Met Asn Pro Gly Leu Pro Asp Ser Ala Leu
 180 185 190

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

Lys Leu Lys Ser Phe Ile Ser Phe Tyr Ser Ala Leu Pro Gly Tyr Ile
 420 425 430
 5 Cys Ser His Ser Pro Val Ala Glu Asn Asp Thr Leu Cys Trp Asn Gly
 435 440 445
 10 Gln Glu Leu Val Glu Arg Tyr Ser Gln Lys Ala Ala Arg Asn Gly Met
 450 455 460
 15 Lys Asn Gln Phe Asn Leu His Glu Leu Lys Met Lys Gly Pro Glu Pro
 465 470 475 480
 Val Val Ser Gln Ile Ile Asp Lys Leu Lys His Ile Asn Gln Leu Leu
 485 490 495
 20 Arg Thr Met Ser Met Pro Lys Gly Arg Val Leu Asp Lys Asn Leu Asp
 500 505 510
 25 Glu Glu Gly Phe Glu Ser Gly Asp Cys Gly Asp Asp Glu Asp Glu Cys
 515 520 525
 30 Ile Gly Gly Ser Gly Asp Gly Met Ile Lys Val Lys Asn Gln Leu Arg
 530 535 540
 35 Phe Leu Ala Glu Leu Ala Tyr Asp Leu Asp Val Asp Asp Ala Pro Gly
 545 550 555 560
 Asn Ser Gln Gln Ala Thr Pro Lys Asp Asn Glu Ile Ser Thr Phe His
 565 570 575
 40 Asn Leu Gly Asn Val His Ser Pro Leu Lys Leu Leu Thr Ser Met Ala
 580 585 590
 45 Ile Ser Val Val Cys Phe Phe Phe Leu Val His
 595 600

50 <210> 3
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 3

5 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

10 Val His Ser

<210> 4

<211> 141

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

20 Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

25 Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

30 Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

35 Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

40 Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

45 Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

50 Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 5
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 5

10
 Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

15
 Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

20
 Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

25
 Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

30
 Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

35
 Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

40
 Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

45
 Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

50
 Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

55
 Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

60
 Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

65
 Ser Arg Gly

<210> 6
 <211> 173
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 6

Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu
 1 5 10 15

10

Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys
 20 25 30

15

Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln Glu
 35 40 45

20

Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys
 50 55 60

25

Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Lys
 65 70 75 80

30

Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys
 85 90 95

Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val
 100 105 110

35

Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr
 115 120 125

40

Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu
 130 135 140

45

Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu
 145 150 155 160

Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
 165 170

50

<210> 7
 <211> 204
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

<210> 8
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 8

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

<210> 9
 <211> 1311
 <212> Д H K
 <213> Homo sapiens

5
 <400> 9
 agtctagctg ctgcacaggc tggctggctg gctggctgct aagggtgct ccacgctttt 60
 gccggaggac agagactgac atggaacagg ggaagggcct ggctgtcctc atcctggcta 120
 10 tcattcttct tcaaggtact ttggcccagt caatcaaagg aaaccacttg gttaaggtgt 180
 atgactatca agaagatggt tcggtacttc tgacttgtga tgcagaagcc aaaaatatca 240
 15 catggtttta agatgggaag atgacggct tcctaactga agataaaaaa aaatggaatc 300
 tgggaagtaa tgccaaggac cctcgaggga tgtatcagtg taaaggatca cagaacaagt 360
 caaaaccact ccaagtgtat tacagaatgt gtcagaactg cattgaacta aatgcagcca 420
 20 ccatatctgg ctttctcttt gctgaaatcg tcagcatttt cgtccttget gttggggctc 480
 acttcattgc tggacaggat ggagttcgcc agtcgagagc ttcagacaag cagactctgt 540
 25 tgcccaatga ccagctctac cagccctca aggatcgaga agatgaccag tacagccacc 600
 ttcaaggaaa ccagttgagg aggaattgaa ctcaggactc agagtagtcc aggtgttctc 660
 ctcctattca gttccagaa tcaaagcaat gcattttgga aagctcctag cagagagact 720
 30 ttcagcccta aatctagact caaggttccc agagatgaca aatggagaag aaaggccatc 780
 agagcaaatt tgggggtttc tcaaataaaa taaaataaaa aacaaatact gtgtttcaga 840
 35 agcgccacct attggggaaa attgtaaag aaaaatgaaa agatcaaata acccctgga 900
 tttgaatata attttttggt ttgtaatttt tatttcgttt ttgtataggt tataattcac 960
 atggetcaaa tattcagtga aagctctccc tccaccgcca tcccctgcta ccagtgacc 1020
 40 ctgttgccct cttcagagac aaattagttt ctcttttttt tttttttttt ttttttttg 1080
 agacagtctg gctctgtcac ccaggctgaa atgcagtggc accatctcgg ctactgcaa 1140
 45 cctctgcctc ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgggcag ctgggattac 1200
 aggcacacac taccacacct ggctaatttt tgtattttta gtagagacag ggttttgctc 1260
 tgttggccaa gctggtctcg aactcctgac ctcaagtgat ccgccgcct c 1311
 50

<210> 10
 <211> 771
 <212> Д H K

<213> Homo sapiens

<400> 10

5 agagaagcag acatcttcta gttcctcccc cactctcctc tttccggtac ctgtgagtca 60
gctaggggag ggcagctctc acccaggctg atagttcggg gacctggctt tatctactgg 120
atgagttccg ctgggagatg gaacatagca cgtttctctc tggcctggta ctggetaccc 180
10 ttctctcgca agtgagcccc ttcaagatac ctatagagga acttgaggac agagtgtttg 240
tgaattgcaa taccagcatc acatgggtag agggaacggg gggaacactg ctctcagaca 300
ttacaagact ggacctggga aaacgcatcc tggacccacg aggaatatat aggtgtaatg 360
15 ggacagatat atacaaggac aaagaatcta ccgtgcaagt tcattatcga atgtgccaga 420
gctgtgtgga gctggatcca gccaccgtgg ctggcatcat tgtcactgat gtcattgcca 480
20 ctctgtcctt tgetttggga gtcttctgct ttgttgga tgagactgga aggctgtctg 540
gggctgccga cacacaagct ctgttgagga atgaccaggc ctatcagccc ctccgagatc 600
gagatgatgc tcagtacagc caccttgag gaaactgggc tcggaacaag tgaacctgag 660
25 actggtggct tctagaagca gccattacca actgtacctt cccttcttgc tcagccaata 720
aatatatacct ctttactca gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 771

30

<210> 11

<211> 1534

<212> Д H K

<213> Homo sapiens

35

<400> 11

tattgtcaga gtcctcttgt ttggccttct aggaaggctg tgggaccag ctttcttcaa 60
ccagtccagg tggaggcctc tgccttgaac gtttccaagt gaggtaaaac ccgcaggccc 120
40 agaggcctct ctacttctg tgtgggggtc agaaaccctc ctcccctccc agcctcaggt 180
gcctgcttca gaaaatgaag tagtaagtct gctggcctcc gccatcttag taaagtaaca 240
45 gtcccatgaa acaaagatgc agtcgggcac tcaactggaga gttctgggcc tctgcctctt 300
atcagttggc gtttgggggc aagatggtta tgaagaaatg ggtggtatta cacagacacc 360
atataaagtc tccatctctg gaaccacagt aatattgaca tgccctcagt atcctggatc 420
50 tgaaatacta tggcaacaca atgataaaaa cataggcggg gatgaggatg ataaaaacat 480
aggcagtgat gaggatcacc tgtcactgaa ggaattttca gaattggagc aaagtggtta 540

ttatgtctgc taccccagag gaagcaaacc agaagatgcg aactttttatc tctacctgag 600
 ggcaagagtg tgtgagaact gcatggagat ggatgtgatg tcggtggcca caattgtcat 660
 5 agtggacatc tgcatactg ggggcttgct gctgctgggt tactactgga gcaagaatag 720
 aaaggccaag gccaagcctg tgacacgagg agcgggtgct ggcggcaggc aaaggggaca 780
 aaacaaggag aggccaccac ctgttcccaa cccagactat gagcccatcc ggaaaggcca 840
 10 gcgggacctg tattctggcc tgaatcagag acgcatctga ccctctggag aacactgcct 900
 cccgctggcc caggctctct ctccagtccc cctgcgactc cctgtttcct gggctagtct 960
 15 tggacccccc gagagagaat cgttcctcag cctcatgggt aactcgcgcc ctccagcctg 1020
 atcccccgct cctcctcccc tgccttctct gctggtagcc agtccataaaa tattgctgct 1080
 tctctttcct ttgaagcatc atcagtagtc acaccctcac agctggcctg ccctcttgcc 1140
 20 aggatattta tttgtctat tcaactccct ccttttggat gtaacttctc cgttcagttc 1200
 cctccttttc ttgcatgtaa gttgtccccc atcccaaagt attccatcta cttttctatc 1260
 25 gccgtccctt tttgcagccc tctctgggga tggactgggt aaatgttgac agaggccctg 1320
 ccccgttcac agatcctggc cctgagccag cctgtgctc ctccctcccc caacactccc 1380
 taccaacccc ctaatccctt actccctcca cccccctcc actgtaggcc actggatggt 1440
 30 catttgcatc tccgtaaagtg tgctctgctc ctcagctgag agagaaaaaa ataaactgta 1500
 tttggctgca agaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 1534
 35
 <210> 12
 <211> 182
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40
 <400> 12
 Met Glu Gln Gly Lys Gly Leu Ala Val Leu Ile Leu Ala Ile Ile Leu
 1 5 10 15
 45
 Leu Gln Gly Thr Leu Ala Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys
 20 25 30
 50
 Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala
 35 40 45

	Glu	Ala	Lys	Asn	Ile	Thr	Trp	Phe	Lys	Asp	Gly	Lys	Met	Ile	Gly	Phe	
	50						55					60					
5	Leu	Thr	Glu	Asp	Lys	Lys	Lys	Trp	Asn	Leu	Gly	Ser	Asn	Ala	Lys	Asp	
	65				70					75					80		
10	Pro	Arg	Gly	Met	Tyr	Gln	Cys	Lys	Gly	Ser	Gln	Asn	Lys	Ser	Lys	Pro	
					85					90					95		
15	Leu	Gln	Val	Tyr	Tyr	Arg	Met	Cys	Gln	Asn	Cys	Ile	Glu	Leu	Asn	Ala	
					100				105					110			
20	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Phe	Leu	Phe	Ala	Glu	Ile	Val	Ser	Ile	Phe	Val	
					115			120					125				
25	Leu	Ala	Val	Gly	Val	Tyr	Phe	Ile	Ala	Gly	Gln	Asp	Gly	Val	Arg	Gln	
					130			135					140				
30	Ser	Arg	Ala	Ser	Asp	Lys	Gln	Thr	Leu	Leu	Pro	Asn	Asp	Gln	Leu	Tyr	
					145			150					155			160	
35	Gln	Pro	Leu	Lys	Asp	Arg	Glu	Asp	Asp	Gln	Tyr	Ser	His	Leu	Gln	Gly	
					165					170					175		
40	Asn	Gln	Leu	Arg	Arg	Asn											
					180												
45	<210>	13															
	<211>	171															
	<212>	PRT															
	<213>	Homo sapiens															
50	<400>	13															
45	Met	Glu	His	Ser	Thr	Phe	Leu	Ser	Gly	Leu	Val	Leu	Ala	Thr	Leu	Leu	
	1				5					10				15			
50	Ser	Gln	Val	Ser	Pro	Phe	Lys	Ile	Pro	Ile	Glu	Glu	Leu	Glu	Asp	Arg	
					20			25					30				
55	Val	Phe	Val	Asn	Cys	Asn	Thr	Ser	Ile	Thr	Trp	Val	Glu	Gly	Thr	Val	
					35			40					45				

Gly Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile
 50 55 60

5 Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys
 65 70 75 80

10 Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys
 85 90 95

Val Glu Leu Asp Pro Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val
 100 105 110

15 Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His
 115 120 125

20 Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg
 130 135 140

25 Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr
 145 150 155 160

30 Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys
 165 170

<210> 14
 <211> 207
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 14

40 Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
 1 5 10 15

45 Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
 20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
 35 40 45

50 Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
 50 55 60

	Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp	
	65	70 75 80
5	His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr	
		85 90 95
10	Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu	
		100 105 110
15	Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met	
		115 120 125
20	Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu	
		130 135 140
25	Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn	
		165 170 175
30	Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg	
		180 185 190
35	Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile	
		195 200 205
40	<210> 15	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
45	<400> 15	
	Gly Gly Gly Ser	
	1	
50	<210> 16	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	

<220>
 <223> Штучно створена послідовність

 <400> 16
 5 Ser Gly Gly Gly
 1

 10 <210> 17
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Штучний

 15 <220>
 <223> Штучно створена послідовність

 <400> 17

 20 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

 <210> 18
 25 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Штучний

 <220>
 30 <223> Штучно створена послідовність

 <400> 18

 Ser Gly Gly Gly Gly
 35 1 5

 <210> 19
 <211> 6
 40 <212> PRT
 <213> Штучний

 <220>
 <223> Штучно створена послідовність
 45
 <400> 19

 Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5
 50

 <210> 20
 <211> 6
 <212> PRT

<213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 5
 <400> 20
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5
 10
 <210> 21
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 20 <400> 21
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5
 25
 <210> 22
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 30
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 22
 35
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5
 40
 <210> 23
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 23
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 50
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
			35					40					45				
5	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
		50					55					60					
	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	
10	65					70				75					80		
	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
				85						90					95		
15																	
	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
				100					105					110			
20																	
	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
				115				120					125				
25	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
		130					135					140					
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
30	145					150					155					160	
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				165						170					175		
35																	
	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				180					185				190				
40																	
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			195					200					205				
45	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		210					215					220					
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	
50	225					230					235					240	
	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		

	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
	260	265 270
5	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
	275	280 285
10	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn	
	290	295 300
15	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
	305	310 315 320
20	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
	325	330
25	<210> 24	
	<211> 326	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
30	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg	
	1	5 10 15
35	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
	20	25 30
40	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
	35	40 45
45	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
	50	55 60
50	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr	
	65	70 75 80
55	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
	85	90 95
60	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
	100	105 110

	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp	
	115	120 125
5	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp	
	130	135 140
10	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly	
	145	150 155 160
15	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn	
		165 170 175
20	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp	
		180 185 190
25	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu	
	210	215 220
30	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn	
	225	230 235 240
35	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	
		245 250 255
40	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	
	260	265 270
45	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys	
	275	280 285
50	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys	
	290	295 300
55	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu	
	305	310 315 320
60	Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
		325

<210> 25
 <211> 377
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 25

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

10

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

15

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

20

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

25

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

30

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
 100 105 110

35

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
 115 120 125

40

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
 130 135 140

45

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 145 150 155 160

50

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 180 185 190

	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr	
	195	200 205
5	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu	
	210	215 220
10	Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His	
	225	230 235 240
15	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys	
		245 250 255
20	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln	
		260 265 270
25	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met	
		275 280 285
30	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro	
		290 295 300
35	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn	
		305 310 315 320
40	Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu	
		325 330 335
45	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile	
		340 345 350
50	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln	
		355 360 365
55	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
		370 375
60	<210> 26	
	<211> 327	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
65	<400> 26	

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

	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys	
	225 230 235 240	
5	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp	
	245 250 255	
10	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys	
	260 265 270	
15	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser	
	275 280 285	
20	Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser	
	290 295 300	
25	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser	
	305 310 315 320	
30	Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	
	325	
	<210> 27	
	<211> 2268	
	<212> Д H K	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 27	
35	aatatcttgc atgttacaga tttcactgct cccaccagct tggagacaac atgtggttct	60
	tgacaactct gtccttttgg gttccagttg atgggcaagt ggacaccaca aaggcagtga	120
40	tcacttttgea gcctccatgg gtcagcgtgt tccaagagga aaccgtaacc ttgcactgtg	180
	aggtgctcca tctgcctggg agcagctcta cacagtgggt tctcaatggc acagccactc	240
	agacctcgac cccagctac agaatcacct ctgccagtgt caatgacagt ggtgaataca	300
45	ggtgccagag aggtctctca gggcgaagtg accccataca gctggaaatc cacagaggct	360
	ggctactact gcaggtctcc agcagagtct tcacggaagg agaacctctg gccttgaggt	420
	gtcatgcgtg gaaggataag ctgggtgtaca atgtgcttta ctatcgaaat ggcaaagcct	480
50	ttaagttttt ccaactggaat tctaacctca ccattctgaa aaccaacata agtcacaatg	540
	gcacctacca ttgctcaggc atgggaaagc atcgctacac atcagcagga atatctgtca	600

	ctgtgaaaga gctattttcca gctccagtgc tgaatgcac tgtgacatcc ccactcctgg	660
	aggggaatct ggtcacctg agctgtgaaa caaagttgct cttgcagagg cctggtttgc	720
5	agctttactt ctctttctac atgggcagca agaccctgcg aggcaggaac acatcctctg	780
	aataccaaat actaactgct agaagagaag actctgggtt atactggtgc gaggctgcca	840
	cagaggatgg aaatgtcctt aagcgcagcc ctgagttgga gcttcaagt cttggcctcc	900
10	agttaccaac tcctgtctgg tttcatgtcc ttttctatct ggcagtggga ataattgttt	960
	tagtgaacac tgttctctgg gtgacaatac gtaaagaact gaaaagaaag aaaaagtggg	1020
15	athtagaaat ctctttggat tctggtcatg agaagaaggt aatttccagc cttcaagaag	1080
	acagacattt agaagaagag ctgaaatgtc aggaacaaaa agaagaacag ctgcaggaag	1140
	gggtgcaccg gaaggagccc cagggggcca cgtagcagcg gctcagtggg tggccatcga	1200
20	tctggaccgt cccctgcccc cttgtctccc gtgagcactg cgtacaaaca tccaaaagtt	1260
	caacaacacc agaactgtgt gtctcatggt atgtaactct taaagcaaat aaatgaactg	1320
25	acttcaactg ggatacattt ggaaatgtgg tcatcaaaga tgacttgaaa tgaggcctac	1380
	tctaaagaat tcttgaaaaa cttacaagtc aagcctagcc tgataatcct attacatagt	1440
	ttgaaaaata gtattttatt tctcagaaca aggtaaaaag gtgagtgggt gcatatgtac	1500
30	agaagattaa gacagagaaa cagacagaaa gagacacaca cacagccagg agtgggtaga	1560
	tttcaggag acaagaggga atagtataga caataaggaa ggaaatagta cttacaaatg	1620
35	actcctaagg gactgtgaga ctgagagggc tcacgcctct gtgttcagga tacttagttc	1680
	atggcttttc tctttgactt tactaaaaga gaatgtctcc atacgcgttc taggcataca	1740
	agggggtaac tcatgatgag aaatggatgt gttattcttg cctctctttt tgaggetctc	1800
40	tcataacccc tctattttcta gagacaacaa aaatgctgcc agtcctaggc cctgcccctg	1860
	taggaaggca gaatgtaact gttctgtttg tttaacgatt aagtccaaat ctccaagtgc	1920
45	ggcactgcaa agagacgctt caagtgggga gaagcggcga taccatagag tccagatctt	1980
	gcctccagag atttgcttta ccttcctgat tttctggtta ctaattagct tcaggatacg	2040
	ctgctctcat acttgggctg tagtttgag acaaaatatt ttcctgccac tgtgtaacat	2100
50	agctgaggta aaaactgaac tatgtaaatg actctactaa aagtttaggg aaaaaaaca	2160
	ggaggagtat gacacaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	2220

