

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201591764** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2016.02.29

(51) Int. Cl. *C07K 14/435* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2014.03.13

---

(54) **ВАРИАНТЫ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ТРЕТЬЕГО ТИПА (TIMP-3), КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ**

---

(31) 61/782,613; 61/798,160; 61/802,988;  
61/940,673

(57) Раскрыты мутеины TIMP-3, варианты и производные, кодирующие их нуклеиновые кислоты и способы их получения и применения.

(32) 2013.03.14; 2013.03.15; 2013.03.18;  
2014.02.17

(33) US

(86) PCT/US2014/026811

(87) WO 2014/152012 2014.09.25

(88) 2015.10.22

(71) Заявитель:  
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Сунь Дзеонгхоон, О'Нилл Джейсон  
Чарльз, Кетчем Рэндал Р., Хехт Рэнди  
Ира, Белуски Эдвард Ж., Майклз Марк  
Лео (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

A1

201591764

201591764

A1

**ВАРИАНТЫ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ТРЕТЬЕГО ТИПА  
(TIMP-3), КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ**

**ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 61/782613, поданной 14 марта 2013 г., предварительной заявке на патент США № 61/798160, поданной 15 марта 2013 г., предварительной заявке на патент США № 61/802988, поданной 18 марта 2013 г. и предварительной заявке на патент США № 61/940673, поданной 17 февраля 2014 г., которые включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

**ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

Настоящая заявка подается совместно с перечнем последовательностей, предоставленным в электронной форме. Перечень последовательностей предоставлен в виде файла, озаглавленного A-1827WOPCT\_SL31314, который был создан 11 марта 2014 г. и имеет размер 306 килобайт. Информация, содержащаяся в перечне последовательностей, предоставленном в электронной форме, включена в данный документ в полном объеме посредством ссылок.

**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение, в общем, относится к ингибиторам металлопротеиназ. В частности, данное изобретение относится к тканевым ингибиторам металлопротеиназ-3 ("TIMP-3") и новым, приемлемым вариантам, мутеинам и их производным.

**УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Соединительные ткани и суставной хрящ поддерживаются в динамическом равновесии за счет обратных процессов синтеза и разрушения внеклеточного матрикса. Разрушение матрикса преимущественно обусловлено ферментативным действием металлопротеиназ, включая матриксные металлопротеиназы (ММР) и дисинтегрин-металлопротеиназы с повторами тромбоспондина (ADAMTS). Предполагается, что, в то время как данные ферменты являются необходимыми для многих биологических процессов (включая развитие, морфогенез, перестройку костей, заживление ран и ангиогенез), нарушение регуляции данных ферментов,

приводящее к их повышенному уровню, провоцирует болезни соединительной ткани, включающие ревматоидный артрит и остеоартрит, а также рак и сердечно-сосудистые заболевания.

Эндогенные ингибиторы металлопротеиназ включают альфа-2-макроглобулин и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP), четыре из которых, как известно, кодируются в человеческом геноме. TIMP-3 ингибирует все основные металлопротеиназы, разрушающие хрящи, и многочисленные данные свидетельствуют о его способности защищать хрящи. Включение белка в хрящевые эксплантаты предотвращает цитокин-индуцированное разрушение, а внутрисуставные инъекции снижают хрящевое разрушение в модели остеоартрита медиального разрыва мениска у крыс.

Нарушение регуляции MMP также происходит при застойной сердечной недостаточности и, как предполагается, играет важную роль в многочисленных провоспалительных процессах. Однако разработка TIMP-3 в качестве терапевтического ингибитора активности MMP затруднена в связи со сложностью производства рекомбинантного белка и коротким периодом полураспада рекомбинантных форм TIMP-3. Соответственно, в данной области техники существует потребность получения форм TIMP-3, которые обладают необходимыми характеристиками для синтеза, очистки, а также фармакокинетическими/ фармакодинамическими свойствами.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фигуре 1 проиллюстрировано выравнивание нативного полноразмерного человеческого TIMP-3 и мутированной формы полноразмерного человеческого TIMP-3, в которой буква "X" замещена на конкретные аминокислоты в последовательности. Сигнальная последовательность подчеркнута, другие сигнальные последовательности могут быть замещены соответственно, как описано в данном документе.

На Фигуре 2 проиллюстрировано выравнивание нативного полноразмерного человеческого TIMP-3 и варианта TIMP-3, в которых были осуществлены определенные замещения аминокислот. Сигнальная последовательность представлена и подчеркнута для последовательности нативного полноразмерного TIMP-3 для поддержания закономерности нумерации; другие сигнальные

последовательности могут быть замещены соответственно, как описано в данном документе.

На Фигуре 3 проиллюстрирована двумерная полипептидная карта, в которой аминокислоты упорядочены для определения тех остатков, что включают N-домен TIMP-3 (остатки 23-143) и C-домен (144-211), а также положение цистеина, что формирует дисульфидные связи.

На Фигуре 4 проиллюстрировано выравнивание нативного человеческого N-концевого TIMP-3 и мутированной формы человеческого N-концевого TIMP-3, в котором буква "X" замещена на конкретные аминокислоты в последовательности. Сигнальная последовательность подчеркнута, другие сигнальные последовательности могут быть замещены соответственно, как описано в данном документе. Определенные замены предусмотрены в зрелой форме N-концевого TIMP-3 и обозначены в данном документе как "n # m", где "n" обозначает аминокислоту, найденную в нативном N-концевом домене TIMP-3, "# " обозначает номер аминокислотных остатков и "m" обозначает аминокислоту, которая была замещена ('-' указывает, что аминокислота была удалена). Так, например, "K45I" означает, что лизин (K) при аминокислоте 45 был замещен на изолейцин (I). Удаление M67 обозначается M67-. Замена остатков 71-77 парой остатков глицина обозначено как Y70-GG-H78. Мутированные формы человеческого TIMP-3, приведенные в данном документе в качестве примеров, содержат следующие мутации (отдельно или в комбинации): R43F, K45I, K45T, K53T, E54Y, K65T, M67-, K68T, K68I, Y70-GG-H78, H78W. Специфические комбинации мутаций включают: K45I, K53T, E54Y, K65T, M67-, K68T; K45I, K53T, E54Y, M67-, K68I; K45I, K53T, K65T, M67-, K68T; K45I, K53T, M67-, K68I; K45I, K53T, M67-, K68I, H78W; K45I, K65T, K68I; K45I, K65T, M67-, K68T; K45I, K65T, M67-, K68T, H78W; K45I, M67-, K68I, H78W; K45I, M67-, K68T; K45T, K65T, M67-, K68I; K45T, K65T, M67-, K68T; K53T, E54Y; K53T, H78W; R43F, K45I, K65T, K68I.

На Фигуре 5 проиллюстрировано выравнивание нативного человеческого N-концевого TIMP-3 и мутированной формы человеческого N-концевого TIMP-3, в котором буква "X" замещена

на конкретные аминокислоты в последовательности. Сигнальная последовательность подчеркнута, другие сигнальные последовательности могут быть замещены соответственно, как описано в данном документе. Определенные замены предусмотрено в зрелой форме N-концевого TIMP-3 и обозначены в данном документе как "n#m", где "n" обозначает аминокислоту, найденную в нативном N-концевом домене TIMP-3, "#" обозначает номер аминокислотных остатков и "m" обозначает аминокислоту, которая была замещена ('-' указывает, что аминокислота была удалена). Так, например, "K45E" означает, что лизин (K) при аминокислоте 45, был замещен на глутамин (E). Мутированные формы человеческого TIMP-3, приведенные в данном документе в качестве примеров, содержат следующие мутации (отдельно или в комбинации): T25G; T25H; T25K; T25P; T25R; T25S; T25W; C26A; S27V; S27A; P28A; P28D; P28L; P28S; S29I; H30A; P31A; Q32A; F35A; C36A; N37A; D39A; V41A; I42A; R43A; R43E; R43T; K45E; V46A; G48A; G48S; K49S; K49E; L51E; L51T; K53D; E54S; P56N; L60I; V61Q; T63E; T74E; H78D; H78E; Q80E; G116T; C118A; N119D; C143A; и 144N-. Специфические комбинации мутаций включают: S27V S29I; V46A G48S K49E L51E K53D E54S P56N L60I V61Q G116T N119D; C26A C118A; C36A C143A; K45E K49E; K45E K49S; K45E Q80E; K45E T63E; K45E T63E H78E; K45E T63E H78E Q80E; L51T T74E H78D; R43E T74E H78D Q80E; R43T T74E H78D Q80E; T63E H78D; T63E H78E; T63E H78E Q80E; T63E T74E H78D; T63E T74E H78E; T74E H78D Q80E; T74E H78E Q80E; Y70-GG-78H.

На Фигуре 6 проиллюстрировано выравнивание нативного TIMP-2 и нативного TIMP-3. Идентификация аминокислот в соответствующем остатке обозначена звездочкой под последовательностями.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте осуществления изобретения представлен выделенный мутеин TIMP-3, имеющий зрелый участок, аминокислотная последовательность которого по меньшей мере на 95% идентична зрелому участку TIMP-3, представленному в SEQ ID NO:2, имеющий по меньшей мере одну мутацию, при этом мутация выбрана из группы, состоящей из K45E; K45N; K45S; V47T; K49N;

K49E; K49S; K50N; L51T; L51N; V52T; K53T; P56N; F57N; G58T; T63E; T63N; K65T; K65N; M67T; K68S; T74E; K75N; P77T; H78D; H78E; H78N; Q80E; Q80T; K94N; E96T; E96N; V97N; N98T; K99T; D110N; K112T; Q126N; K133S; R138T; R138N; H140T; T158N; K160T; T166N; M168T; G173T; H181N; A183T; R186N; R186Q, R186E, K188T; K188Q, K188E, P201N; K203T; I205F, I205Y, A208G, A208V и A208Y.

В другом варианте осуществления изобретения представлен выделенный мутеин TIMP-3, имеющий зрелый участок, аминокислотная последовательность которого по меньшей мере на 95% идентична зрелому участку TIMP-3, представленному в SEQ ID NO:2, имеющий мутацию F57N и по меньшей мере одну дополнительную мутацию, причем мутация представляет собой замещение в одном или более остатков К TIMP-3. В дополнительном аспекте изобретения дополнительная мутация вводит N-связанный сайт гликозилирования в аминокислотную последовательность.

Также вариант осуществления изобретения представляет собой выделенный мутеин TIMP-3, имеющий зрелый участок, аминокислотная последовательность которого по меньшей мере на 90% идентична зрелому участку TIMP-3, представленному в SEQ ID NO:2, причем мутеин имеет по меньшей мере одну мутацию, что вводит по меньшей мере один N-связанный сайт гликозилирования в аминокислотную последовательность. В дополнительном варианте осуществления изобретения мутеин TIMP-3 имеет один, два, три, четыре, пять или шесть N-связанных сайтов гликозилирования; в еще одном дополнительном варианте осуществления изобретения количество введенных N-связанных сайтов гликозилирования представляет собой семь, восемь, девять или десять.