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa

2268

<210> 28
 5 <211> 374
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 28
 10
 Met Trp Phe Leu Thr Thr Leu Leu Leu Trp Val Pro Val Asp Gly Gln
 1 5 10 15

 15 Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser
 20 25 30

 Val Phe Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val Leu His Leu
 20 35 40 45

 Pro Gly Ser Ser Ser Thr Gln Trp Phe Leu Asn Gly Thr Ala Thr Gln
 50 55 60
 25

 Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser Ala Ser Val Asn Asp Ser
 65 70 75 80

 30
 Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Pro Ile
 85 90 95

 35 Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Arg
 100 105 110

 Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys
 40 115 120 125

 Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr Arg Asn Gly Lys Ala Phe
 130 135 140
 45

 Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr Ile Leu Lys Thr Asn Ile
 145 150 155 160

 50
 Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Met Gly Lys His Arg Tyr
 165 170 175

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

<210> 29

<211> 1396

<212> Д H K

<213> Homo sapiens

<400> 29

5	gggatgacta tggagaccca aatgtctcag aatgtatgtc ccagaaacct gtggctgctt	60
	caaccattga cagttttgct gctgctggct tctgcagaca gtcaagctgc tccccaaaag	120
	gctgtgctga aacttgagcc cccgtggatc aacgtgctcc aggaggactc tgtgactctg	180
10	acatgccagg gggctcgcag ccctgagagc gactccattc agtggttcca caatgggaat	240
	ctcattccca cccacacgca gccagctac aggttcaagg ccaacaaca tgacagcggg	300
15	gagtacacgt gccagactgg ccagaccagc ctccagcacc ctgtgcatct gactgtgctt	360
	tccgaatggc tgggtctcca gacccctcac ctggagtcc aggagggaga aaccatcatg	420
	ctgaggtgcc acagctggaa ggacaagcct ctggtcaagg tcacattctt ccagaatgga	480
20	aaatcccaga aattctccca tttggatccc accttctcca tcccacaagc aaaccacagt	540
	cacagtgggtg attaccactg cacaggaaac ataggctaca cgtgtttctc atccaagcct	600
25	gtgaccatca ctgtccaagt gccagcatg ggcagctctt caccaatggg ggtcattgtg	660
	gctgtgggtca ttgcgactgc tgtagcagcc attgttgctg ctgtagtggc cttgatctac	720
	tgcaggaaaa agcggatttc agccaattcc actgatcctg tgaaggctgc ccaatttgag	780
30	ccacctggac gtcaaatgat tgccatcaga aagagacaac ttgaagaaac caacaatgac	840
	tatgaaacag ctgacggcgg ctacatgact ctgaacccca gggcacctac tgacgatgat	900
35	aaaaacatct acctgactct tcttcccaac gaccatgtca acagtaataa ctaaagagta	960
	acgttatgcc atgtgggtcat actctcagct tgctgagtgg atgacaaaaa gaggggaatt	1020
	gttaaaggaa aatttaaagt gagactggaa aaatcctgag caaacaaaac cacctggccc	1080
40	ttagaaatag cttaacttt gcttaacta caaacacaag caaaacttca cggggtcata	1140
	ctacatacaa gcataagcaa aacttaactt ggatcatttc tggtaaatgc ttatgttaga	1200
45	aataagacaa ccccgccaa tcacaagcag cctactaaca tataattagg tgactaggga	1260
	ctttctaaga agatacctac cccccaaaa caattatgta attgaaaacc aaccgattgc	1320
	ctttattttg ctccacatt ttccaataa atacttgctt gtgactaaaa aaaaaaaaaa	1380
50	aaaaaaaaaa aaaaaa	1396

<210> 30

<211> 316
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 30

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
 1 5 10 15

10

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
 20 25 30

15

Ser Gln Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp
 35 40 45

20

Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Ala
 50 55 60

25

Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu
 65 70 75 80

Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn
 85 90 95

30

Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp
 100 105 110

35

Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro
 115 120 125

40

His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser
 130 135 140

45

Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys
 145 150 155 160

Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln Ala
 165 170 175

50

Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr
 180 185 190

	Thr	Leu	Phe	Ser	Ser	Lys	Pro	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Pro	Ser	
				195				200					205				
5	Met	Gly	Ser	Ser	Ser	Pro	Met	Gly	Val	Ile	Val	Ala	Val	Val	Ile	Ala	
		210					215					220					
10	Thr	Ala	Val	Ala	Ala	Ile	Val	Ala	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Tyr	Cys	
	225					230					235					240	
15	Arg	Lys	Lys	Arg	Ile	Ser	Ala	Asn	Ser	Thr	Asp	Pro	Val	Lys	Ala	Ala	
					245					250					255		
20	Gln	Phe	Glu	Pro	Pro	Gly	Arg	Gln	Met	Ile	Ala	Ile	Arg	Lys	Arg	Gln	
				260					265					270			
25	Leu	Glu	Glu	Thr	Asn	Asn	Asp	Tyr	Glu	Thr	Ala	Asp	Gly	Gly	Tyr	Met	
				275				280					285				
30	Thr	Leu	Asn	Pro	Arg	Ala	Pro	Thr	Asp	Asp	Asp	Lys	Asn	Ile	Tyr	Leu	
		290					295					300					
35	Thr	Leu	Pro	Pro	Asn	Asp	His	Val	Asn	Ser	Asn	Asn					
	305				310						315						
	<210>	31															
	<211>	1497															
	<212>	Д H K															
	<213>	Homo sapiens															
	<400>	31															
40	tgtgactgct	gtgctctggg	cgccagctcg	ctccagggag	tgatgggaat	cctgtcattc										60	
	ttacctgtcc	ttgccactga	gagtgactgg	gctgactgca	agtcccccca	gccttggggg										120	
	catatgcttc	tgtggacagc	tgtgctattc	ctggctcctg	ttgctgggac	acctgcagct										180	
45	cccccaaagg	ctgtgctgaa	actcgagccc	cagtggatca	acgtgctcca	ggaggactct										240	
	gtgactctga	catgccgggg	gactcacagc	cctgagagcg	actccattca	gtggttccac										300	
	aatgggaatc	tcattccac	ccacacgcag	cccagctaca	ggttcaaggc	caacaacaat										360	
50	gacagcgggg	agtacacgtg	ccagactggc	cagaccagcc	tcagcgaccc	tgtgcatctg										420	
	actgtgcttt	ctgagtggct	ggtgctccag	accctcacc	tggagttcca	ggagggagaa										480	

accatcgtgc tgagggtcca cagctggaag gacaagcctc tggtaaggt cacattcttc 540

cagaatggaa aatccaagaa attttcccg tggatccca acttctccat cccacaagca 600

5 aaccacagtc acagtgggtga ttaccactgc acaggaaaca taggctacac gctgtactca 660

tccaagcctg tgaccatcac tgtccaagct cccagctctt caccgatggg gatcattgtg 720

gctgtgggtca ctgggattgc tgtagcggcc attgttgctg ctgtagtggc cttgatctac 780

10 tgcaggaaaa agcggatttc agccaatccc actaatcctg atgaggctga caaagttggg 840

gctgagaaca caatcaccta ttcacttctc atgcacccgg atgctctgga agagcctgat 900

15 gaccagaacc gtatttagtc tccattgtct tgcattggga ttgagaaga aaatcagaga 960

gggaagatct ggtatttctt ggcctaaatt ccccttgggg aggacaggga gatgctgcag 1020

ttccaaaaga gaaggtttct tccagagtca tctacctgag tcctgaagct cctgtcctg 1080

20 aaagccacag acaatatggt cccaaataac cgactgcacc ttctgtgctt cagctcttct 1140

tgacatcaag gctcttccgt tccacatcca cacagccaat ccaattaatc aaaccactgt 1200

25 tattaacaga taatagcaac ttgggaaatg cttatgttac aggttacgtg agaacaatca 1260

tgtaaatacta tatgatttca gaaatgttaa aatagactaa cctctaccag cacattaaaa 1320

gtgattgttt ctgggtgata aaattattga tgatttttat tttctttatt tttctataaa 1380

30 gatcatatat tacttttata ataaacatt ataaaaacaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 1497

35

<210> 32

<211> 291

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 32

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp

1 5 10 15

45

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr

20 25 30

50

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro

35 40 45

	Lys	Ala	Val	Leu	Lys	Leu	Glu	Pro	Gln	Trp	Ile	Asn	Val	Leu	Gln	Glu	
	50						55					60					
5	Asp	Ser	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Gly	Thr	His	Ser	Pro	Glu	Ser	Asp	
	65					70				75						80	
10	Ser	Ile	Gln	Trp	Phe	His	Asn	Gly	Asn	Leu	Ile	Pro	Thr	His	Thr	Gln	
					85					90					95		
15	Pro	Ser	Tyr	Arg	Phe	Lys	Ala	Asn	Asn	Asn	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Thr	
				100					105					110			
20	Cys	Gln	Thr	Gly	Gln	Thr	Ser	Leu	Ser	Asp	Pro	Val	His	Leu	Thr	Val	
				115				120					125				
25	Leu	Ser	Glu	Trp	Leu	Val	Leu	Gln	Thr	Pro	His	Leu	Glu	Phe	Gln	Glu	
		130					135					140					
30	Gly	Glu	Thr	Ile	Val	Leu	Arg	Cys	His	Ser	Trp	Lys	Asp	Lys	Pro	Leu	
	145					150					155					160	
35	Val	Lys	Val	Thr	Phe	Phe	Gln	Asn	Gly	Lys	Ser	Lys	Lys	Phe	Ser	Arg	
					165					170						175	
40	Ser	Asp	Pro	Asn	Phe	Ser	Ile	Pro	Gln	Ala	Asn	His	Ser	His	Ser	Gly	
				180					185					190			
45	Asp	Tyr	His	Cys	Thr	Gly	Asn	Ile	Gly	Tyr	Thr	Leu	Tyr	Ser	Ser	Lys	
			195					200					205				
50	Pro	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Pro	Met	Gly	Ile	
		210					215					220					
55	Ile	Val	Ala	Val	Val	Thr	Gly	Ile	Ala	Val	Ala	Ala	Ile	Val	Ala	Ala	
	225					230				235						240	
60	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Tyr	Cys	Arg	Lys	Lys	Arg	Ile	Ser	Ala	Asn	Pro	
				245						250					255		
65	Thr	Asn	Pro	Asp	Glu	Ala	Asp	Lys	Val	Gly	Ala	Glu	Asn	Thr	Ile	Thr	
				260					265						270		

Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro Asp Asp Gln
 275 280 285

5 Asn Arg Ile
 290

<210> 33
 <211> 2137
 <212> Д H K
 <213> Homo sapiens

<400> 33

15 cttgtccact ccagtgtggc atcatgtggc agctgctcct cccaactgct ctgctacttc 60
 tagtttcagc tggcatgcgg actgaagatc tcccaaaggc tgtggtgttc ctggagcctc 120
 aatggtacag ggtgctcgag aaggacagtg tgactctgaa gtgccaggga gcctactccc 180
 20 ctgaggacaa ttccacacag tggtttcaca atgagagcct catctcaagc caggcctcga 240
 gctacttcat tgacgctgcc acagttgacg acagtggaga gtacaggtgc cagacaaacc 300
 25 tctccaccct cagtgaccgg gtgcagctag aagtccatat cggctggctg ttgtccagg 360
 cccctcgggtg ggtgttcaag gaggaagacc ctattcacct gaggtgtcac agctggaaga 420
 aactgctct gcataaggtc acatatttac agaatggcaa aggcaggaag tattttcatc 480
 30 ataattctga ctctacatt ccaaaagcca cactcaaaga cagcggctcc tacttctgca 540
 gggggcttgt tgggagtaaa aatgtgtctt cagagactgt gaacatcacc atcaactcaag 600
 35 gtttgtcagt gtcaaccatc tcatcattct ttccacctgg gtaccaagtc tctttctgct 660
 tgggtgatgg actccttttt gcagtggaca caggactata tttctctgtg aagacaaaca 720
 ttcgaagctc aacaagagac tggaaggacc ataaatttaa atggagaaag gaccctcaag 780
 40 acaaatgacc cccatcccat ggggtaata agagcagtag cagcagcatc tctgaacatt 840
 tctctggatt tgcaaccca tcatcctcag gcctctctac aagcagcagg aaacatagaa 900
 45 ctcagagcca gatcccttat ccaactctcg acttttcctt ggtctccagt ggaagggaaa 960
 agcccatgat cttcaagcag ggaagcccca gtgagtagct gcattcctag aaattgaagt 1020
 ttcagagcta cacaacact ttttctgtcc caaccgttcc ctcacagcaa agcaacaata 1080
 50 caggctaggg atggtaatcc tttaaacata caaaaattgc tcgtgttata aattaccag 1140
 tttagagggg aaaaaaaac aattattcct aaataaatgg ataagtagaa ttaatggttg 1200

aggcaggacc atacagagtg tgggaactgc tggggatcta gggaattcag tgggaccaat 1260
gaaagcatgg ctgagaaata gcaggtagtc caggatagtc taaggagagt gttcccatct 1320
5 gagcccagag ataagggtgt cttcctagaa cattagccgt agtggaaatta acaggaaatc 1380
atgaggggtga cgtagaattg agtccttcag gggactctat cagaactgga ccatctccaa 1440
gtatataacg atgagtcctc ttaatgctag gagtagaaaa tggtcctagg aaggggactg 1500
10 aggattgcgg tggggggtgg ggtggaaaag aaagtacaga acaaaccctg tgctactgtc 1560
ccaagttgct aagtgaacag aactatctca gcatcagaat gagaaagcct gagaagaaag 1620
15 aaccaaccac aagcacacag gaaggaaagc gcaggaggtg aaaatgcttt cttggccagg 1680
gtagtaagaa ttagaggtta atgcagggac tgtaaaacca ctttttctgc ttcaatatct 1740
aattcctgtg tagctttgtt cattgcattt attaaacaaa tgttgtataa ccaatactaa 1800
20 atgtactact gagcttcgct gagttaagtt atgaaacttt caaatccttc atcatgtcag 1860
ttccaatgag gtggggatgg agaagacaat tgttgcttat gaaagaaagc tttagctgtc 1920
25 tctgttttgt aagctttaag cgcaacattt cttggttcca ataaagcatt ttacaagatc 1980
ttgcatgcta ctcttagata gaagatggga aaaccatggt aataaaatat gaatgataaa 2040
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100
30 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 2137

<210> 34
35 <211> 254
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34
40 Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1 5 10 15

45 Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
50 35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

	Ser	Leu	Ile	Ser	Ser	Gln	Ala	Ser	Ser	Tyr	Phe	Ile	Asp	Ala	Ala	Thr	
	65					70					75					80	
5	Val	Asp	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Arg	Cys	Gln	Thr	Asn	Leu	Ser	Thr	Leu	
					85					90					95		
10	Ser	Asp	Pro	Val	Gln	Leu	Glu	Val	His	Ile	Gly	Trp	Leu	Leu	Leu	Gln	
				100					105					110			
15	Ala	Pro	Arg	Trp	Val	Phe	Lys	Glu	Glu	Asp	Pro	Ile	His	Leu	Arg	Cys	
				115				120					125				
20	His	Ser	Trp	Lys	Asn	Thr	Ala	Leu	His	Lys	Val	Thr	Tyr	Leu	Gln	Asn	
				130			135					140					
25	Gly	Lys	Gly	Arg	Lys	Tyr	Phe	His	His	Asn	Ser	Asp	Phe	Tyr	Ile	Pro	
	145					150					155					160	
30	Lys	Ala	Thr	Leu	Lys	Asp	Ser	Gly	Ser	Tyr	Phe	Cys	Arg	Gly	Leu	Val	
					165					170					175		
35	Gly	Ser	Lys	Asn	Val	Ser	Ser	Glu	Thr	Val	Asn	Ile	Thr	Ile	Thr	Gln	
				180					185					190			
40	Gly	Leu	Ser	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	
				195				200					205				
45	Val	Ser	Phe	Cys	Leu	Val	Met	Val	Leu	Leu	Phe	Ala	Val	Asp	Thr	Gly	
				210			215					220					
50	Leu	Tyr	Phe	Ser	Val	Lys	Thr	Asn	Ile	Arg	Ser	Ser	Thr	Arg	Asp	Trp	
	225					230					235					240	
55	Lys	Asp	His	Lys	Phe	Lys	Trp	Arg	Lys	Asp	Pro	Gln	Asp	Lys			
					245					250							
60	<210>	35															
65	<211>	820															
70	<212>	Д H K															
75	<213>	Homo sapiens															
80	<400>	35															

cactccagtg tggcatcatg tggcagctgc tcttcccaac tgctctgcta cttctagttt 60
 cagctggcat gggactgaa gatctcccaa aggtgtggt gttcctggag cctcaatggt 120
 5 acagcgtgct tgagaaggac agtgtgactc tgaagtcca gggagcctac tcccctgagg 180
 acaattccac acagtgggtt cacaatgaga gcctcatctc aagccaggcc tcgagctact 240
 tcattgacgc tgccacagtc aacgacagtg gagagtacag gtgccagaca aacctctcca 300
 10 ccctcagtga cccggtgcag ctagaagtcc atatcggtg gctgttgctc caggcccctc 360
 ggtgggtgtt caaggaggaa gacctattc acctgaggtg tcacagctgg aagaacactg 420
 15 ctctgcataa ggtcacatat ttacagaatg gcaaagacag gaagtatttt catcataatt 480
 ctgacttcca cattccaaaa gccacactca aagatagcgg ctctacttc tgcagggggc 540
 ttgttgggag taaaaatgtg tcttcagaga ctgtgaacat caccatcact caaggtttg 600
 20 cagtgtcaac catctcatca ttctctccac ctgggtacca agtctcttc tgcttggtga 660
 tggctactcct ttttgagtg gacacaggac tatatttctc tgtgaagaca aacatttgaa 720
 25 gctcaacaag agactggaag gaccataaac ttaaattggag aaaggaccct caagacaaat 780
 gaccccatc ccatgggagt aataagagca gtggcagcag 820