В одном варианте осуществления изобретения N-связанный сайт гликозилирования введен в участок аминокислотной последовательности TIMP-3, выбранной из группы, состоящей из: участок, содержащий аминокислоты 48-54; участок, содержащий аминокислоты 93-100; участок, содержащий аминокислоты 121-125; участок, содержащий аминокислоты 143-152; аминокислоты 156-164; участок, содержащий аминокислоты 183-191 и их комбинации. В дополнительном варианте осуществления изобретения мутеин TIMP-3 имеет два, три, четыре или пять N-связанных сайтов

гликозилирования; в дополнительном варианте осуществления изобретения количество введенных N-связанных сайтов гликозилирования представляет собой шесть, семь, восемь, девять или десять.

Дополнительно представлен выделенный мутеин TIMP-3, имеющий зрелый участок, аминокислотная последовательность которого по меньшей мере на 95% идентична зрелому участку TIMP-3, представленному в SEQ ID NO:2, причем мутеин имеет по меньшей мере одну мутацию, выбранную из группы, состоящей из: (a) одной или более мутаций в поверхностном положительно заряженном участке TIMP-3, которые приводит к изменению характеристик заряженного участка TIMP-3, что имитирует заряженную поверхность TIMP-2; (b) одной или более мутаций, что снижают чувствительность к протеолитическому расщеплению; (c) одной или более мутаций, что приводят к снижению взаимодействия мутеина TIMP-3 с фагоцитарным рецептором LRP-1; (d) одной или более мутаций, что приводят к снижению взаимодействия гепарина мутеина TIMP-3 или компонентов внеклеточного матрикса; (e) присоединения одного или более остатков цистеинила к последовательности природного TIMP-3; (f) улучшения фармакокинетических и/или фармакодинамических свойств; и (g) комбинаций мутаций, описанных под (a) - (f). В одном варианте осуществления изобретения мутацию или мутации вводят в участок аминокислотной последовательности TIMP-3, выбранной из группы, состоящей из: участок, содержащий аминокислоты 48-54; участок, содержащий аминокислоты 93-100; участок, содержащий аминокислоты 121-125; участок, содержащий аминокислоты 143-152; аминокислоты 156-164; участок, содержащий аминокислоты 183-191; и их комбинации.

В одном аспекте изобретения представлена выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая мутеин TIMP-3 по любому одному вышеупомянутом мутеине TIMP-3. Другие аспекты изобретения представляют вектор экспрессии, содержащий такую выделенную нуклеиновую кислоту; выделенную клетку-хозяина, трансформированную или трансфицированную вектором экспрессии; и способ получения рекомбинантного мутеина TIMP-3, который

включает культивирование трансформированной или трансфецированной клетки-хозяина в условиях, которые способствуют экспрессии мутеина TIMP-3 и выделению мутеина TIMP-3.

Дополнительно представлена композиция, содержащая мутеин TIMP-3, описанный в данном документе, а также способ лечения состояния, в котором матриксные металлопротеиназы (ММП) и/или другие протеиназы являются ингибируемыми или ингибируются TIMP-3, играя причинную или усугубляющую роль, включающий введение субъекту, страдающему таким заболеванием, количества данной композиции, необходимого для лечения данного состояния.

В одном варианте осуществления изобретения состояние выбирают из группы, состоящей из воспалительных состояний, остеоартрита, ишемии миокарда, реперфузионного повреждения и развития застойной сердечной недостаточности. В одном варианте осуществления изобретения состояние выбирают из группы, содержащей астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и идиопатический фиброз легких (IPF), воспалительное заболевание кишечника (например, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и целиакия), псориаз, миокардит, включая вирусный миокардит, воспаления, связанного с атеросклерозом и артритов, включая ревматоидный артрит и псориатический артрит.

В дополнительном варианте осуществления изобретения состояние выбирают из группы, содержащей дистрофический буллезный эпидермолиз, остеоартрит, синдром Рейтера, псевдоподагру, ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, склеродермию, заболевание периодонта, язву, включающая язву роговицы, эпидермиса или желудка, заживление ран после операций, рестеноз, эмфизему, болезнь Педжета, остеопороз, склеродермию, компрессионную атрофию кости или тканей (при пролежнях), холестеатому, патологическое заживления ран, ревматоидный артрит, ревматоидный полиартрит, начало системного ревматоидного артрита, анкилозирующий спондилит, энтеропатический артрит, реактивный артрит, синдром Рейтера, SEA-синдром (серонегативность, энтезопатия, артропатический



синдром), дерматомиозит, псориатический артрит, склеродермию, системную красную волчанку, васкулиты, миозит, полимиозит, дерматомиозит, остеоартрит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, артериит, ревматическую полимиалгию, саркоидоз, склероз, первичный билиарный склероз, склерозирующий холангит, синдром Шегрена, псориаз, пятнистый псориаз, каплевидный псориаз, псориаз складок, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия, дерматит, атопический дерматит, атеросклероз, волчанку, болезнь Стилла, системную красную волчанку (СКВ), тяжелую псевдопаралитическую миастению, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, целиакию (болезнь глютеновой недостаточности), энтеропатии, связанные с серонегативными артропатиями, микроскопический или коллагеновый колит, эозинофильный гастроэнтерит или резервуарный илеит, возникающий после проктоколэктомии и повздошно-анального анастомоза, панкреатит, инсулинзависимый сахарный диабет, мастит, холецистит, холангит, перихолангит, рассеянный склероз (РС), астму (в том числе экзогенную и эндогенную астму, а также связанные с ними хронические воспалительные заболевания или гиперчувствительность дыхательных путей), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ, например, хронический бронхит, эмфизема), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), респираторный дистресс-синдром, муковисцидоз, легочную гипертензию, легочную вазоконстрикцию, острое повреждение легких, аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперсенситивный пневмонит, эозинофильную пневмонию, бронхит, аллергический бронхит, бронхоэктатическую болезнь, туберкулез, аллергический пневмонит, профессиональную астму, астму, как расстройство, саркоид, реактивную болезнь (или дисфункцию) дыхательных путей, биссиноз, интерстициальную болезнь легких, гиперэозинофильный синдром, ринит, синусит, паразитарные болезни легких, гиперреактивность дыхательных путей, вызванная вирусами (например, респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), вирусом парагриппа (PIV), риновирусами (RV) и аденовирусом), болезнь Гийена-Барре, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона,

синдром Рейно, аутоиммунный гепатит, реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ), церебральную ишемию, черепно-мозговую травму, рассеянный склероз, невралгию, миопатию, повреждение спинного мозга и боковой амиотрофический склероз (БАС).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении представлены композиции, наборы и способы, относящиеся к полипептидам TIMP-3, вариантам, производным и мутеинам. Также представлены нуклеиновые кислоты и их производные и фрагменты, содержащие последовательность нуклеотидов, кодирующие в целом или частично такие полипептиды TIMP-3, варианты, производные или мутеин, например, нуклеиновую кислоту, кодирующую все или часть таких полипептидов TIMP-3, вариантов, производных или мутеинов; плазмиды и векторы, содержащие такие нуклеиновые кислоты, и клетки или клеточные линии, включающие такие нуклеиновые кислоты и/или векторы и плазмиды. Представленные способы включают, например, способы получения, определения и выделения полипептидов TIMP-3, вариантов, производных или мутеинов, что проявляют необходимые свойства.

Существует множество состояний, для которых является целесообразным повышение уровня эндогенного TIMP-3 у млекопитающих или снижение уровня TIMP-3 в определенных тканях. Таким образом, в данном документе представлены способы получения композиций, таких как фармацевтических композиций, содержащих полипептид TIMP-3, вариант, производное или мутеин, и способ введения композиции, содержащей полипептид TIMP-3, вариант, производное или мутеин субъекту, например, субъекту, страдающему состоянием, при котором нарушение регуляции активности матриксной металлопротеиназы приводит к чрезмерному или ненадлежащему remodelированию ткани.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается обычным специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Необходимо отметить, что единственные формы слов включают ссылки на множественные, если только в контексте прямо не

указывается иное. В основном, используемая номенклатура и методики культивирования клеток и тканей, молекулярной биологии, иммунологии, микробиологии, генетики и химии белка и нуклеиновых кислот, и гибридизации, описанные в данном документе, хорошо известны и широко используемые в данной области техники. Если не указано иное, способы и методики по настоящему изобретению, как правило, выполнены в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники и согласно описанию в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в данном описании. См., например, Sambrook *et al.* *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989) и Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1992), и Harlow and Lane *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990), который включен в данный документ посредством ссылки. Ферментативные реакции и методики очистки осуществляют в соответствии с инструкциями производителя согласно общепринятым требованиям или описанию в данном документе. Терминология, использованная в данном документе, и лабораторные методы и методики аналитической химии, химии органического синтеза и медицинской и фармацевтической химии, описанные в данном документе, являются хорошо известными и широко используются в данной области техники. Стандартные методики могут использоваться для химического синтеза, химических анализов, фармацевтического препарата, состава и доставки, и лечения пациентов.

В данном документе считается, что следующие термины несут значения, приписываемые им, если не указано иное.

Термин «выделенный», используемый для определения молекулы (молекула представляет собой, например, полипептид, полинуклеотид или антитело), указывает, что молекула в силу своего происхождения или источника получения (1) не связана с природно-ассоциированными компонентами, которые связаны с ней в природном состоянии, (2) является, по существу, свободной от

других молекул того же вида, (3) экспрессируется клетками различных видов или (4) не встречается в природе без вмешательства человека. Таким образом, химически синтезированная молекула или синтезированная в клеточных системах отличается от клетки, которая является ее природным источником, будет «выделена» из природно-ассоциированных с ней компонентов. Также в процессе выделения молекула практически не содержит природно-ассоциированных компонентов за счет использования методов очистки, хорошо известных в данной области техники. Чистота и гомогенность молекулы может быть проанализирована с помощью ряда способов, хорошо известных в данной области. Например, чистота образца полипептида может быть определена с помощью электрофореза в полиакриламидном геле и окрашивания геля для визуализации полипептида с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. В некоторых случаях более высокая степень разделения может быть обеспечена при использовании ВЭЖХ или других способов очистки, хорошо известных в данной области техники.