30 <210> 36
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 36

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
 1 5 10 15

40 Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
 20 25 30

45 Gln Trp Tyr Ser Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
 35 40 45

50 Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
 50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
 65 70 75 80

	Val	Asn	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Arg	Cys	Gln	Thr	Asn	Leu	Ser	Thr	Leu	
					85					90					95		
5	Ser	Asp	Pro	Val	Gln	Leu	Glu	Val	His	Ile	Gly	Trp	Leu	Leu	Leu	Gln	
				100					105					110			
10	Ala	Pro	Arg	Trp	Val	Phe	Lys	Glu	Glu	Asp	Pro	Ile	His	Leu	Arg	Cys	
			115					120					125				
15	His	Ser	Trp	Lys	Asn	Thr	Ala	Leu	His	Lys	Val	Thr	Tyr	Leu	Gln	Asn	
		130					135					140					
20	Gly	Lys	Asp	Arg	Lys	Tyr	Phe	His	His	Asn	Ser	Asp	Phe	His	Ile	Pro	
	145					150					155					160	
25	Lys	Ala	Thr	Leu	Lys	Asp	Ser	Gly	Ser	Tyr	Phe	Cys	Arg	Gly	Leu	Val	
					165					170					175		
30	Gly	Ser	Lys	Asn	Val	Ser	Ser	Glu	Thr	Val	Asn	Ile	Thr	Ile	Thr	Gln	
				180					185					190			
35	Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Ser	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	
		195						200					205				
40	Val	Ser	Phe	Cys	Leu	Val	Met	Val	Leu	Leu	Phe	Ala	Val	Asp	Thr	Gly	
		210					215					220					
45	Leu	Tyr	Phe	Ser	Val	Lys	Thr	Asn	Ile								
	225					230											
50	<210>	37															
	<211>	330															
	<212>	PRT															
	<213>	Homo sapiens															
55	<400>	37															
60	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	
	1			5					10					15			
65	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	
				20				25					30				

	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
			35					40					45				
5	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
		50					55					60					
	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	
10	65					70				75						80	
	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
				85						90					95		
15																	
	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
				100					105					110			
20																	
	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
				115				120					125				
25	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
		130					135					140					
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
30	145					150					155					160	
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				165						170					175		
35																	
	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				180					185				190				
40																	
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			195					200					205				
45	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		210					215					220					
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	
50	225					230					235					240	
	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		

	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
	260	265 270
5	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
	275	280 285
10	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn	
	290	295 300
15	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
	305	310 315 320
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
	325	330
20	<210> 38	
	<211> 326	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
25	<400> 38	
30	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg	
	1 5 10 15	
	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
	20 25 30	
35	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
	35 40 45	
40	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
	50 55 60	
45	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr	
	65 70 75 80	
50	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
	85 90 95	
	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
	100 105 110	

	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
				115					120					125			
5	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
		130					135					140					
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
10	145					150					155					160	
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	
					165					170					175		
15																	
	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	
				180					185						190		
20																	
	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	
			195					200					205				
25	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
		210					215					220					
	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	
30	225					230					235					240	
	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
					245					250					255		
35																	
	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	
			260						265					270			
40																	
	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	
			275					280					285				
45	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	
		290					295					300					
	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	
50	305					310					315					320	
	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
					325												

<210> 39
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 39

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

	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	
			195					200					205				
5	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
		210					215					220					
10	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
15	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
					245					250					255		
20	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
			260						265					270			
25	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
			275					280					285				
30	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
		290					295					300					
35	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
	305					310					315					320	
40	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys										
					325												
	<210>	40															
	<211>	115															
	<212>	PRT															
	<213>	Штучний															
	<220>																
	<223>	Штучно створена послідовність															
45	<400>	40															
50	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
	1				5					10				15			
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	
				20				25					30				

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 5 Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 10 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 15 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 20 Val Ser Ser
 115
 25 <210> 41
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 30 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 41
 35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 40 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 45 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Gln	Asn
				85					90						95	
5	Thr	His	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100				105						110		
	<210> 42															
10	<211> 122															
	<212> PRT															
	<213> Rattus norvegicus															
	<400> 42															
15	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Thr	Gly	Gly	Ser	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Lys
	1				5					10					15	
20	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Cys	Ala	Thr	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
				20					25					30		
	<210> 42															
25	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Glu	Lys	Gln	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45			
	<210> 42															
30	Ala	Gln	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
		50					55					60				
	<210> 42															
35	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Ser	Asn
	65					70				75					80	
	<210> 42															
40	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Glu	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85				90						95	
	<210> 42															
45	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Gly	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
				100					105					110		
	<210> 42															
50	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
	<210> 43															
	<211> 112															
	<212> PRT															
	<213> Rattus norvegicus															
	<400> 43															

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Met Ser Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

 5 Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
 20 25 30

 10 Asn Gly Asn Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Ile Gln Lys Pro Ser Gln Ser
 35 40 45

 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
 50 55 60
 15

 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

 20 Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

 25 Thr Gln Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

 <210> 44
 30 <211> 328
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

 <220>
 35 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

 <400> 44

 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 40 1 5 10 15

 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 45

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

 50 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

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

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

5 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

10 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 325

15 <210> 45
 <211> 338
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

20 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 45

25 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 1 5 10 15

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 20 25 30

30 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 35 40 45

35 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 50 55 60

40 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 65 70 75 80

45 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 85 90 95

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 100 105 110

50 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 115 120 125

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

<210> 46
 <211> 336
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 46

10

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

20

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

25

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

30

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

35

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

40

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

45

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

50

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				180					185					190			
5	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			195				200					205					
10	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		210					215					220					
15	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	
	225					230					235					240	
	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		
20	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				260					265					270			
25	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
			275					280					285				
30	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
		290					295					300					
35	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
	305					310					315					320	
40	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	
				325						330				335			
	<210>	47															
	<211>	450															
	<212>	PRT															
	<213>	Штучний															
45	<220>																
	<223>	Штучно створена послідовність															
	<400>	47															
50	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	
	1				5				10					15			

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

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

<210> 48
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 48

10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

20

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

25

Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

30

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

35

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

40

Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 115 120 125

45

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 130 135 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 145 150 155 160

50

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 165 170 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 180 185 190
 5 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 195 200 205
 10 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 15 <210> 49
 <211> 458
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 20 <400> 49
 Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 35 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Asn
 65 70 75 80
 45 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 50 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr	
	130	135 140
5	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr	
	145	150 155 160
10	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro	
		165 170 175
15	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr	
		180 185 190
20	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn	
		195 200 205
25	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser	
		210 215 220
30	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala	
		225 230 235 240
35	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu	
		245 250 255
40	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser	
		260 265 270
45	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu	
		275 280 285
50	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr	
		290 295 300
55	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn	
		305 310 315 320
60	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro	
		325 330 335
65	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	
		340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

5 Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

10 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

15 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

20 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

25 Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

30 <210> 50
<211> 219
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 50

40 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Met Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

45 Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Ile Gln Lys Pro Ser Gln Ser
35 40 45

50 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
50 55 60

	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70					75					80	
5	Ser	Arg	Val	Glu	Pro	Asp	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		
10	Thr	Gln	Asp	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	
				100					105						110		
15	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	
			115					120					125				
20	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	
		130					135					140					
25	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	
	145					150				155						160	
30	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	
				165					170						175		
35	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	
			180					185						190			
40	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	
		195					200					205					
45	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
		210					215										
50	<210>	51															
	<211>	122															
	<212>	PRT															
	<213>	Штучний															
	<220>																
	<223>	Штучно створена послідовність															
	<400>	51															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1			5					10					15			

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

5 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

10 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

15 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

20 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

25 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

30 <210> 52
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 52

40 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

50 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

5 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

10 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 53
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 53

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
40 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

45 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

50 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 54
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 54

10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

20

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

25

Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

30

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

35

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

40

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

45

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

50

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175

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

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
 405 410 415
 5 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr
 420 425 430
 10 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu His His His His His His His His
 435 440 445
 <210> 55
 <211> 455
 15 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 20 <400> 55
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 35 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 45 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr	
	130	135 140
5	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr	
	145	150 155 160
10	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro	
		165 170 175
15	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr	
		180 185 190
20	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp	
		195 200 205
25	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro	
	225	230 235 240
30	Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser	
		245 250 255
35	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp	
		260 265 270
40	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn	
		275 280 285
45	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val	
		290 295 300
50	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu	
		305 310 315 320
55	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys	
		325 330 335
60	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr	
		340 345 350

	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	
	355							360					365				
5	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
	370						375					380					
10	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	
	385					390					395					400	
15	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
					405					410					415		
20	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
				420					425					430			
25	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Asp	
		435						440					445				
30	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys										
	450						455										
	<210>	56															
	<211>	219															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
	<220>																
35	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь															
	<400>	56															
40	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	
	1				5					10					15		
45	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	
				20					25					30			
50	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
		35						40					45				
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
	50						55					60					

	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70					75					80	
5	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85						90					95		
10	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105					110			
15	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	
			115					120					125				
20	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	
		130					135					140					
25	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	
	145					150				155					160		
30	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	
				165					170					175			
35	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	
			180					185					190				
40	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	
		195					200					205					
45	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
		210				215											
50	<210>	57															
	<211>	336															
	<212>	PRT															
	<213>	Штучний															
	<220>																
	<223>	Штучно створена послідовність															
	<400>	57															
50	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	
	1			5					10				15				

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

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 5 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 10 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 15 Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 20 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 325 330 335
 25 <210> 58
 <211> 338
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 30 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 58
 35 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 1 5 10 15
 40 Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 20 25 30
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 35 40 45
 45 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 50 55 60
 50 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 65 70 75 80

	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	
					85					90					95		
5	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	
				100					105					110			
10	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	
				115					120					125			
15	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	
				130				135					140				
20	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	
	145					150					155					160	
25	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
				165						170					175		
30	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
			195					200					205				
35	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
			210				215					220					
40	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	
	225					230					235					240	
45	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	
					245					250					255		
50	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	
				260					265					270			
55	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	
			275					280					285				
60	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	
			290				295					300					

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 305 310 315 320

5 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His His
 325 330 335

His His

10

<210> 59
 <211> 230
 15 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 20
 <400> 59

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15

25 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

30 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

35 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60

40 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

45 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110

50 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 130 135 140

5 Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

10 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175

15 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205

20 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220

25 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 225 230

30 <210> 60
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

35 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 60

40 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

45 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

50 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

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

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

5 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

10 Leu Ser Leu Ser Pro
 325

15 <210> 61
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

20 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 61

25 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

30 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

35 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

40 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

45 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

50 Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	
	130	140
5	Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp	
	145	160
10	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe	
	165	175
15	Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp	
	180	190
20	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu	
	195	205
25	Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg	
	210	220
30	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys	
	225	240
35	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp	
	245	255
40	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys	
	260	270
45	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser	
	275	285
50	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser	
	290	300
55	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser	
	305	320
60	Leu Ser Leu Ser Pro	
	325	

<210> 62

<211> 325

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

<220>

5 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 62

10 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
15

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

20 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

25 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

30 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
35

Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

40 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

45 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

50 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

5 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

10 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

15 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

20 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

25 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

30 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

35 Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
40 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

45 <400> 63

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

50 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45
 5 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60
 10 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95
 15
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105
 20
 <210> 64
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 25
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 64
 30
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 40 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 45
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 50
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

5 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 65
10 <211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
<400> 65

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
20 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
25 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

30 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

35 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

40 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110
45

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

50 <210> 66
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 66

5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

15

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

20

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

30

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110

35

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67

<211> 122

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 67

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
5	Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu	
	50 55 60	
10	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser	
	65 70 75 80	
15	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
	85 90 95	
20	Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp	
	100 105 110	
25	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
	115 120	
30	<210> 68	
	<211> 122	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
35	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 68	
40	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
45	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala	
	20 25 30	
50	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
55	Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu	
	50 55 60	
60	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser	
	65 70 75 80	

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 5 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 10 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 69
 <211> 122
 15 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 20 <400> 69
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 35 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 45 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 70
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 70

10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

20

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

25

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

30

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

35

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110

40

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 71
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 71

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

5 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

10 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

15 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

20 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

25 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

30 <210> 72
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 72

40 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

50 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Pro
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

5 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

10 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 73
<211> 122
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 73

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

35 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

40 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

50 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 74
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 74

15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

25 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

30 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

35 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

45

<210> 75
<211> 122
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 75

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

5

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

10

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

15

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

20

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

30

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

35

<210> 76

<211> 122

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

40

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 76

45

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

5 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

10 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

15 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

20 <210> 77
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

25 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 77

30 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

40 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

45 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Pro
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

50 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

5 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 78
10 <211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 78

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
20 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
25 20 25 30
25

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

30 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

35 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
40 85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110
45

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

50 <210> 79
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 79

5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

15

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

20

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

30

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Tyr Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

35

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80

<211> 122

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 80

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
5	Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu	
	50 55 60	
10	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser	
	65 70 75 80	
15	Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
	85 90 95	
20	Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp	
	100 105 110	
25	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
	115 120	
30	<210> 81	
	<211> 122	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
35	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 81	
40	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
45	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala	
	20 25 30	
50	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
55	Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu	
	50 55 60	
60	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser	
	65 70 75 80	

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

5 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

10 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82
<211> 122
15 <212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
20 <400> 82

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

35 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

45 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 83
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 83

10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

20

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

25

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Pro
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

30

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

35

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110

40

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 84
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 84

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

5 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

10 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

15 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

20 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

25 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

30 <210> 85
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 85

40 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

50 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Pro
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

5 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

10 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 86
<211> 122
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 86

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

35 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

40 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

50 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 87
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 87

15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

25 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

30 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

35 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

45

<210> 88
<211> 122
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 88

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
5

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

10 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

15 Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

20 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
25

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

30 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

35 <210> 89
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

40 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 89

45 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

50 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

5 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

10 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

15 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

20 <210> 90
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

25 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 90

30 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

40 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

45 Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

50 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

5 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 91
10 <211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 91

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
20 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
25 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

30 Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

35 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

40 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110
45

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

50 <210> 92
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 92

5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

15

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

20

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

30

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

35

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 93

<211> 122

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 93

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
	35						40						45					
5	Ala	Gln	Ile	Lys	Gly	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu		
	50						55						60					
10	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser		
	65						70						75			80		
15	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr		
				85						90						95		
20	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp		
				100						105						110		
25	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
	115						120											
30	<210>	94																
	<211>	122																
	<212>	PRT																
	<213>	Ш т у ч н и й																
35	<220>																	
	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь																
	<400>	94																
40	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
	1				5				10						15			
45	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala		
				20				25						30				
50	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
	35						40						45					
55	Ala	Gln	Ile	Lys	Gly	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu		
	50						55						60					
60	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser		
	65						70						75			80		

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

5 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

10 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 95
<211> 122
15 <212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
20 <400> 95

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

35 Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

45 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 96
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 96

10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

20

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

25

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

30

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

35

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
 100 105 110

40

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 97
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 97

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

5 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

10 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

15 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

20 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

25 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

30 <210> 98
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 98

40 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

50 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

5 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

10 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 99
<211> 122
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 99

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

35 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

40 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

50 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 100
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 100

15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

25 Trp Met Pro Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

30 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

35 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

45

<210> 101
<211> 122
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 101

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 5
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 10
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 15 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 20 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 25
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 30
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

35 <210> 102
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

40 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 102

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 45
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 50
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

5 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

10 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

15 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

20
<210> 103
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

25
<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

30
<400> 103

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

40 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

45 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

50 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
					100				105					110		
5	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
	<210>	104														
10	<211>	122														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														
	<220>															
15	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь												
	<400>	104														
20	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	1				5					10					15	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
25				20					25					30		
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45			
30	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
		50					55					60				
35	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65					70					75				80	
40	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85					90					95	
45	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Tyr	Trp
					100				105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
50	<210>	105														
	<211>	122														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 105

5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

15

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

20

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

30

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

35

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 106

<211> 122

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 106

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
	35						40						45				
5	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
	50						55						60				
10	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65						70						75			80	
15	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
				85						90						95	
20	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp	
				100						105						110	
25	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
	115						120										
30	<210>	107															
	<211>	122															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
35	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь															
	<400>	107															
40	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1			5						10						15	
45	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
				20						25						30	
50	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
	35						40						45				
55	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
	50						55						60				
60	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65						70						75			80	

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

5 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

10 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 122
15 <212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
20 <400> 108

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

35 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

45 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 109
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 109

10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

20

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

25

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

30

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

35

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
 100 105 110

40

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 110
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 110

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

5 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

10 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

15 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

20 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

25 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

30 <210> 111
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 111

40 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

50 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

5 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

10 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 112
<211> 122
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 112

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

35 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

40 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

50 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 113
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 113

15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

25 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

30 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

35 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

45

<210> 114
<211> 122
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 114

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

5

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

10

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

15

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

20

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

30

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

35

<210> 115

<211> 122

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

40

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 115

45

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

5 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

10 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

15 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

20 <210> 116
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

25 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 116

30 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

40 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

45 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

50 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

	Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
	100 105 110
5	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
	115 120
	<210> 117
10	<211> 122
	<212> PRT
	<213> Ш т у ч н и й
	<220>
15	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
	<400> 117
20	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
	1 5 10 15
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
25	20 25 30
	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
	35 40 45
30	Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
	50 55 60
35	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
	65 70 75 80
40	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
	85 90 95
	Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
45	100 105 110
	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
	115 120
50	<210> 118
	<211> 122
	<212> PRT
	<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 118