Каждый термины "пептид", "полипептид" и "белок" относятся к молекуле, содержащей два или более аминокислотных остатков, соединенных пептидными связями. Данные термины охватывают, например, природные и искусственные белки, фрагменты белков и аналоги полипептидов (например, мутеины, варианты и гибридные белки) белковой последовательности, а также посттрансляционно и ковалентно или нековалентно модифицированные белки. Пептид, полипептид или белок может быть мономерным или полимерным.

Термин "фрагмент полипептида", используемый в данном документе, относится к полипептиду, который содержит аминоконцевую и/или карбоксиконцевую делецию по сравнению с соответствующим полноразмерным белком. Длина фрагментов может быть, например, по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 50, 70, 80, 90, 100, 150 или 200 аминокислот. Длина фрагментов также может быть не более чем 1000, 750, 500, 250, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 14, 13, 12, 11 или 10 аминокислот. Фрагмент может дополнительно содержать по меньшей мере в одном или в обоих концах одну или

более дополнительных аминокислот, например, последовательность аминокислот с другого природного белка (например, домен Fc или лейциновой молнии) или искусственную последовательность аминокислот (например, последовательность искусственного линкера или маркерный белок).

"Вариант" или "мутеин" полипептида (например, вариант или мутеин TIMP-3) включает аминокислотную последовательность, в которой один или более аминокислотных остатков, вставлен, удален из и/или замещен в аминокислотной последовательности относительно другой полипептидной последовательности. Варианты настоящего изобретения включают гибридные белки.

"Консервативное замещение аминокислоты" представляет собой замещение, которое существенно не изменяет структурные характеристики родительской последовательности (например, замена аминокислоты не приводит, как правило, к разрушению спирали, которое происходит в родительской последовательности, или к разрушению других типов вторичной структуры, что свойственно для родительской последовательности, или является необходимым для ее функциональности). Примеры вторичных и третичных структур полипептидов, известных в данной области техники, описаны в *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); и *Thornton et al. Nature* 354:105 (1991), которые включены в данный документ посредством ссылок.

Один из способов определения степени сходства варианта или мутеина с нативным белком представляет собой сравнение процента идентичности между двумя (или более) полипептидными последовательностями или нуклеиновыми кислотами, кодирующими последовательность. "Процент идентичности" двух полинуклеотидов или двух полипептидных последовательностей определяют путем сравнения последовательностей с использованием компьютерной программы GAP (часть GCG Wisconsin Package, v10.3 (Accelrys, San Diego, CA)) с учетом ее параметров по умолчанию.

"Производное" полипептида представляет собой полипептид

(например, полипептид TIMP-3, вариант или мутеин), который был химически модифицирован, например, с помощью конъюгации с другим химическим фрагментом (таким как, например, полиэтиленгликоль или альбумин, например, человеческий сывороточный альбумин), фосфорилирования и/или гликозилирования.

Полинуклеотидные и полипептидные последовательности указаны с использованием стандартных одно- или трехбуквенных аббревиатур. Если не указано иное, каждая полипептидная последовательность имеет концевую аминогруппу слева и концевую карбоксигруппу справа; каждая одноцепочечная последовательность нуклеиновой кислоты и верхняя цепь каждой последовательности двухцепочечной нуклеиновой кислоты имеет 5'-конец слева и 3'-конец справа. Конкретная полипептидная или полинуклеотидная последовательность также может быть описана с объяснением отличия от эталонной последовательности. Например, замещения аминокислот обозначены здесь как "n # m", где "n" обозначает аминокислоту, обнаруженную в нативном полноразмерном полипептиде, "#" обозначает номер аминокислотных остатков и "m" обозначает замещенные аминокислоты.

Термины "полинуклеотид", "олигонуклеотид" и "нуклеиновая кислота" используют взаимозаменяемо и включают молекулы ДНК (например, кДНК или геномную ДНК) молекулы РНК (например, мРНК), аналоги ДНК или РНК, полученные с использованием нуклеотидных аналогов (например, пептидные нуклеиновые кислоты и не встречающиеся в природе нуклеотидные аналоги) и их гибриды. Молекула нуклеиновой кислоты может быть одноцепочечной или двухцепочечной. В одном варианте осуществления изобретения молекулы нуклеиновых кислот по изобретению содержат непрерывную открытую рамку считывания, кодирующую полипептид TIMP-3, фрагмент, вариант, производное или мутеин согласно изобретению.

Два одноцепочечных полинуклеотида являются "комплементарными" друг другу, если их последовательности могут быть выровнены в направлении против параллельной ориентации таким образом, что каждый нуклеотид в первом полинуклеотиде занимает положение напротив своего комплементарного нуклеотида

во втором полинуклеотиде без введения делеций и без непарных нуклеотидов в 5'- или 3'-конце каждой последовательности. Полинуклеотид "комплементарный" другому полинуклеотиду, если оба полинуклеотида могут гибридизоваться друг с другом в умеренно жестких условиях. Таким образом, полинуклеотид может быть комплементарным другому полинуклеотиду, не являясь его компонентом.

"Вектор" представляет собой нуклеиновую кислоту, которая может быть использована для введения другой нуклеиновой кислоты, связанной с ней, в клетку. Одним типом вектора является "плазмида", которая относится к линейной или кольцевой двухцепочечной молекуле ДНК, в которую могут быть лигированы дополнительные сегменты нуклеиновой кислоты. Другим типом вектора является вирусный вектор (например, дефектные по репликации ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы), в котором дополнительные сегменты ДНК могут быть введены в геном вируса. Некоторые векторы способны к автономной репликации в клетке-хозяине, в которую они введены (например, бактериальные векторы, включающие бактериальный источник репликации и эпизомные векторы млекопитающих). Другие векторы (например, неэписомные векторы млекопитающих) интегрируются в геном клетки-хозяина при введении в клетку-хозяина, и тем самым реплицируются вместе с геномом хозяина. "Вектор экспрессии" является типом вектора, который может направлять экспрессию выбранного полинуклеотида.

Нуклеотидная последовательность является "функционально связанной" с регуляторной последовательностью, если регуляторная последовательность влияет на экспрессию (например, уровень, время, или локализацию экспрессии) нуклеотидной последовательности. "Регуляторная последовательность" представляет собой нуклеиновую кислоту, которая влияет на экспрессию (например, уровень, время или локализацию) нуклеиновой кислоты, с которой она функционально связана. Регуляторная последовательность может, например, влиять непосредственно на регулируемую нуклеиновую кислоту или под действием одного или более других молекул (например,

полипептидов, которые связываются с регуляторной последовательностью и/или нуклеиновой кислотой). Примеры регуляторных последовательностей включают промоторы, энхансеры и другие элементы регуляции экспрессии (например, сигналы полиаденилирования). Другие примеры регуляторных последовательностей описаны, например, Goeddel, 1990, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA и Baron et al., 1995, Nucleic Acids Res. 23:3605-06.

Природные внеклеточные белки, как правило, включают "сигнальную последовательность", которая направляет белок в клеточный путь для секреции белка и который не присутствует в зрелом белке. Сигнальная последовательность может также называться "сигнальный пептид" или "лидерный пептид" и ферментативно отщепляться от внеклеточного белка. Белок, полученный подобным образом (т.е. после удаления сигнальной последовательности), часто называется "зрелым" белком. Полинуклеотид, кодирующий белок или полипептид согласно изобретению, может кодировать природную сигнальную последовательность или гомологическую сигнальную последовательность, многие из которых известны в данной области техники.

Как понятно специалисту в данной области техники, рекомбинантные белки или полипептиды в соответствии с настоящими вариантами осуществления изобретения могут быть экспрессированы в клеточные линии, в том числе клеточные линии млекопитающих. Последовательности, кодирующие специфические белки, могут быть использованы для трансформации подходящей клетки-хозяина млекопитающего. Трансформация может проводиться любым известным способом для введения полинуклеотидов в клетку-хозяина, в том числе, например, упаковкой полинуклеотида в вирус (или в вирусный вектор) и трансдукцию клетки-хозяина вирусом (или вектором) или методиками, известными в данной области техники, как представлено в качестве примера в патенте США № 4399216, 4912040, 4740461 и 4959455 (данные патенты включены в данный документ в качестве ссылки). Применяемая



методика трансформации зависит от хозяина для трансформации. Способы введения гетерологичных полинуклеотидов в клетки млекопитающих хорошо известны в данной области и включают декстран-опосредованную трансфекцию, осаждение фосфатом кальция, полибрен-опосредованную трансфекцию, слияние протопластов, электропорацию, инкапсуляцию полинуклеотида(ов) в липосомы и прямую микроинъекцию ДНК в ядро.

"Клетка-хозяин" представляет собой клетку, которая может быть использована для экспрессии нуклеиновой кислоты, например, нуклеиновой кислоты по изобретению. Клетка-хозяин может являться прокариотом, например, *E. coli*, или эукариотом, например, одноклеточным эукариотом (например, дрожжи или другие грибы), растительной клеткой (например, растительная клетка табака или томата), клеткой животных (например, человеческая клетка, клетка обезьяны, клетка хомяка, клетка крысы, клетка мыши или клетка насекомого) или гибридомой. Примеры клеток-хозяев включают клеточную линию COS-7 почек обезьян (ATCC CRL 1651) (см. Gluzman *et al.*, 1981, *Cell* 23:175), L-клетки, клетки C127, клетки 3T3 (ATCC CCL 163), клетки яичников китайского хомячка (CHO) или их производные, такие как Vегgie CHO и родственные клеточные линии, которые растут в среде без сыворотки (см. Rasmussen *et al.*, 1998, *Cytotechnology* 28:31) или CHO штамма DX-B11, который является дефектным по DHFR (см. Urlaub *et al.*, 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20), клетки HeLa, клеточные линии ВНК (ATCC CRL 10), линии клеток CV1/EBNA получены из клеточной линии почек CV1 (ATCC CCL 70) африканских зеленых обезьян (см. McMahan *et al.*, 1991, *EMBO J.* 10:2821), эмбриональных клеток почек человека, таких как 293, 293 EBNA или MSR 293, эпидермальных клеток человека A431, клеток человека Colo205, других трансформированных клеточных линий приматов, нормальных диплоидных клеток, клеточных штаммов, полученных из культуры первичной ткани *in vitro*, первичных эксплантов, клеток HL-60, U937, HaK или Jurkat.

Как правило, клетка-хозяин представляет собой культивируемую клетку, которую могут трансформировать или трансфицировать нуклеиновой кислотой, кодирующей полипептид,

которая затем может экспрессироваться в клетке-хозяине. При "временной трансфекции" нуклеиновая кислота вводится в клетку-хозяина по одному из нескольких способов, известных в данной области техники, и рекомбинантный белок экспрессируется до конечного периода времени, обычно до около четырех дней, прежде, чем нуклеиновая кислота удаляется или разрушается, например, когда клетка-хозяин подвергается митозу. Если "стабильная трансфекция" является желательной, кодирующая полипептид нуклеиновая кислота может быть введена в клетку-хозяина вместе с нуклеиновой кислотой, кодирующей селективный маркер. Использование селективного маркера позволяет специалисту в данной области техники идентифицировать трансфицированные клетки-хозяева, в которых полипептид-кодирующая нуклеиновая кислота интегрирована в геном клетки-хозяина таким образом, что полипептид-кодирующая нуклеиновая кислота поддерживается путем митоза и может экспрессироваться в клетках потомства.