5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

15

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

20

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

30

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

35

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119

<211> 122

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 119

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
5	Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu	
	50 55 60	
10	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser	
	65 70 75 80	
15	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
	85 90 95	
20	Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp	
	100 105 110	
25	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
	115 120	
30	<210> 120	
	<211> 122	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
35	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 120	
40	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg	
	1 5 10 15	
45	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala	
	20 25 30	
50	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
55	Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu	
	50 55 60	
60	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser	
	65 70 75 80	

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 5 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 10 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 121
 <211> 122
 15 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 20 <400> 121
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 35 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 45 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 122
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 122

10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

20

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

25

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

30

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

35

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110

40

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 123
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 123

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

5 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

10 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

15 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

20 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

25 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

30 <210> 124
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 124

40 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

50 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

5 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

10 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 125
<211> 122
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

35 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

40 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

50 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 126
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 126

15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

25 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

30 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

35 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

45

<210> 127
<211> 122
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 127

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 5
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 10
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 15 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 20 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 25
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 30
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

35 <210> 128
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

40 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 128

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 45
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 50
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

5 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

10 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

15 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

20 <210> 129
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

25 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 129

30 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

40 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

45 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

50 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

5 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 130
10 <211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 130

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
20 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
25 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

30 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

35 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

40 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110
45

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

50 <210> 131
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 131

5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

15

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

20

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

30

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

35

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 132

<211> 122

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 132

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
	35						40						45					
5	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu		
	50						55						60					
10	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser		
	65						70						75			80		
15	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr		
				85						90						95		
20	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp		
				100						105						110		
25	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
	115						120											
30	<210>	133																
	<211>	122																
	<212>	PRT																
	<213>	Штучний																
35	<220>																	
	<223>	Штучно створена послідовність																
	<400>	133																
40	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg		
	1				5				10						15			
45	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala		
				20				25						30				
50	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
	35						40						45					
55	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu		
	50						55						60					
60	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser		
	65						70						75			80		

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

5 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

10 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 134
<211> 122
15 <212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
20 <400> 134

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

35 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 135
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 5
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 135
 10
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 15 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 20 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 25 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 30 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 35 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 40 115 120
 <210> 136
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 45
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 50
 <400> 136
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

5 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

10 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

15 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

20 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

25 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

30 <210> 137
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 137

40 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

50 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

5 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

10 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 138
<211> 124
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 138

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

35 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

40 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

50 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ala Glu Met Val Arg Asp Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 139
<211> 128
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 139

15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

25 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

30 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

35 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ala Glu Met Val Arg Asp Ser
100 105 110

45 Tyr Gly Val Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 140
<211> 128
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

5

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

10

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

15

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

20

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Val Arg Arg Arg Leu Ser Ser
100 105 110

30

Tyr Gly Val Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

35

<210> 141

<211> 122

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

40

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 141

45

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

5 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

10 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

15 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

20 <210> 142
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

25 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 142

30 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

40 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

45 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

50 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

5 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 143
10 <211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 143

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
20 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
25 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

30 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

35 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

40 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110
45

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

50 <210> 144
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 144

5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

15

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

20

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

30

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

35

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 145

<211> 122

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 145

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
	35			40						45							
5	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
	50			55						60							
10	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65			70						75						80	
15	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
				85						90						95	
20	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp	
				100						105						110	
25	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
	115			120													
30	<210>	146															
	<211>	122															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
35	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь															
	<400>	146															
40	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1			5						10						15	
45	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
				20						25						30	
50	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
	35			40						45							
55	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
	50			55						60							
60	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65			70						75						80	

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 5 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 10 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 147
 <211> 122
 15 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 20 <400> 147
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 35 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 40 Ser Val Ala Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 45 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 148
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 148

10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

20

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

25

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

30

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

35

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110

40

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 149
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 149

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

5 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

10 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

15 Ser Val Ser Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

20 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

25 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

30 <210> 150
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 150

40 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

45 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

50 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Phe Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

5 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

10 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 151
<211> 122
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 151

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

35 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

40 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Gly Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

50 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 152
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 152

15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

25 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Leu Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

30 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

35 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

45

<210> 153
<211> 122
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 153

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 5
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 10
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 15 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Pro Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 20 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 25
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 30
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

35 <210> 154
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

40 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 154

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 45
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 50
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Gln Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

5 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

10 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

15 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

20 <210> 155
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

25 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 155

30 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

40 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Ser Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

45 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

50 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

5 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 156
10 <211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
<400> 156

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
20 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
25 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

30 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Val Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

35 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

40 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110
45

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

50 <210> 157
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 157

5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

15

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

20

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Phe Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

30

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

35

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 158

<211> 122

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 158

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
5	Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Gly Ala Glu	
	50 55 60	
10	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser	
	65 70 75 80	
15	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
	85 90 95	
20	Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp	
	100 105 110	
25	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
	115 120	
30	<210> 159	
	<211> 122	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
35	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 159	
40	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg	
	1 5 10 15	
45	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala	
	20 25 30	
50	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
55	Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Ile Ala Glu	
	50 55 60	
60	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser	
	65 70 75 80	

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 5 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 10 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 160
 <211> 122
 15 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 20 <400> 160
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 35 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Leu Ala Glu
 50 55 60
 40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 45 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 161
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 161

10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

20

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

25

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Pro Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

30

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

35

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110

40

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 162
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 162

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

5 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

10 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Gln Ala Glu
50 55 60

15 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

20 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

25 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

30 <210> 163
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 163

40 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

45 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

50 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Thr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

5 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

10 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 164
<211> 122
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 164

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

35 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

40 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

50 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 165
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 165

15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

20 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

25 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

30 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

35 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

45

<210> 166
<211> 122
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 166

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

5

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

10

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

15

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

20

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

30

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

35

<210> 167

<211> 122

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

40

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 167

45

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Gln Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

5 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

10 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

15 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

20 <210> 168
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

25 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 168

30 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

40 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu
50 55 60

45 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

50 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

5 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169
10 <211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 169

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
20 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
25 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

30 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Ser Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

35 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

40 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110
45

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

50 <210> 170
<211> 115
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 170

5

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

10

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

15

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

20

Gly Ala Ile Asp Gly Asp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

25

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

30

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

35

Val Ser Ser
115

<210> 171

<211> 115

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 171

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

50

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 5 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Glu Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 10 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 15 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 20 Val Ser Ser
 115
 25 <210> 172
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 30 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 172
 35 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 40 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 45 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe
 50 55 60
 50 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

5 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
10 115

<210> 173
<211> 115
15 <212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
20

<400> 173

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

25 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

30 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

35 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
40 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

45 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

50 Val Ser Ser
115

<210> 174
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 174

10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

20

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

25

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

30

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

35

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

40

Val Ser Ser
 115

<210> 175
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 175

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

5 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

15 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

20 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

25 Val Ser Ser
115

30 <210> 176
<211> 115
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 176

40 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

45 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 5 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 10 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

 Val Ser Ser
 115
 15

 <210> 177
 <211> 115
 <212> PRT
 20 <213> Ш т у ч н и й

 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

 25 <400> 177

 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

 30 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

 35 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe
 40 50 55 60

 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 45

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 50 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
115

5 <210> 178
<211> 115
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 178

15 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
25

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

30 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

35 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

40 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

45

<210> 179
<211> 115
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 179

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
5

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

10 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

15 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Glu Ser Phe
50 55 60

20 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

25 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

30 Val Ser Ser
115

35 <210> 180
<211> 115
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

40 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 180

45 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

50 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

5 Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

10 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

15 Val Ser Ser
115

20 <210> 181
<211> 115
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

25 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 181

30 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

35 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

40 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

45 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

50 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

	Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
	100 105 110
5	Val Ser Ser
	115
	<210> 182
10	<211> 115
	<212> PRT
	<213> Ш т у ч н и й
	<220>
15	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
	<400> 182
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
20	1 5 10 15
	Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
25	20 25 30
	Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
	35 40 45
30	Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
	50 55 60
35	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
	65 70 75 80
	Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
40	85 90 95
	Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
45	100 105 110
	Val Ser Ser
	115
50	<210> 183
	<211> 115
	<212> PRT
	<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 183

5

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

10

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

15

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

20

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

25

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

30

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

35

Val Ser Ser
115

<210> 184

<211> 115

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 184

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

50

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 5 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 10 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 15 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 20 Val Ser Ser
 115
 25 <210> 185
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 30 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 185
 35 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 40 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 45 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Ser Phe
 50 55 60
 50 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

5 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
10 115

<210> 186
<211> 115
15 <212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
20

<400> 186

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

25 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

30 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

35 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
40 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

45 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

50 Val Ser Ser
115

<210> 187
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 187

10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Asp Tyr
 20 25 30

20

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

25

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

30

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

35

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

40

Val Ser Ser
 115

<210> 188
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 188

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	
				20				40	25					30			
5	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
			35					40					45				
10	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Lys	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Glu	Lys	Phe	
		50					55					60					
15	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
	65					70				75						80	
20	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85				90						95		
25	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
				100					105					110			
30	Val	Ser	Ser														
			115														
	<210>	189															
	<211>	115															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
35	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь													
	<400>	189															
40	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
	1				5					10				15			
45	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	
				20					25					30			
50	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
			35					40					45				
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Lys	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe	
		50					55					60					

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

5 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

10 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

15

<210> 190
 <211> 115
 <212> PRT
 20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 190

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

30 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

35 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

40 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60

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

45 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

50 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
115

5 <210> 191
<211> 115
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 191

15 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
25

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

30 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

35 Met Glu Leu Glu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

40 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

45

<210> 192
<211> 115
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 192

5 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 10 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 15 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 20 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Glu Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 25 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 30 Val Ser Ser
 115

35 <210> 193
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

40 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 193

45 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 50 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

5 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

10 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

15 Val Ser Ser
115

20 <210> 194
<211> 115
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

25 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 194

30 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

35 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

40 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

45 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

50 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				100					105					110		

5	Val	Ser	Ser													
			115													

	<210>	195
10	<211>	115
	<212>	PRT
	<213>	Ш т у ч н и й

	<220>	
15	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
	<400>	195

	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
20	1				5					10					15	

	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
25				20					25						30	

	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35					40					45			

30	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Lys	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe
		50					55					60				

35	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75					80

	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys
40					85					90					95	

	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
45				100					105					110		

	Val	Ser	Ser													
			115													

50	<210>	196
	<211>	115
	<212>	PRT
	<213>	Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 196

5

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

10

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

15

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

20

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

25

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

30

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

35

Val Ser Ser
115

<210> 197

<211> 115

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 197

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

50

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 5 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 10 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 15 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 20 Val Ser Ser
 115
 25 <210> 198
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 30 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 198
 35 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 40 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 45 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Asp Lys Phe
 50 55 60
 50 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

5 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

10 Val Ser Ser
115

<210> 199
<211> 115
15 <212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
20
<400> 199

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

25 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

30 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

35 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

40 Glu Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

45 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

50 Val Ser Ser
115

<210> 200
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 200

10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

20

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

25

Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60

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

30

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

35

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

40

Val Ser Ser
 115

<210> 201
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 201

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	
				20					25						30		
5	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Glu	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
			35					40					45				
10	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Glu	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe	
		50					55					60					
15	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
	65					70				75						80	
20	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
25	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
				100					105					110			
30	Val	Ser	Ser														
			115														
	<210>	202															
	<211>	115															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
35	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь													
	<400>	202															
40	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
	1				5					10				15			
45	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Glu	Asp	Tyr	
				20					25					30			
50	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Glu	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
			35					40					45				
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Glu	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe	
		50					55					60					

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

 5 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 10 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

 Val Ser Ser
 115
 15

 <210> 203
 <211> 115
 <212> PRT
 20 <213> Ш т у ч н и й

 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

 25 <400> 203

 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

 30 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

 35 Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 40 50 55 60

 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 45

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 50 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
115

5 <210> 204
<211> 115
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 204

15 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
25

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

30 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

35 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

40 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

45

<210> 205
<211> 115
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 205

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 5
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 10
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 15
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 20
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 25
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 30
 Val Ser Ser
 115

<210> 206

<211> 115

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 206

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 45
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 50
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Pro Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60

5 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

10 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

15 Val Ser Ser
 115

20 <210> 207
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

25 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

30 <400> 207

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

35 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

40 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ala Ile Asp Gly Trp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60

45 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

50 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				100					105					110		
5	Val	Ser	Ser													
			115													
	<210>	208														
10	<211>	115														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														
	<220>															
15	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь												
	<400>	208														
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
20	1				5					10					15	
	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
25				20					25					30		
	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Glu	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35				40						45			
30	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Tyr	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Glu	Lys	Phe
		50					55					60				
35	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75					80
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
40					85					90					95	
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
45				100					105					110		
	Val	Ser	Ser													
			115													
50	<210>	209														
	<211>	115														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 209

5

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

10

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

15

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

20

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

25

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

30

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

35

Val Ser Ser
115

<210> 210

<211> 115

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 210

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

50

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 5 Gly Ala Ile Asp Gly Pro Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 10 Glu Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 15 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 20 Val Ser Ser
 115
 25 <210> 211
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 30 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 211
 35 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 40 20 25 30
 Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 45 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 50 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

5 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
10 115

<210> 212
<211> 115
15 <212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
20

<400> 212

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

25 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

30 Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

35 Gly Ala Ile Asp Gly Pro Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
40 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

45 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

50 Val Ser Ser
115

<210> 213
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 213

10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

20

Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

25

Gly Ala Ile Asp Gly Trp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

30

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

35

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

40

Val Ser Ser
 115

<210> 214
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 214

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

5 Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

10 Gly Ala Ile Asp Gly Tyr Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

15 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

20 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

25 Val Ser Ser
115

30 <210> 215
<211> 115
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

35 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 215

40 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

45 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

50 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

5 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

10 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

15

<210> 216
 <211> 112
 <212> PRT
 20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 216

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

30

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 40 50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
 65 70 75 80

45

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

50

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 217
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 217

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 218
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 218

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ile Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
5	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
10	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
15	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		
20	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105						110		
	<210>	219															
	<211>	112															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
25	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь															
	<400>	219															
30	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	
	1				5					10					15		
35	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Pro	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	
				20					25					30			
40	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
45	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
50	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 220
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 220

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 221
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 221

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Val	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	
				20					25					30			
5	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
10	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
		50					55					60					
15	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
20	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		
25	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105					110			
30	<210>	222															
	<211>	112															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
35	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь													
	<400>	222															
40	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	
	1			5					10					15			
45	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Pro	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	
			20						25					30			
50	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
55	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
		50					55					60					
60	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 223
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 223

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
45

<210> 224
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 224

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

5

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Phe Val His Ser
20 25 30

10

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

15

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

20

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

30

<210> 225

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

35

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 225

40

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

45

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

50

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

5 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

10 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

15 <210> 226
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

20 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 226

25 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Met Val His Ser
 20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

50 <210> 227
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 227

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

15 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

20

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

30 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 228

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40 <223> Штучно створена послідовність

<400> 228

45 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Val His Ser
20 25 30

50

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 229
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 229

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Arg Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 230
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 230

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Phe
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 231
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 231

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His His
 20 25 30

	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
5	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
10	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
15	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		
20	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105						110		
	<210>	232															
	<211>	112															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
25	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь															
	<400>	232															
30	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	
	1				5					10					15		
35	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Leu	
				20					25					30			
40	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
45	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
50	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 233
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 233

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Met
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 234
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 234

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Asn	
				20				25					30				
5	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
10	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
		50					55					60					
15	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75						80	
20	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		
25	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105					110			
30	<210>	235															
	<211>	112															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
35	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь															
	<400>	235															
40	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	
	1				5				10					15			
45	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Pro	
			20					25					30				
50	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
55	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
		50					55					60					
60	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75						80	

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 236
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 236

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Gln
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
45

<210> 237
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 237

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
5

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Val
20 25 30

10 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

15 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

20 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95
25

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

30

<210> 238

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

35

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 238

40

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

45 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Trp
20 25 30

50 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
5	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90					95	
10	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
15	<210>	239														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														
20	<220>															
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь												
	<400>	239														
25	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5					10					15		
30	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25					30		
35	Asn	Arg	Asp	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
				35				40					45			
40	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
		50					55					60				
45	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
50	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90					95	
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	240														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 240

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

15

Asn Arg Glu Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

30

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 241

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40

<223> Штучно створена послідовність

<400> 241

45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Phe Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 242
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 242

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Gly Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 243
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 243

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg His Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 244
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 244

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

	Asn	Arg	Met	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
5	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
10	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
15	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		
20	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105						110		
	<210>	245															
	<211>	112															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
25	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь															
	<400>	245															
30	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	
	1				5				10					15			
35	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	
				20				25						30			
40	Asn	Arg	Trp	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
45	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
50	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 246
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 246

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 247
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 247

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

5 Asn Arg Asn Thr Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

20 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

25 <210> 248
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

30 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 248

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

45 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 249
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 249

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
45

<210> 250
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 250

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

5

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

10

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Met Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

15

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

20

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

30

<210> 251

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

35

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 251

40

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

45

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

50

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

5 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

10 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

15 <210> 252
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

20 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 252

25 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

55 <210> 253
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 253

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

15

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Phe Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

30

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 254

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40

<223> Штучно створена послідовність

<400> 254

45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser His Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 255
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 255

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Ile Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 256
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 5
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 256
 10
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 15 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 20 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Met Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 25
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 30
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 35 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 40
 <210> 257
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 45 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 257
 50 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
5	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Thr	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
10	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
15	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		
20	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105						110		
	<210>	258															
	<211>	112															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
25	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь															
	<400>	258															
30	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	
	1				5				10					15			
35	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	
				20				25						30			
40	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
45	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Trp	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
50	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 259
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 259

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 260
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 260

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

5 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Gly Ser Gly Val Pro
50 55 60

15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

20 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

25 <210> 261
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

30 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 261

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

45 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ile Ser Gly Val Pro
50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 262
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 262

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Lys Ser Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
45

<210> 263
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 263

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
5

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

10 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

15 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val Pro
50 55 60

20 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95
25

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

30

<210> 264

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

35

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 264

40

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

45 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

50 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Met Ser Gly Val Pro
50 55 60

	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
5	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90					95	
10	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
15	<210>	265														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														
20	<220>															
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь												
	<400>	265														
25	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5					10					15		
30	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25					30		
35	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
40	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Asn	Ser	Gly	Val	Pro
		50					55					60				
45	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
50	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90					95	
55	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	266														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 266

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

15

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

30

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 267

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40

<223> Штучно створена послідовність

<400> 267

45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 268
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 268

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

50 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 269
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 269

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 270
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 270