Понятие "рекомбинантная клетка-хозяин" может быть использовано для обозначения клетки-хозяина, трансформированной или трансфицированной нуклеиновой кислотой, которая должна экспрессироваться. Клетка-хозяин также может представлять собой клетку, что включает нуклеиновую кислоту, но не экспрессирует ее на необходимом уровне, если регуляторная последовательность не будет введена в клетку-хозяина таким образом, что она становится функционально связанной с нуклеиновой кислотой. Установлено, что термин клетка-хозяин относится не только к определенной клетке, но и к потомству или возможному потомству такой клетки. Поскольку в последующих поколениях могут происходить некоторые модификации вследствие, например, мутации или влияния окружающей среды, такое потомство может не быть идентичным родительской клетке, но по-прежнему включается в объем термина, который используется в данном документе.

"ДНК ТИМР-3 ", "ТИМР-3-кодирующая ДНК" и сходные термины, используемые в данном документе, указывают на выбранную ТИМР-3-кодирующую нуклеиновую кислоту, в которой ТИМР-3, который экспрессируется из нее, может быть как нативным ТИМР-3, так и

вариантом TIMP-3 или мутеином, как описано в данном документе. Кроме того, "TIMP-3", "белок TIMP-3" и "полипептид TIMP-3" используются для обозначения как нативного белка TIMP-3, так и белка TIMP-3, содержащего одну или более мутаций (т.е. полипептид TIMP-3, вариант, производное или мутеин). Определенный мутеин TIMP-3 может быть определен с помощью мутации или мутаций, например, "K45N TIMP-3" или "K45N полипептид TIMP-3" обозначает полипептид, в котором лизин (K) у аминокислоты 45 нативного TIMP-3 был замещен на аспарагин (N).

Термин "нативный TIMP-3", используемый в данном документе, относится к TIMP-3 дикого типа. TIMP-3 экспрессируется в различных клетках и тканях млекопитающих и присутствует во внеклеточном матриксе; TIMP-3, что экспрессируется таким образом, упоминается в данном документе как "эндогенный" TIMP-3. Аминокислотная последовательность TIMP-3 и последовательность нуклеиновой кислоты ДНК, кодирующая TIMP-3, описаны в патенте США 6562596, выданном 13 мая 2003 г., раскрытие которого включено в данное описание путем ссылок. Система нумерации аминокислот, используемая в патенте США 6562596, обозначает аминокислоты в сигнальном (или лидерном) пептиде отрицательными числами, а также указывает на зрелый белок (т.е. белок, из которого был удален сигнальный или лидирующий пептид) как аминокислоты 1-188. Системы нумерации, используемые в данном документе, относятся к первой аминокислоте нативного лидерного пептида TIMP-3, обозначенной # 1; таким образом, полноразмерный TIMP-3 содержит аминокислоты 1-211, а зрелая форма представляет собой аминокислоты 24-211. Рядовым специалистам в данной области техники понятно различие в нумерации аминокислот, которые могут возникнуть при использовании этих различных систем нумерации, и, таким образом, могут легко применять систему нумерации, используемую в данном документе, например, полипептид TIMP-3, в котором первая аминокислота зрелой формы упоминается как #1. Таким образом, например, обозначенный в данном документе K45N будет обозначен как K22N при использовании системы нумерации патента США 6562596.

TIMP-3 состоит из двух доменов, N-концевого домена, содержащего аминокислоты TIMP-3 от 24 по 143 (т.е. около двух третей молекулы), и C-концевого домена, который содержит аминокислоты от 144 до 211. На Фигуре 3 проиллюстрирован двухмерный полипептидный анализ TIMP-3, указывающий на сложную природу дисульфидных связей, способствующих формированию вторичной и третичной структуры TIMP-3. Установлено, что N-концевой домен TIMP-3, часто называемый "N-TIMP-3," обладает по меньшей мере некоторыми биологическими свойствами TIMP-3; соответственно, варианты TIMP-3, производные и мутеины, описанные в данном документе, включают варианты, производные и мутеины фрагмента TIMP-3, содержащие N-концевой домен.

Применение нативного белка TIMP-3 в качестве терапевтической молекулы усложняется в связи с некоторыми факторами. Например, при использовании стандартных методик экспрессии у млекопитающих титры экспрессии белка TIMP-3 являются достаточно низкими для получения достаточного количества TIMP-3 в количестве, необходимом для терапевтического белка. Кроме того, связывание TIMP-3 с внеклеточным матриксом предопределяет необходимость внесения гепарина (или аналогичного вещества, снижающего связывание TIMP-3 с внеклеточным матриксом) в среду для культивирования клеток и связывание с фагоцитарным белком липопротейна низкой плотности рецептор-опосредованного белка 1 (LRP1) снижает стимуляцию секреции рекомбинантного TIMP-3 в среду на уровне, необходимом для разработки масштабного технологического процесса. Микробный синтез полноразмерного TIMP-3 в клетках прокариот усложнялся в связи с ненадлежащим фолдингом белка.