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

	Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	35 40 45	
5	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro	
	50 55 60	
10	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
15	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly	
	85 90 95	
20	Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
	100 105 110	
	<210> 271	
	<211> 112	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
25	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 271	
30	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
	1 5 10 15	
35	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser	
	20 25 30	
40	Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	35 40 45	
45	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Gly Gly Val Pro	
	50 55 60	
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
50	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly	
	85 90 95	

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 272
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 272

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe His Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 273
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 273

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

5 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile Gly Val Pro
50 55 60

15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

20 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

25 <210> 274
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

30 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 274

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

45 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Leu Gly Val Pro
50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 275
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 275

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Met Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
45

<210> 276
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 276

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

5

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

10

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

15

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Pro Gly Val Pro
50 55 60

20

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

30

<210> 277

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

35

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 277

40

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

45

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

50

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Gln Gly Val Pro
50 55 60

	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
5	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90					95	
10	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
15	<210>	278														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														
20	<220>															
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь												
	<400>	278														
25	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5					10					15		
30	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25					30		
35	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
40	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Arg	Gly	Val	Pro
		50					55					60				
45	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
50	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90					95	
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	279														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 279

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

15

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Val Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

30

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 280

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40

<223> Штучно створена послідовність

<400> 280

45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 281
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 281

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly
85 90 95

50 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 282
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 282

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 283
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 283

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

	Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	35 40 45	
5	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
10	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
15	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly	
	85 90 95	
20	Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
	100 105 110	
	<210> 284	
	<211> 112	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
25	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 284	
30	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
	1 5 10 15	
35	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser	
	20 25 30	
40	Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	35 40 45	
45	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
50	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly	
	85 90 95	

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 285
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 285

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 286
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 286

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

5 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Gln Gly
 85 90 95

20 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

25 <210> 287
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

30 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 287

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

45 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 288
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 288

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
45

<210> 289
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 289

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

5

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

10

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

15

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

20

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

30

<210> 290

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

35

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 290

40

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

45

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

50

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
5	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Ser
				85						90					95	
10	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
15	<210>	291														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														
20	<220>															
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь												
	<400>	291														
25	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5					10					15		
30	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25					30		
35	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
40	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
		50					55					60				
45	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
50	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Thr
				85						90					95	
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	292														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 292

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

15

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

30

Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 293

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40

<223> Штучно створена послідовність

<400> 293

45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln His Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 294
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 294

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 295
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 295

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 296
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 296

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
5	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
10	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
15	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		
20	Thr	Gln	Trp	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105					110			
	<210>	297															
	<211>	112															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
25	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь															
	<400>	297															
30	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	
	1				5				10					15			
35	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	
				20				25						30			
40	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
45	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
50	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
				85					90						95		

Thr Gln Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 298
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 298

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

20 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

25 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 299
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 299

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
20 25 30

5 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

20 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

25 <210> 300
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

30 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 300

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

45 Asn Arg Trp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 301
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 301

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
45

<210> 302
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 302

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 5
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 10
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 15 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 20 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 25
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 303

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 303

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 40
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 50
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro
 50 55 60

	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
5	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90					95	
10	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
15	<210>	304														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														
20	<220>															
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь												
	<400>	304														
25	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5					10					15		
30	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
				20					25					30		
35	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
40	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
		50					55					60				
45	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
50	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Gln	Gly
				85						90					95	
55	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	305														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 305

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

15

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

30

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 306

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40

<223> Штучно створена послідовність

<400> 306

45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 307
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 307

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 308
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 308

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Trp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 309
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 309

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
 20 25 30

	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
5	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
10	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
15	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Gln	Gly	
				85					90						95		
20	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105						110		
	<210>		310														
	<211>		112														
	<212>		PRT														
	<213>		Ш т у ч н и й														
25	<220>																
	<223>		Ш т у ч н о														
			с т в о р е н а														
	<400>		310														
30	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	
	1				5					10					15		
35	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Pro	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser	
				20					25					30			
40	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
45	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
50	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Gln	Gly	
				85					90						95		

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 311
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 311

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 312
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 312

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
20 25 30

5 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

20 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

25 <210> 313
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

30 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
<400> 313

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
20 25 30

45 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 314
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 314

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
45

<210> 315
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 315

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
5

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

10 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

15 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

20 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95
25

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

30

<210> 316

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

35

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 316

40

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

45 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

50 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

5 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95

10 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

15 <210> 317
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

20 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 317

25 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

30 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

35 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60

40 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

45 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

50 <210> 318
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 318

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser
20 25 30

15

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

30

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 319

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40

<223> Штучно створена послідовність

<400> 319

45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 320
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 320

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 321
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 321

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Pro Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 322
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 322

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

	Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	35 40 45	
5	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
10	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
15	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly	
	85 90 95	
20	Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
	100 105 110	
	<210> 323	
	<211> 112	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
25	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 323	
30	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
	1 5 10 15	
35	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser	
	20 25 30	
40	Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	35 40 45	
45	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
50	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly	
	85 90 95	

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 324
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 324

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 325
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 325

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

5 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Ser
85 90 95

20 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

25 <210> 326
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

30 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 326

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

45 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Thr
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 327
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 327

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
45

<210> 328
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 328

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 5
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 10
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 15 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 20 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 25
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 329

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 329

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 40
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 50
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
5	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90					95	
10	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
15	<210>	330														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														
20	<220>															
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь												
	<400>	330														
25	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5					10					15		
30	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Glu	Pro	Val	His	Ser
			20					25						30		
35	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
40	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Arg	Gly	Val	Pro
		50					55					60				
45	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
50	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90					95	
55	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	331														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 331

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Pro Val His Ser
20 25 30

15

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

30

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 332

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40

<223> Штучно створена послідовність

<400> 332

45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Pro Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 333
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 333

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Pro Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 334
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 334

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Pro Pro Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 335
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 335

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

	Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	35	40 45
5	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro	
	50	55 60
10	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65	70 75 80
15	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly	
	85	90 95
20	Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
	100	105 110
	<210> 336	
	<211> 112	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
25	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 336	
30	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
	1 5 10 15	
35	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Pro Val His Ser	
	20 25 30	
40	Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	35 40 45	
45	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
50	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly	
	85 90 95	

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 337
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 337

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Pro Val His Ser
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 338
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 338

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Pro Val His Ser
20 25 30

5 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

20 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

25 <210> 339
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

30 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 339

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Pro Pro Val His Ser
20 25 30

45 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 340
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 340

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Gly
85 90 95

45 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 341
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 341

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

5

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

10

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

15

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

20

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

30

<210> 342

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

35

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 342

40

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

45

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

50

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

5 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95

10 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

15 <210> 343
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

20 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 343

25 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

30 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

35 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

40 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

45 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Gly
 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

50 <210> 344
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 344

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

15

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ile Gln Gly
85 90 95

30

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 345

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40

<223> Штучно створена послідовність

<400> 345

45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 346
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 346

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 347
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 347

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 348
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 348

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

	Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	35 40 45	
5	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
10	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
15	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly	
	85 90 95	
20	Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
	100 105 110	
	<210> 349	
	<211> 112	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
25	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 349	
30	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
	1 5 10 15	
35	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser	
	20 25 30	
40	Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	35 40 45	
45	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
50	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly	
	85 90 95	

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 350
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 350

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

20 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

25 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 351
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 351

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

5 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

10 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly
85 90 95

20 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

25 <210> 352
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

30 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 352

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

45 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <210> 353
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 353

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

30 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

45 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 354
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 354

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

5

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

10

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

15

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

20

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

30

<210> 355

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

35

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 355

40

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

45

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

50

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

5 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
 85 90 95

10 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

15 <210> 356
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

20 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 356

25 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

30 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

35 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

40 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

45 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

50 <210> 357
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 357

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

15

Asn Arg Gln Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

30

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 358

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40

<223> Штучно створена послідовність

<400> 358

45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Gln Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 359
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 359

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Gln Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 360
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 360

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 361
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 361

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

	Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
	35 40 45	
5	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
10	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
15	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly	
	85 90 95	
20	Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
	100 105 110	
	<210> 362	
	<211> 112	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
25	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 362	
30	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
	1 5 10 15	
35	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser	
	20 25 30	
40	Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	35 40 45	
45	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
50	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly	
	85 90 95	

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
100 105 110

5 <210> 363
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 363

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
100 105 110

45 <210> 364
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 364

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

5 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

10 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

20 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
100 105 110

25 <210> 365
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

30 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 365

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

45 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
100 105 110

10 <210> 366
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 366

20 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30
25

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

30 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

40 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
45

<210> 367
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 367

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

5

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

10

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

15

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

20

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

30

<210> 368

<211> 112

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

35

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 368

40

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

45

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

50

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
5	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90					95	
10	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
15	<210>	369														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														
20	<220>															
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь												
	<400>	369														
25	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5					10					15		
30	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25					30		
35	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
40	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Arg	Gly	Val	Pro
		50					55					60				
45	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
50	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90					95	
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Glu
				100					105					110		
	<210>	370														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	Ш т у ч н и й														

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 370

5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

10

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

15

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

30

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
100 105 110

<210> 371

35

<211> 112

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

40

<223> Штучно створена послідовність

<400> 371

45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
100 105 110

<210> 372
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 372

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

40 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
100 105 110

<210> 373
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 373

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

25

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

<210> 374
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

<220>

45

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 374

50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

	Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
	35 40 45	
5	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
10	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
15	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly	
	85 90 95	
20	Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
	100 105 110	
	<210> 375	
	<211> 112	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
25	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 375	
30	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
	1 5 10 15	
35	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser	
	20 25 30	
40	Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
	35 40 45	
45	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
50	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly	
	85 90 95	

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 376
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 376

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
25

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

40 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 377
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
50
<400> 377

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser
20 25 30

5 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

10 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

15 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

20 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

25 <210> 378
<211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

30 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
<400> 378

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser
20 25 30

45 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 379
10 <211> 112
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 379

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
20 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
25 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

30 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

35 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
40 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

45 <210> 380
<211> 112
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 380

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

5

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Pro Val His Ser
20 25 30

10

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

15

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

20

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

25

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

30

<210> 381

<211> 458

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

35

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 381

40

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

45

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

50

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr	
	290	300
5	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn	
	305	320
10	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro	
	325	335
15	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	
	340	350
20	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val	
	355	365
25	Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val	
	370	380
30	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro	
	385	400
35	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr	
	405	415
40	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val	
	420	430
45	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu	
	435	445
50	Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys	
	450	455
55	<210> 382	
	<211> 458	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
60	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
65	<400> 382	

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

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

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

5 <210> 383
<211> 458
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 383

15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

25 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

30 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

35 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

45 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

50 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400

5 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
 405 410 415

10 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

15 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 450 455

20 <210> 384
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

25 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 384

30 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

35 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

40 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

45 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

50 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

	Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr	
	100	105 110
5	Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro	
	115	120 125
10	Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val	
	130	135 140
15	Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala	
	145	150 155 160
20	Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly	
	165	170 175
25	Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly	
	180	185 190
30	Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys	
	195	200 205
35	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys	
	210	215 220
40	Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro	
	225	230 235 240
45	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
	245	250 255
50	Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp	
	260	265 270
55	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
	275	280 285
60	Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
	290	295 300
65	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
	305	310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 325 330 335
 5 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
 340 345 350
 10 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 355 360 365
 15 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 370 375 380
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 385 390 395 400
 20 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
 405 410 415
 25 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 420 425 430
 30 Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440
 <210> 385
 <211> 440
 35 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 40 <400> 385
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 45 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 50 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Pro	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Glu	Lys	Phe	
	50						55					60					
5	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
	65					70				75						80	
10	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90						95		
15	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
				100					105					110			
20	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	
				115				120					125				
25	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	
				130			135					140					
30	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	
	145					150				155						160	
35	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	
				165					170					175			
40	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	
				180					185					190			
45	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	
				195				200					205				
50	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	
				210			215				220						
55	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
	225					230				235					240		
60	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
				245					250					255			
65	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	
				260				265					270				

	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
	275	280 285
5	Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
	290	295 300
10	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
	305	310 315 320
15	Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
		325 330 335
20	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu	
		340 345 350
25	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
		355 360 365
30	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
		370 375 380
35	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
		385 390 395 400
40	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn	
		405 410 415
45	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
		420 425 430
50	Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro	
		435 440
	<210> 386	
	<211> 440	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 386	

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

	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
	225					230					235					240	
5	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
				245						250					255		
10	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	
				260					265					270			
15	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
			275					280					285				
20	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
		290					295					300					
25	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
					325					330					335		
30	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	
				340					345					350			
35	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
			355					360					365				
40	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
			370				375					380					
45	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
	385					390					395					400	
50	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	
				405					410					415			
55	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
				420					425					430			
60	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro									
			435				440										

<210> 387
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 387

10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

20

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

25

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

30

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

35

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

40

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

45

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

50

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
 405 410 415
 5 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 420 425 430
 10 Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440
 <210> 388
 <211> 458
 15 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 20 <400> 388
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 35 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 45 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr	
	130	135 140
5	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr	
	145	150 155 160
10	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro	
		165 170 175
15	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr	
		180 185 190
20	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn	
		195 200 205
25	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser	
		210 215 220
30	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala	
		225 230 235 240
35	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu	
		245 250 255
40	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser	
		260 265 270
45	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu	
		275 280 285
50	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr	
		290 295 300
55	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn	
		305 310 315 320
60	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro	
		325 330 335
65	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	
		340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

5 Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

10 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

15 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

20 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

25 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

30 Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 389
<211> 458
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
35 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 389

40 Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

45 Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

50 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	
	290						295						300				
5	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
	305						310					315				320	
10	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
							325				330				335		
15	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
							340				345				350		
20	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
							355				360				365		
25	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
							370				375				380		
30	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
	385						390				395				400		
35	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	
							405				410				415		
40	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
							420				425				430		
45	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
							435				440				445		
50	Ser	Pro	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys							
							450				455						
45	<210>	390															
	<211>	447															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
50	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь															
	<400>	390															

UA 121661 C2

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

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

<210> 391
 <211> 458
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 391

10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

20

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

25

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

30

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

35

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
 100 105 110

40

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

45

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

50

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

5 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

10 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

15

<210> 392
<211> 458
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 392

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

35 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

40 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

50 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
			115					120					125				
5	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	
		130					135					140					
10	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
	145					150					155					160	
15	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
				165					170						175		
20	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
			180						185					190			
25	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
		195						200					205				
30	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
		210					215					220					
35	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	
	225					230					235					240	
40	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
				245					250					255			
45	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
			260						265					270			
50	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
		275						280					285				
55	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	
		290					295					300					
60	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
	305					310					315					320	
65	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
				325						330					335		

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

5 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

10 Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

15 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
405 410 415

20 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

25 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

30 Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
450 455

<210> 393
<211> 447
35 <212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
40 <400> 393

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

50 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
	50						55						60				
5	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65					70					75					80	
10	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
					85					90						95	
15	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp	
				100					105						110		
20	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
			115					120						125			
25	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	
		130					135					140					
30	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
	145					150				155						160	
35	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
				165					170						175		
40	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
				180				185						190			
45	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	
		195					200						205				
50	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	
		210					215				220						
55	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro	
	225					230				235						240	
60	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
				245				250						255			
65	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	
				260				265						270			

	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn		
	275						280					285						
5	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val		
	290						295					300						
10	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu		
	305					310					315							320
15	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys		
					325					330					335			
20	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr		
				340					345					350				
25	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr		
		355					360					365						
30	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu		
	370						375					380						
35	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu		
	385					390					395						400	
40	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys		
				405						410					415			
45	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu		
				420					425					430				
50	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro			
	435						440					445						
55	<210>	394																
	<211>	447																
	<212>	PRT																
	<213>	Ш т у ч н и й																
60	<220>																	
	<223>	Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь																
65	<400>	394																

UA 121661 C2

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

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

<210> 395
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 395

10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

20

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

25

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

30

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

35

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110

40

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

45

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

50

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 5 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 10 Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 15 <210> 396
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 20 <400> 396
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 35 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 45 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr	
	130	135 140
5	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr	
	145	150 155 160
10	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro	
		165 170 175
15	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr	
		180 185 190
20	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp	
		195 200 205
25	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr	
		210 215 220
30	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro	
		225 230 235 240
35	Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser	
		245 250 255
40	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp	
		260 265 270
45	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn	
		275 280 285
50	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val	
		290 295 300
55	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu	
		305 310 315 320
60	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys	
		325 330 335
65	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr	
		340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 5 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 10 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 15 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 20 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 25 Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 30 <210> 397
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 397
 35 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 40 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 45 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 50 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 55 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

10 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

15 Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

20 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

25 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

30 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

35 Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 398
<211> 447
<212> PRT
40 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

45 <400> 398

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

50 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
	35						40						45					
5	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu		
	50						55						60					
10	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser		
	65						70						75			80		
15	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr		
				85						90						95		
20	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp		
				100						105						110		
25	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro		
	115						120						125					
30	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr		
	130						135						140					
35	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr		
	145						150						155			160		
40	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro		
				165						170						175		
45	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr		
				180						185						190		
50	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp		
	195						200						205					
55	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr		
	210						215						220					
60	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro		
	225						230						235			240		
65	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser		
				245						250						255		

	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp	
	260	265 270
5	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn	
	275	280 285
10	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val	
	290	295 300
15	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu	
	305	310 315 320
	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys	
		325 330 335
20	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr	
		340 345 350
25	Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr	
		355 360 365
30	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu	
		370 375 380
35	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu	
		385 390 395 400
	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys	
		405 410 415
40	Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu	
		420 425 430
45	Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro	
		435 440 445
50	<210> 399	
	<211> 447	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
	<220>	

<223> Штучно створена послідовність

<400> 399

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

	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr	
	210	220
5	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro	
	225	240
10	Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser	
	245	255
15	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp	
	260	270
20	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn	
	275	285
25	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val	
	290	300
30	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu	
	305	320
35	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys	
	325	335
40	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr	
	340	350
45	Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr	
	355	365
50	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu	
	370	380
55	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu	
	385	400
60	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys	
	405	415
65	Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu	
	420	430

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

5 <210> 400
<211> 447
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 400

15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

25 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu
50 55 60

30 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

35 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

45 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

50 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

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

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

5 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

10 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

15 Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 401
<211> 447
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 401

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

35 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

40 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

50 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110

	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
			115					120					125				
5	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	
		130					135					140					
10	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
	145					150					155					160	
15	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
				165					170						175		
20	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
			180						185					190			
25	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	
		195						200					205				
30	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro	
	225				230						235					240	
35	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
				245					250					255			
40	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	
			260						265					270			
45	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	
		275						280					285				
50	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	
		290				295						300					
55	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	
	305					310				315						320	
60	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	
				325					330						335		

	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	
				340					345					350			
5	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	
			355					360					365				
10	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
		370					375					380					
15	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	
	385					390					395					400	
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
				405						410					415		
20	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
				420					425					430			
25	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro		
			435					440					445				
30	<210>	402															
	<211>	447															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
35	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь													
	<400>	402															
40	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
	1			5					10					15			
45	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
			20						25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35					40					45				
50	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Val	Ala	Glu	
		50					55					60					

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

	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val	
	290	300
5	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu	
	305	320
10	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys	
	325	335
15	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr	
	340	350
20	Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr	
	355	365
25	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu	
	370	380
30	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu	
	385	400
35	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys	
	405	415
40	Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu	
	420	430
45	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro	
	435	445
50	<210> 403	
	<211> 450	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 403	
	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
	1	15

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

	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	
					245					250					255		
5	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	
				260					265					270			
10	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
			275					280					285				
15	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
		290					295					300					
20	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
	305					310					315					320	
25	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
				325					330						335		
30	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	
				340					345					350			
35	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	
			355					360					365				
40	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	
		370					375					380					
45	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	
	385					390					395					400	
50	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	
					405					410					415		
55	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	
				420					425					430			
60	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	His	His	His	His	His	His	
			435					440					445				
65	His	His															

<210> 404
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 404

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 115 120 125

45

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 145 150 155 160

50

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 165 170 175

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

5 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

10 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His His
435 440 445

His His
450

15

<210> 405
<211> 222
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 405

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

30 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

35 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
40 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

45 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

50 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

	Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro	
	115	120 125
5	Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu	
	130	135 140
10	Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn	
	145	150 155 160
15	Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser	
		165 170 175
20	Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala	
		180 185 190
25	Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly	
		195 200 205
30	Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
		210 215 220
	<210> 406	
	<211> 222	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
35	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 406	
40	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
	1	5 10 15
45	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
		20 25 30
50	Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
		35 40 45
	Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe	
		50 55 60

	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
	65	70 75 80
5	Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
		85 90 95
10	Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr	
		100 105 110
15	Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro	
		115 120 125
20	Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu	
		130 135 140
25	Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser	
		165 170 175
30	Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala	
		180 185 190
35	Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly	
		195 200 205
40	Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
		210 215 220
45	<210> 407	
	<211> 219	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
50	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 407	
50	Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Met Ser Val Ser Leu Gly	
	1	5 10 15

	Gly	Gln	Val	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Asn	
				20					25					30			
5	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Ile	Gln	Lys	Pro	Ser	Gln	Ser	
		35						40					45				
10	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ile	Ser	
		50					55					60					
15	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
20	Ser	Arg	Val	Glu	Pro	Asp	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly	
					85				90						95		
25	Thr	Gln	Asp	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	
				100					105					110			
30	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	
			115					120					125				
35	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	
		130					135					140					
40	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	
	145					150					155				160		
45	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	
					165					170					175		
50	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	
				180					185					190			
55	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	
			195					200					205				
60	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
		210					215										
	<210>	408															
	<211>	219															

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

<220>

5 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 408

10 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
15

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

20 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

25 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95
30

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
35

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

40 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

45 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
50

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

5 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 409
10 <211> 219
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 409

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
20 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
25 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
30 35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
35 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
40 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
45 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
50 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

5 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

10 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

15 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

20
 <210> 410
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

25
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 <400> 410

30
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

35 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser
 20 25 30

40 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

45 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

50 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

10 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

15 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

20 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

25 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

30 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 411
<211> 219
35 <212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
40 <400> 411

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
45

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
20 25 30

50 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

5 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

10 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85 90 95

15 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

20 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

25 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

30 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

35 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

40 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

45 <210> 412
<211> 219
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

50 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 412

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

<210> 413
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 413

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

20

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

30

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

35

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

40

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

45

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

50

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

5 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

10 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 414
<211> 219
15 <212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
20 <400> 414

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
25

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

30 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

35 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

40 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95
45

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

50 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

5 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

10 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

15 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

20 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

25 <210> 415
<211> 219
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

30 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
<400> 415

35 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

40 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

45 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro
50 55 60

50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

5 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

15 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

20 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

25 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

30 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

35 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 416
<211> 219
<212> PRT
40 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

45 <400> 416

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

50 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
			35					40					45				
5	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
			50				55					60					
10	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70				75					80		
15	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Gln	Gly	
				85					90						95		
20	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105						110		
25	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	
				115				120					125				
30	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	
			130				135					140					
35	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	
	145					150					155					160	
40	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	
					165					170					175		
45	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	
				180					185					190			
50	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	
			195					200					205				
55	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
			210				215										
60	<210>		417														
65	<211>		219														
70	<212>		PRT														
75	<213>		Ш т у ч н и й														
80	<220>																

⟨223⟩ Штучно створена послідовність

<400> 417

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

5 <210> 418
<211> 219
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 418

15 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45
25

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

30 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

35 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
40 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
45

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

50 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

5 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

10 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

15 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 419
<211> 219
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 419

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

30 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20 25 30

35 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35 40 45

40 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
85 90 95

50 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	
				115				120					125				
5	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	
		130					135					140					
10	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	
	145					150				155					160		
15	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	
					165					170					175		
20	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	
				180					185					190			
25	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	
			195					200					205				
30	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
		210					215										
	<210>	420															
	<211>	122															
	<212>	PRT															
	<213>	Ш т у ч н и й															
35	<220>																
	<223>	Ш т у ч н о	с т в о р е н а	п о с л і д о в н і с т ь													
	<400>	420															
40	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1				5					10					15		
45	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
				20					25					30			
50	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35					40					45				
	Ala	Gln	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
		50					55					60					

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

5 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

10 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 421
<211> 122
<212> PRT
20 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

25 <400> 421

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

35 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

40 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

45 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

50 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 422
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

10 <220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 422

15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

25 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

30 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

35 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40 Tyr Cys Arg Arg Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

45

<210> 423
<211> 122
<212> PRT
50 <213> Ш т у ч н и й

<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 423

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

5

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

10

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

15

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

20

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Arg Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

30

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

35

<210> 424

<211> 122

<212> PRT

<213> Ш т у ч н и й

40

<220>

<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 424

45

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

50

Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

5 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Asn
65 70 75 80

10 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

15 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

20
<210> 425
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

25
<220>
<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

30
<400> 425

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

40 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

45 Ala Leu Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

50 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

5 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 426
10 <211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>
15 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
<400> 426

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
20 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
25 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

30 Ala Asn Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

35 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

40 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110
45

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

50 <210> 427
<211> 122
<212> PRT
<213> Ш т у ч н и й

<220>

<223> Штучно створена послідовність

<400> 427

5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

15

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

20

Ala Gln Ile Lys Ala Leu Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

25

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

30

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110

35

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 428

<211> 122

40

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Штучно створена послідовність

45

<400> 428

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
5	Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu	
	50 55 60	
10	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser	
	65 70 75 80	
15	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
	85 90 95	
20	Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp	
	100 105 110	
25	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
	115 120	
30	<210> 429	
	<211> 122	
	<212> PRT	
	<213> Ш т у ч н и й	
35	<220>	
	<223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь	
	<400> 429	
40	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
	1 5 10 15	
45	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala	
	20 25 30	
50	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
55	Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu	
	50 55 60	
60	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser	
	65 70 75 80	

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 5 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
 100 105 110
 10 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 430
 <211> 122
 15 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й
 <220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь
 20 <400> 430
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 30 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 35 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 45 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 431
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

5

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

<400> 431

10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

20

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

25

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

30

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

35

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110

40

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 432
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Ш т у ч н и й

45

<220>
 <223> Ш т у ч н о с т в о р е н а п о с л і д о в н і с т ь

50

<400> 432

Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

5 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

10 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

15 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

20 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 25 1. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула, яка включає:
- (1) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з гліпіканом 3;
- 30 (2) домен, який включає варіабельну ділянку антитіла, яка має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, та
- (3) домен, який включає ділянку Fc зі зниженою активністю зв'язування з рецептором Fcγ, де варіабельні ділянки L-ланцюга, які включені у варіабельну ділянку за (1) та варіабельну ділянку за (2), мають загальну амінокислотну послідовність; де мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула має цитотоксичну активність, еквівалентну або більшу порівняно
- 35 з цитотоксичною активністю біспецифічного антитіла, яке включає домен зв'язування з гліпіканом 3, який включає SEQ ID NO: 47 та 48, та домен зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає SEQ ID NO: 49 та 50.
2. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за п. 1, де цитотоксична активність - це залежна від Т-клітин цитотоксична активність.
- 40 3. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за п. 1 або 2, де активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин - це активність зв'язування з рецептором Т-клітин.
4. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким одним з пп. 1-3, де активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин - це активність зв'язування з CD3ε-ланцюгом.
- 45 5. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з пп. 1-4, де варіабельна ділянка (1) антитіла за пунктом 1 - це варіабельна ділянка антитіла, яка включає будь-яку комбінацію CDR1, CDR2 та CDR3 Н-ланцюга, вибрану з (a1)-(a5), які наведено нижче, або варіабельна ділянка антитіла, яка є функціонально еквівалентною їй:
- (a1) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 40;
- 50 (a2) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 197;
- (a3) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 206;
- (a4) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 211, та
- 55 (a5) CDR1, CDR2 та CDR3, які є ідентичними амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 215.

[illegible]

ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 132; та

(с19) CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку (1) антитіла за пунктом 1 та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 215; та CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку (2) антитіла за пунктом 1 та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 424.

8. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з пп. 5-7, де CDR1, CDR2 та CDR3 - це ділянки CDR1, CDR2 та CDR3 на основі номенклатури Кебота.

9. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з пп. 1-4, де варіабельна ділянка (1) антитіла за пунктом 1 - це варіабельна ділянка антитіла, яка включає будь-яку з варіабельних ділянок Н-ланцюга, вибрану з (a1)-(a5), які наведено нижче, або варіабельна ділянка антитіла, яка є функціонально еквівалентною їй:

(a1) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40;

(a2) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 197;

(a3) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 206;

(a4) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 211; та

(a5) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215.

10. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з пп. 1-4, де варіабельна ділянка (2) антитіла за пунктом 1 - це варіабельна ділянка антитіла, яка включає будь-яку з варіабельних ділянок Н-ланцюга, вибрану з (b1)-(b15), які наведено нижче, або варіабельна ділянка антитіла, яка є функціонально еквівалентною їй:

(b1) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 52;

(b2) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103;

(b3) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 122;

(b4) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 128;

(b5) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 129;

(b6) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 132;

(b7) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 142;

(b8) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 144;

(b9) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 164;

(b10) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 168;

(b11) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 421;

(b12) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 424;

(b13) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 426;

(b14) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 429; та

(b15) варіабельна ділянка Н-ланцюга, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 430.

11. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з пп. 1-4, де варіабельні ділянки (1) та (2) антитіла за пунктом 1 - це варіабельні ділянки антитіла, які включають будь-яку з комбінацій варіабельних ділянок Н-ланцюга, вибрану з (с1)-(с19), які наведено нижче, або варіабельні ділянки антитіла, які є функціонально еквівалентними їм:

(с1) варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку (1) антитіла за пунктом 1, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40; та варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку (2) антитіла за пунктом 1, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 52;

(с2) варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку (1) антитіла за пунктом 1, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40; та варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку (2) антитіла за пунктом 1, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 421;

(с3) варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку (1) антитіла за пунктом 1, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40; та варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку (2) антитіла за пунктом 1, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 426;

(с4) варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку (1) антитіла за пунктом 1, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40; та варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку (2) антитіла за пунктом 1, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 429;

(с5) варіабельна ділянка Н-ланцюга, включена у варіабельну ділянку (1) антитіла за пунктом 1, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40; та варіабельна ділянка Н-ланцюга,

та CDR3, вибрану з (d1)-(d11), які наведено нижче, або загальний L-ланцюг, функціонально еквівалентний йому:

(d1) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 53;

5 (d2) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 223;

(d3) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 299;

10 (d4) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 301;

(d5) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 302;

(d6) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 304;

15 (d7) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 306;

(d8) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 307;

20 (d9) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 309;

(d10) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 310, та

(d11) CDR1, CDR2 та CDR3, ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 319.

25 13. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з пп. 1-11, де варіабельна ділянка L-ланцюга за п. 1 - це варіабельна ділянка будь-якої з амінокислотних послідовностей L-ланцюга, вибраного з (d1)-(d11), які наведено нижче:

(d1) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53;

(d2) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 223;

30 (d3) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 299;

(d4) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 301;

(d5) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 302;

(d6) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 304;

35 (d7) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 306;

(d8) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 307;

(d9) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 309;

(d10) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 310, та

(d11) L-ланцюг, який включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 319.

40 14. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з пп. 1-4, де варіабельні ділянки (1) та (2) антитіла за пунктом 1 та варіабельна ділянка загального L-ланцюга - це варіабельні ділянки антитіла, які включають будь-яку з комбінацій CDR1, CDR2 та CDR3 H-ланцюга та CDR1, CDR2 та CDR3 L-ланцюга, вибрану з (e1)-(e25), які наведено нижче, або варіабельні ділянки антитіла, функціонально еквівалентні їм:

45 (e1) CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку (1) антитіла за пунктом 1 та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 197; CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку (2) антитіла за пунктом 1 та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 128; та CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла загального L-ланцюга та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 53;

50 (e2) CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку (1) антитіла за пунктом 1 та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 197; CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку (2) антитіла за пунктом 1 та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 128; та CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку антитіла загального L-ланцюга та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 299;

55 (e3) CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку (1) антитіла за пунктом 1 та ідентичні амінокислотним послідовностям ділянок CDR1, CDR2 та CDR3, включених у SEQ ID NO: 197; 60 CDR1, CDR2 та CDR3, включені у варіабельну ділянку (2) антитіла за пунктом 1 та ідентичні

[illegible]

[illegible]

269, позиція 270, позиція 295, позиція 296, позиція 297, позиція 298, позиція 299, позиція 300, позиція 325, позиція 327, позиція 328, позиція 329, позиція 330, позиція 331 та позиція 332.

18. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за п. 16, де ділянка Fc (3) за пунктом 1 - це ділянка Fc, яка включає принаймні одну амінокислоту, вибрану з наступних амінокислот, визначених за номенклатурою Європейського Союзу:

Arg на амінокислотній позиції 234, Ala або Arg на амінокислотній позиції 235, Lys на амінокислотній позиції 239 та Ala на амінокислотній позиції 297.

19. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з пп. 16-18, де ділянка Fc (3) за пунктом 1 також включає амінокислотну мутацію для сприяння утворенню гетеродимерної ділянки Fc.

20. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за п. 19, де гетеродимерна ділянка Fc - це комбінація амінокислотних послідовностей за (g1) або (g2), які наведено нижче:

(g1) комбінація амінокислотної послідовності, ідентичної ділянці Fc константної ділянки, яка включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 57, та амінокислотної послідовності, ідентичної ділянці Fc константної ділянки, яка включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 58; та

(g2) комбінація амінокислотної послідовності, ідентичної ділянці Fc константної ділянки, яка включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62, та амінокислотної послідовності, ідентичної ділянці Fc константної ділянки, яка включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61.

21. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула за будь-яким з пп. 1-20, де мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула - це біспецифічне антитіло.

22. Біспецифічне антитіло за будь-яким з (h1)-(h25), які наведено нижче:

(h1) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 424, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53;

(h2) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53;

(h3) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 299;

(h4) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 301;

(h5) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 302;

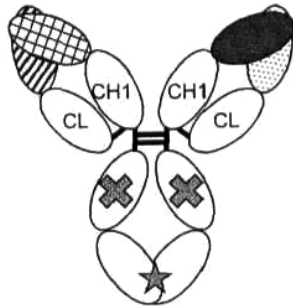
(h6) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну

[illegible]

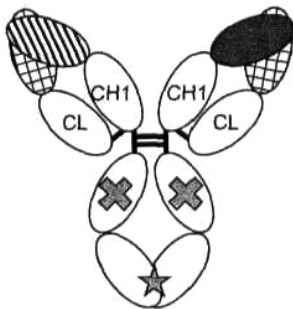
[illegible]

- послідовність SEQ ID NO: 206, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 168, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або
- 5 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 223; (h24) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 211, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин,
- 10 який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 164, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 223; та (h25) біспецифічне антитіло, яке має Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з гліпіканом 3, який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 211, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61; Н-ланцюг антитіла, який має активність зв'язування з комплексом рецептора Т-клітин,
- 15 який включає варіабельну ділянку Н-ланцюга антитіла, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 168, та константну ділянку, яка має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60 або 62; та загальний L-ланцюг антитіла, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 223.
- 20 23. Нуклеїнова кислота, яка кодує мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу за будь-яким з пп. 1-20 або біспецифічне антитіло за п. 21 або 22.
24. Вектор, у який введена нуклеїнова кислота за п. 23.
25. Клітина, яка містить нуклеїнову кислоту за п. 23 або вектор за п. 24.
26. Спосіб отримання мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули за будь-яким з пп. 1-20 або біспецифічного антитіла за п. 21 або 22 шляхом культивування клітини за п. 25.
- 25 27. Мультиспецифічна антигензв'язувальна молекула або біспецифічне антитіло, отримані за способом за п. 26.
28. Фармацевтична композиція, яка містить мультиспецифічну антигензв'язувальну молекулу за будь-яким з пп. 1-20 або біспецифічне антитіло за п. 21 або 22 та фармацевтично прийнятний
- 30 носій.
29. Фармацевтична композиція за п. 28, яка індукує цитотоксичність.
30. Фармацевтична композиція за п. 29, де цитотоксичність - це залежна від Т-клітин цитотоксичність.
31. Фармацевтична композиція за п. 28, яка призначена для введення пацієнтові, якому це
- 35 потрібно, мультиспецифічної антигензв'язувальної молекули за будь-яким з пп. 1-20 або біспецифічного антитіла за п. 21 або 22.

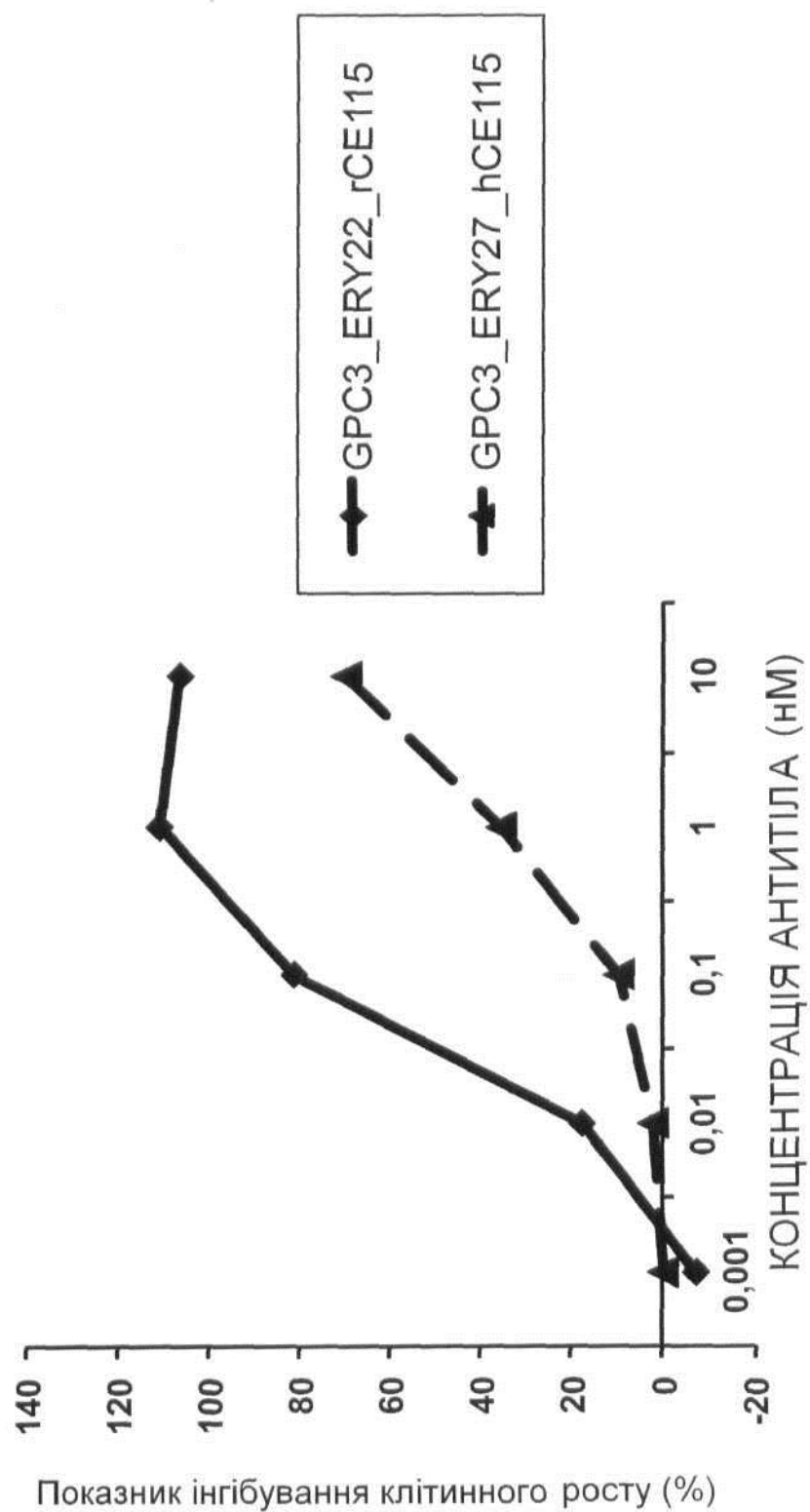
a ERY22



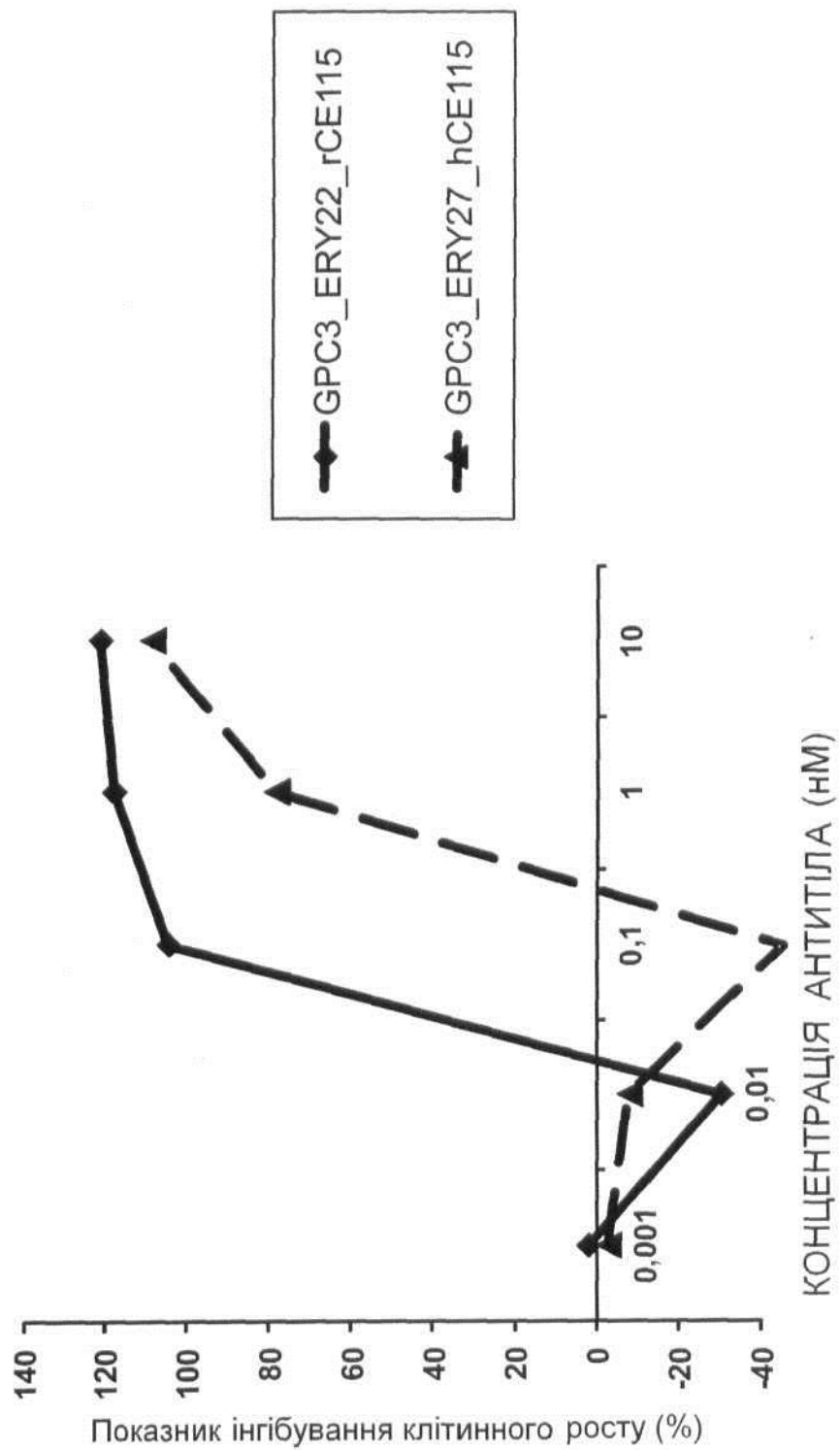
b ERY27



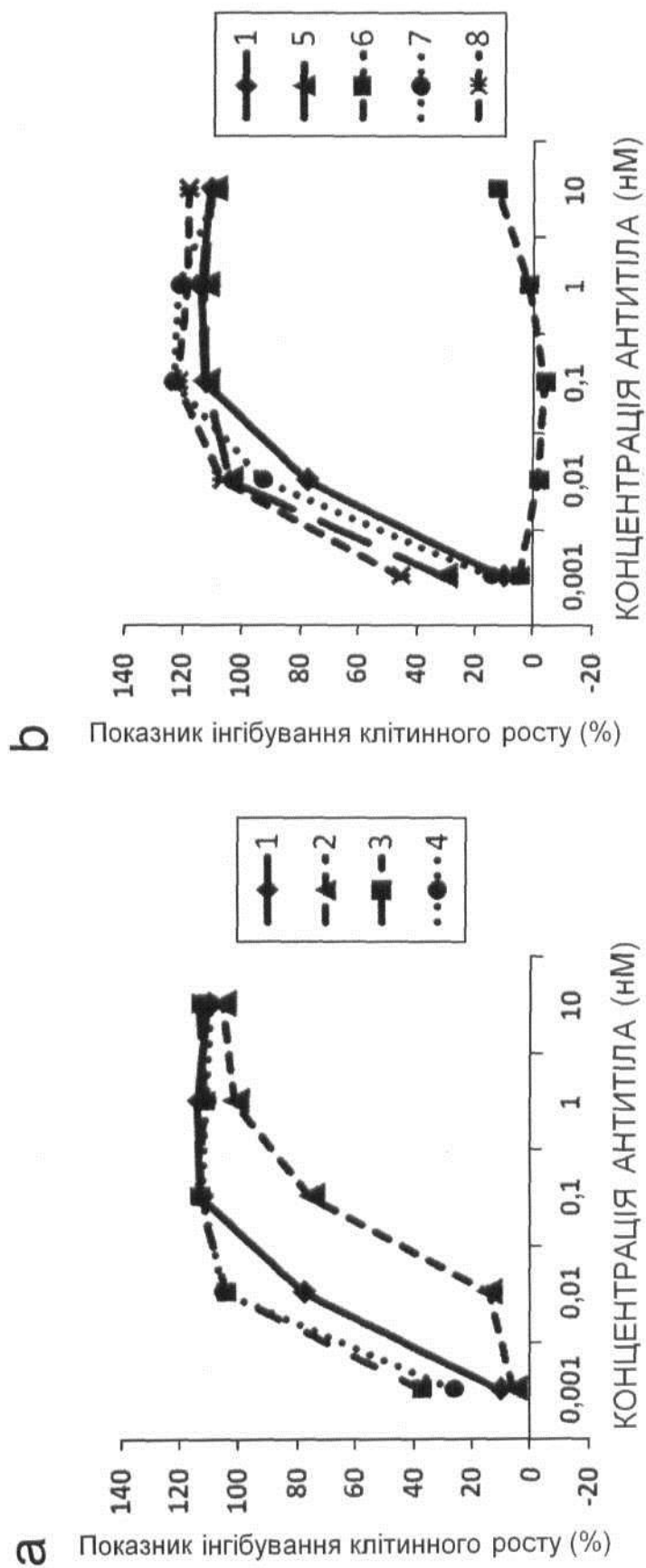
ФІГ. 1



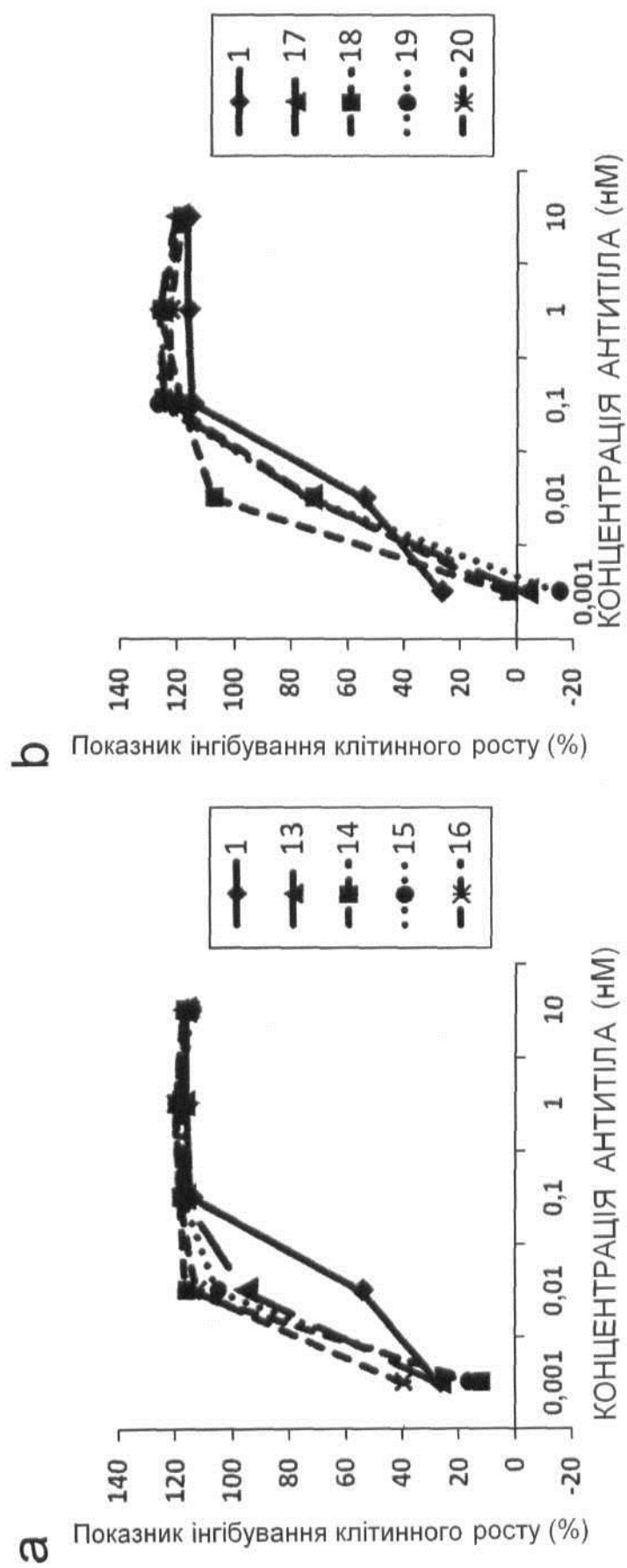
Фіг. 2



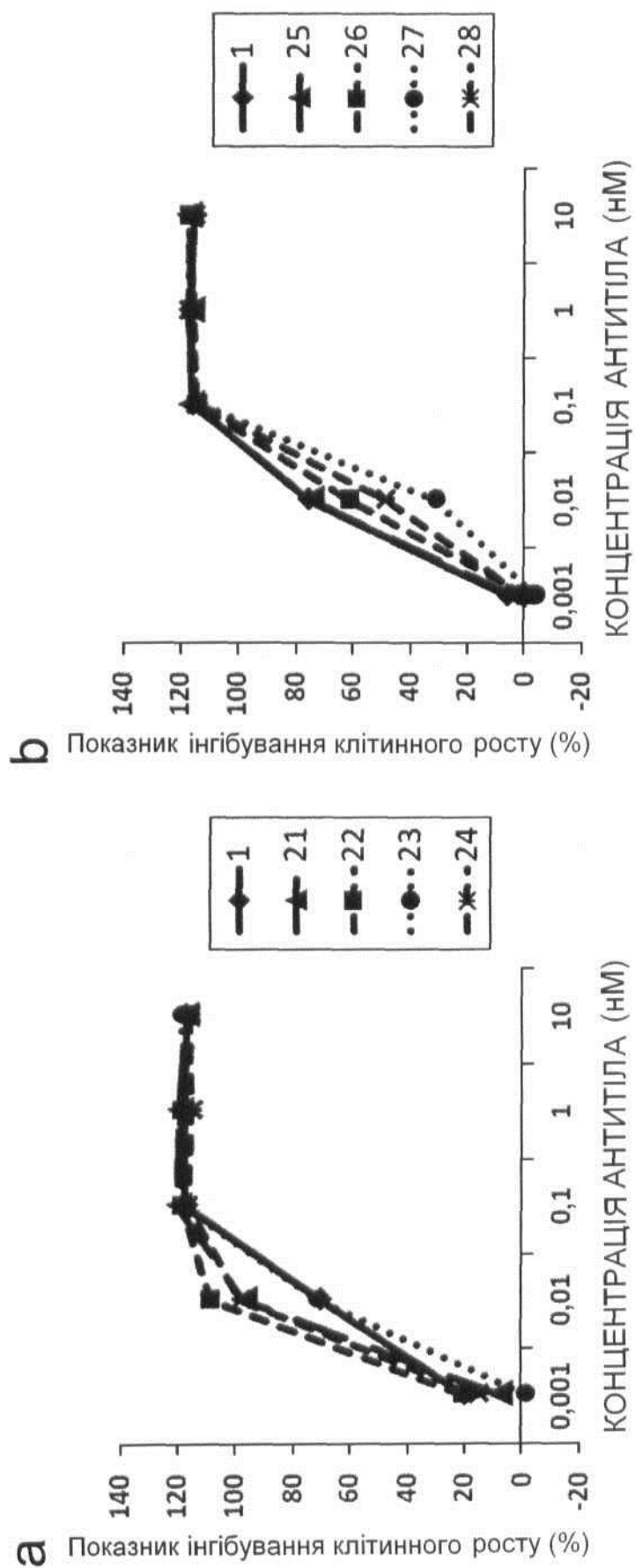
Фіг. 3



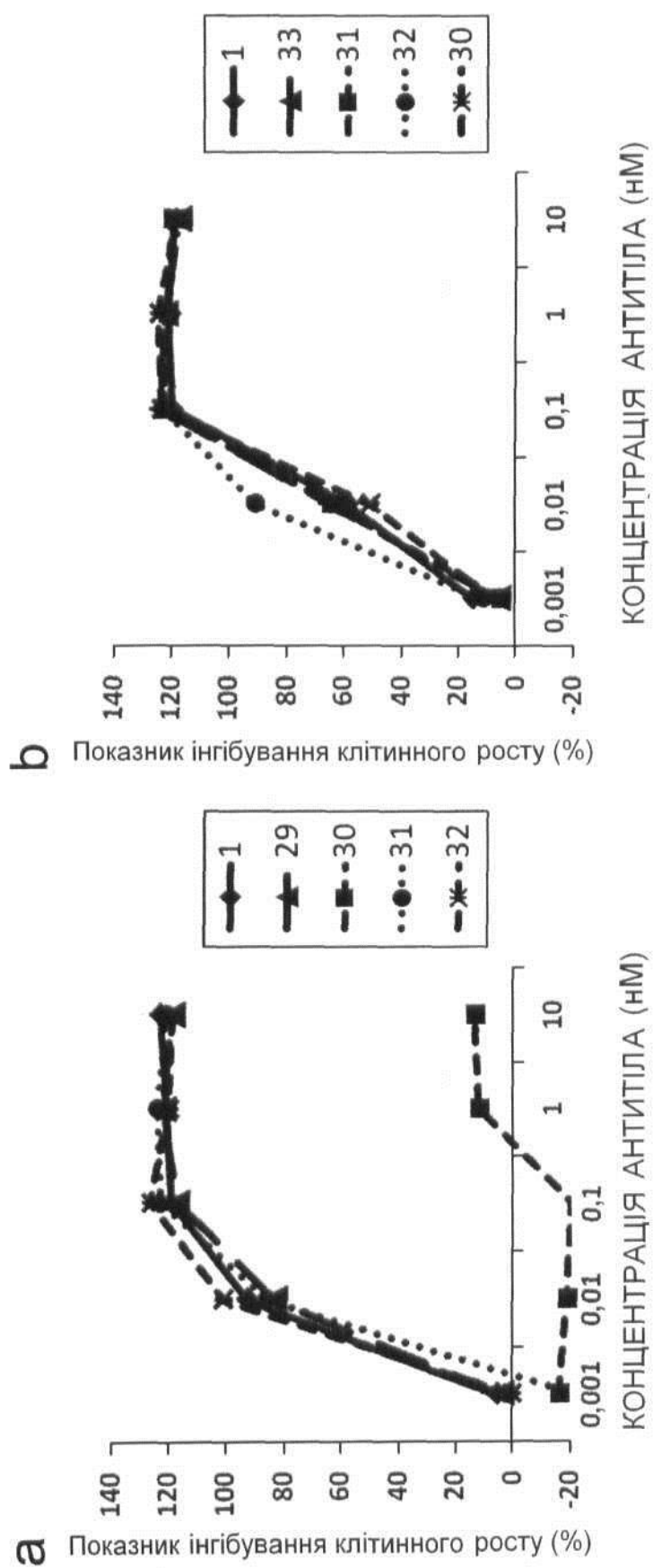
Фіг. 4



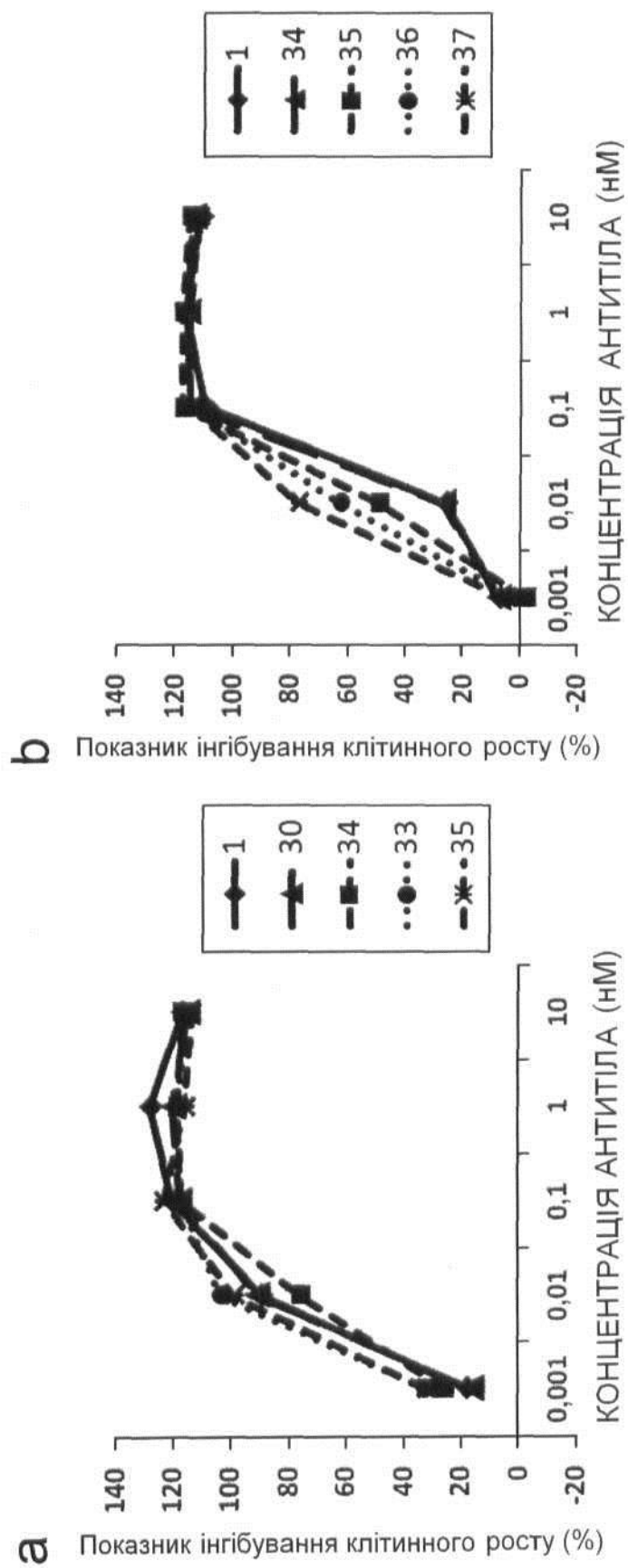
Фіг. 5



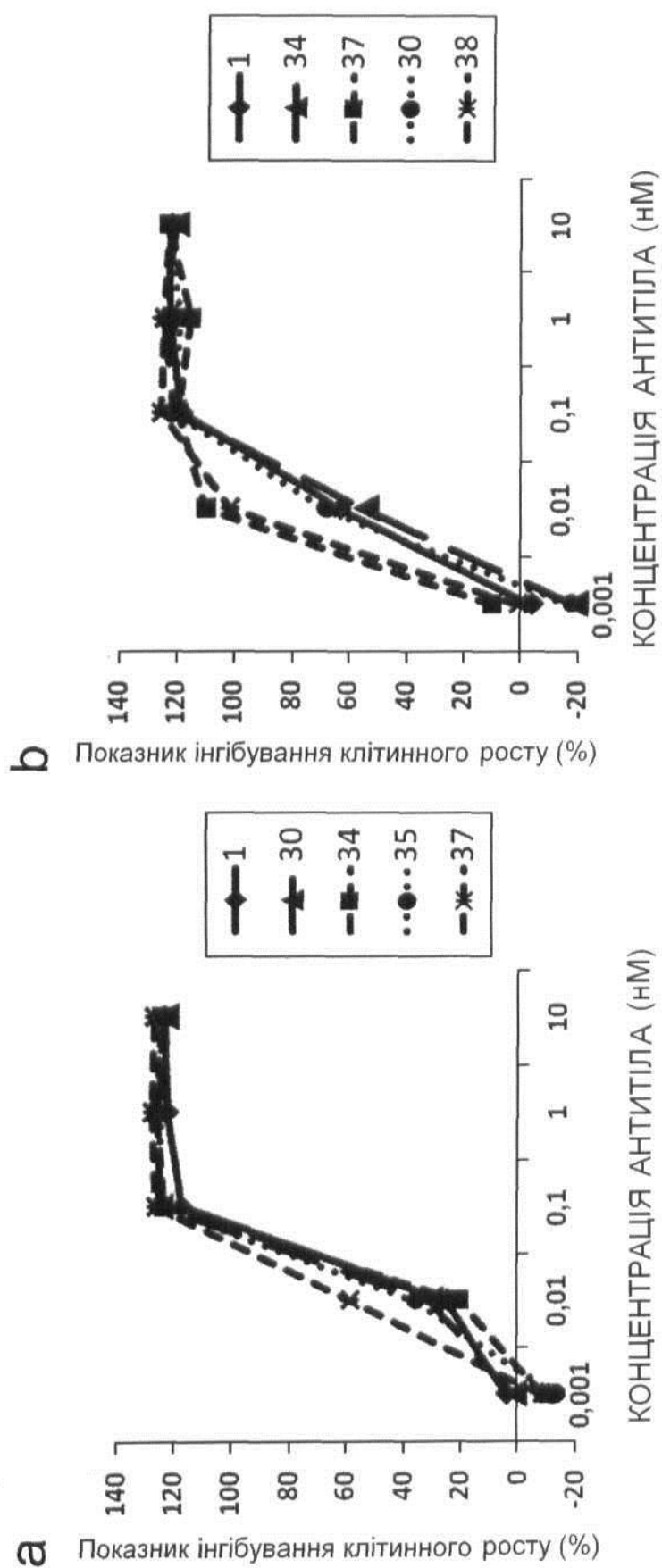
Фіг. 6



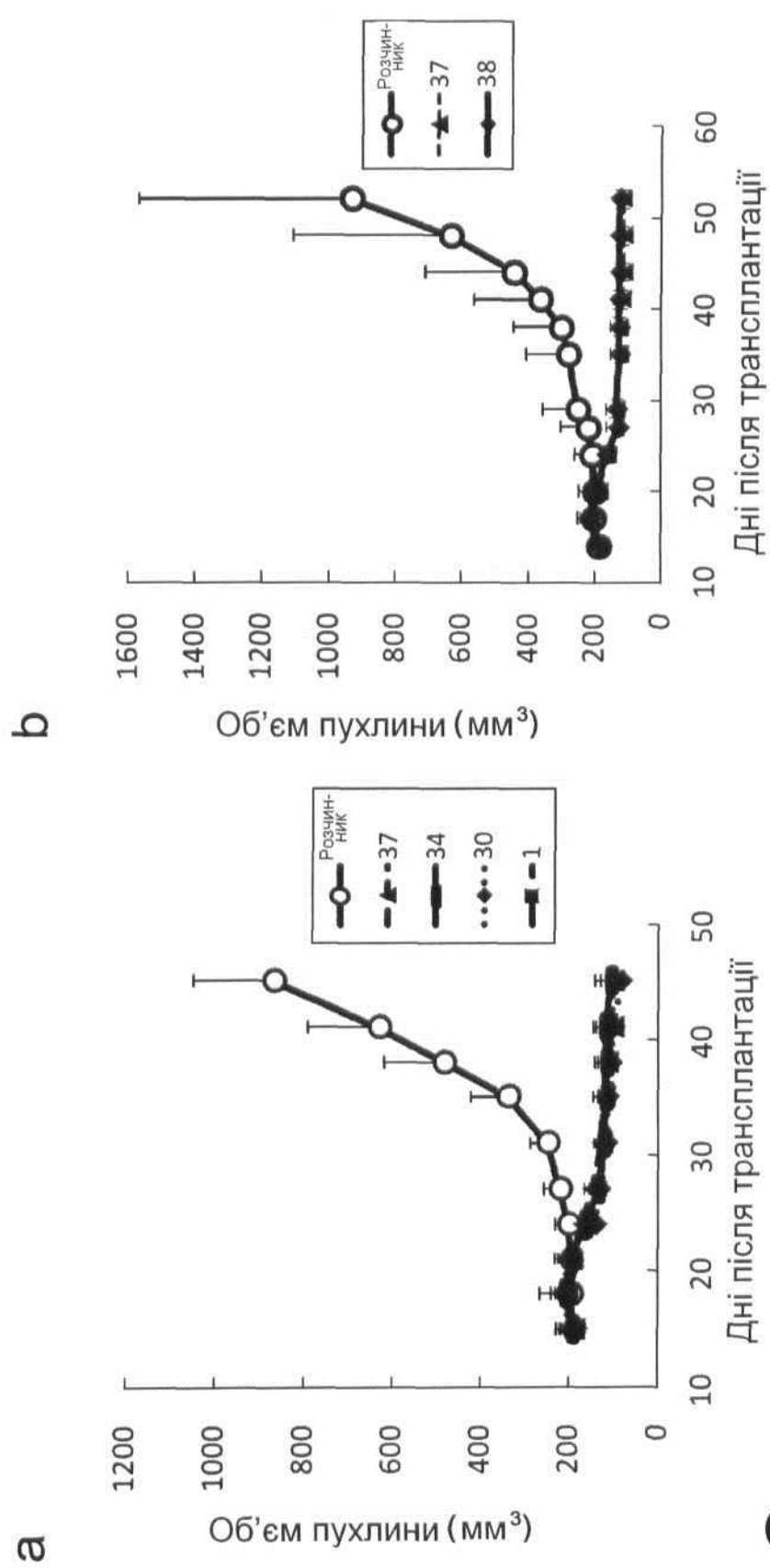
Фіг. 7



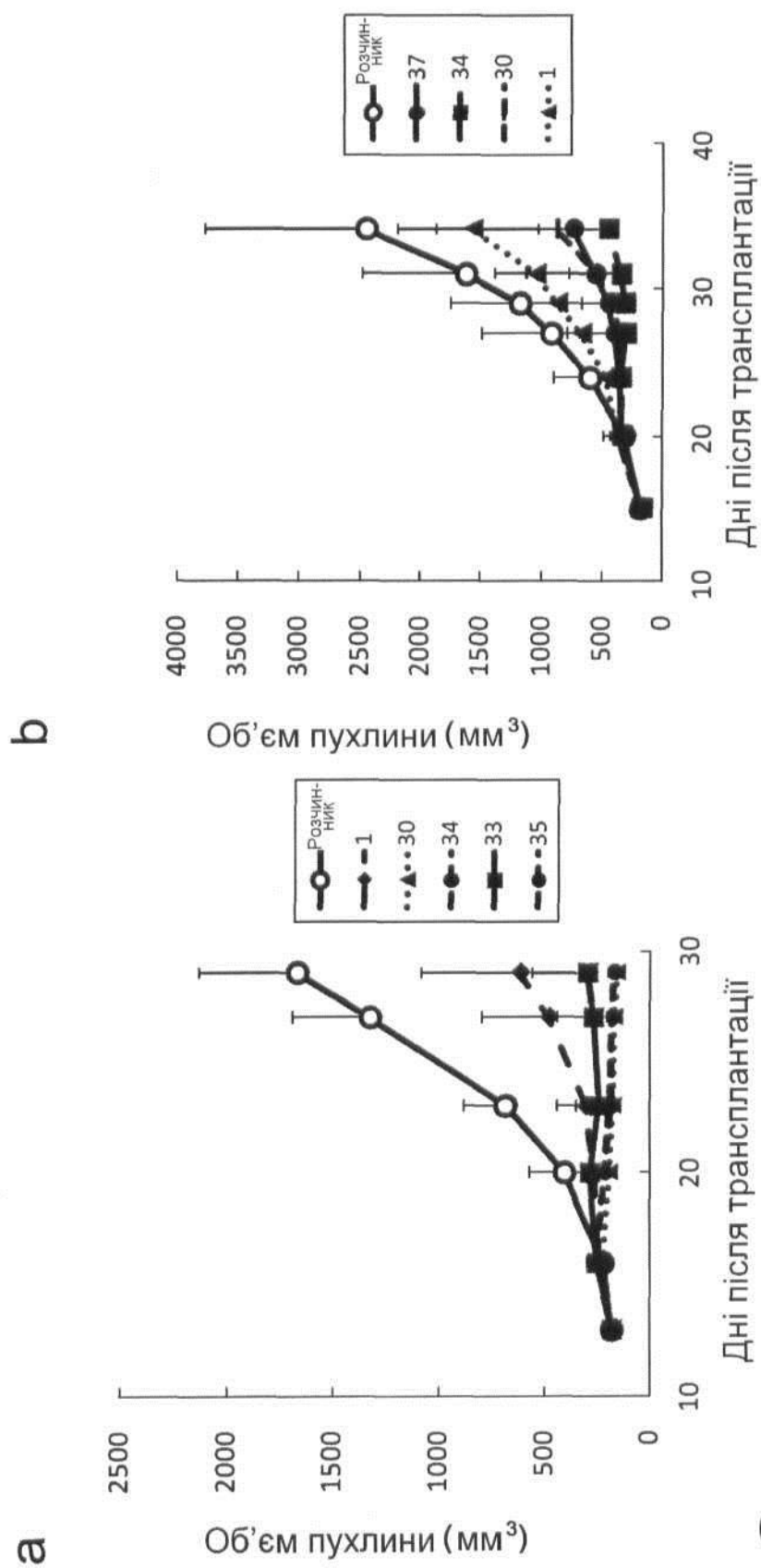
Фіг. 8



Фіг. 9



Фіг. 10



Фіг. 11

[illegible]

Fig. 12

Kabat CDR H2

Kabat CDR H2

Фіг. 13-1

[illegible]

Целішадон	T	V	T	V	S
CEI1SHAD00	T	V	T	V	S
TR01H040	T	V	T	V	S
TR01H071	T	V	T	V	S
TR01H082	T	V	T	V	S
TR01H084	T	V	T	V	S
TR01H109	T	V	T	V	S
TR01H113	T	V	T	V	S
H0000	L	V	T	V	S
H0610	L	V	T	V	S
GCH054	L	V	T	V	S
GCH065	L	V	T	V	S
GCH094	L	V	T	V	S

Fig. 13-2

Kabat CDR L1

Chothia CDR L1

Назва антибіла																																				Contact CDR L1									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	27a	27b	27c	27d	27e	27f	28	29	30	31	32	33	34	35	36				
L0000	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	S	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			
L0011	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	P	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			
L0201	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	P	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			
L0203	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	P	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			
L0204	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	P	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			
L0206	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	P	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			
L0208	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	P	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			
L0209	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	P	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			
L0211	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	P	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			
L0212	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	P	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			
L0222	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	P	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			
L0272	D	I	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	P	G	E	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	P	L	V	H	S	-	N	R	N	T	Y	L	H	W	Y			

Kabat CDR L2

Chothia CDR L2

Назва антибіла																																				Contact CDR L2									
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78				
L0000	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			
L0011	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			
L0201	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			
L0203	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			
L0204	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			
L0206	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			
L0208	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			
L0209	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			
L0211	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			
L0212	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			
L0222	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			
L0272	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	K	I	S	R	V			

Kabat CDR L3

Chothia CDR L3

Назва антибіла																																				Contact CDR L3									
79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	95a	95b	95c	95d	95e	95f	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107											
L0000	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K										
L0011	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K											
L0201	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K											
L0203	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K											
L0204	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K											
L0206	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K											
L0208	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K											
L0209	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K											
L0211	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K											
L0212	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K											
L0222	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K											
L0272	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	G	Q	G	T	Q	V	P	-	-	-	-	-	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K											

Фіг. 14

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601