Таким образом, для решения одной или более из этих проблем варианты были модифицированы TIMP-3 или мутеины по данному изобретению. Полипептиды по данному изобретению содержат полипептиды, которые были модифицированы любым способом и по любой причине, например, для: (1) снижения чувствительности к протеолизу, (2) снижения чувствительности к окислению, (3) снижения потребности в агентах, ингибирующих связывание TIMP-3 с внеклеточным матриксом в клеточной культуре, (4) изменения

аффинности связывания других фрагментов, например, фагоцитарных рецепторов, таких как LRP-1, (5) придания или модификации других физико-химических или функциональных свойств, в том числе фармакокинетических и/или фармакодинамических, (6) облегчения экспрессии и/или очистки рекомбинантного белка. Аналоги включают мутеины полипептида. Например, замещение одной или более аминокислот (например, замещение консервативных аминокислот) могут быть проведены в нативной последовательности (например, в части полипептида вне домена(ов), образующего(щих) межмолекулярные контакты). Консенсусные последовательности могут быть использованы для выбора аминокислотных остатков для замещения; специалисты в данной области техники признают, что дополнительные аминокислотные остатки могут быть также замещены.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен мутеин TIMP-3 или вариант, который будет проявлять уровни экспрессии мутеина или варианта выше по сравнению с нативным TIMP-3; в другом аспекте настоящего изобретения повышенная экспрессия происходит в системе экспрессии клеток млекопитающих. Уровни экспрессии могут быть определены любым подходящим способом, который позволит количественно или полуколичественно определить количество рекомбинантного TIMP-3 (нативный, вариант или мутеин) в клеточной культуральной надосадочной жидкости, т.е. кондиционированной среде (СМ). В одном варианте осуществления изобретения образцы или СМ оценивают с помощью вестерн-блоттинга; в другом варианте осуществления изобретения образцы или СМ оценивают с использованием стандартного метода анализа человеческого TIMP-3 ELISA.

В одном варианте осуществления изобретения увеличение экспрессии наблюдается в системе временной экспрессии; в другом варианте осуществления изобретения увеличение экспрессии наблюдается в стабильной системе трансфекции. Один вариант осуществления изобретения предусматривает мутеин TIMP-3 или вариант, для которого увеличение экспрессии наблюдается в два раза (2x) выше по сравнению с нативным TIMP-3; другой вариант осуществления изобретения предусматривает мутеин TIMP-3 или

вариант, для которого увеличение экспрессии наблюдается в пять раз (5x) выше по сравнению с нативным TIMP-3. Дополнительные варианты осуществления изобретения включают мутеины TIMP-3 или варианты, для которых увеличение экспрессии наблюдается в три раза (3x), в четыре раза (4x) или шесть раз (6x). В одном варианте осуществления изобретения экспрессия мутеина TIMP-3 или варианта в десять раз (10x) больше по сравнению с нативным TIMP-3; в другом варианте осуществления изобретения наблюдаемая экспрессия выше, чем в 10 раз, например, в 20 раз (20x) или выше, по сравнению с нативным TIMP-3.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены мутеины TIMP-3 (или варианты), для которых введения гепарина в среду для культивирования клеток может быть сниженным (или другого агента, ингибирующего связывание TIMP-3 с внеклеточным матриксом). Уменьшение количества гепарина (или другого агента) может быть описано полуколичественным образом, т.е. уменьшение может быть частичным, умеренным, существенным или полным. В другом варианте осуществления изобретения уменьшение выражено в процентах, например, количество гепарина (или подобного агента) может быть уменьшено на 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более (например, на 60%, 70%, 80%, 90% или 100%).

В одном варианте осуществления изобретения предусмотрены варианты TIMP-3 или мутеины, содержащие вставленные сайты гликозилирования. Как известно в данной области техники, характер гликозилирования может зависеть как от последовательности белка (например, наличия или отсутствия определенных остатков гликозилирования аминокислот, рассматриваемых ниже) или клетки-хозяина, или организма, в котором вырабатывается белок. Конкретные системы экспрессии рассматриваются ниже. Наличие, отсутствие или степень гликозилирования может быть определена любым способом, известным специалистам в данной области техники, включая полуколичественное определение сдвига молекулярной массы (MW) при измерении с помощью вестерн-блоттинга или окрашивания кумасси гелей SDS-PAGE, в то время как количественные показатели могут включать использование методов масс-

спектрофотометрии и измерение сдвига MW соответственно с введением аспарагин-сшитого гликозилирования, или путем измерения сдвига слоя за счет удаления аспарагин-сшитого гликозилирования ферментом, таким как пептид-N-гликозидаза F (PNGase-F; SigmaAldrich, St. Louis, MO).

Гликозилирование полипептидов обычно является либо N-связанным или O-связанным. N-связанное относится к присоединению углеводного остатка к боковой цепи остатка аспарагина. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин (NXS) и аспарагин-X-треонин (NXT), где X обозначает любую аминокислоту, кроме пролина, являются последовательностями распознавания для ферментативного присоединения углеводного остатка к боковой цепи аспарагина. Таким образом, присутствие любой из этих трипептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования. O-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксикамину, наиболее часто серина или треонина, в то время как также могут быть использованы 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

В целях удобства добавление сайтов гликозилирования в антиген-связывающий белок осуществляется путем изменения аминокислотной последовательности таким образом, чтобы она содержала одну или более из описанных выше трипептидных последовательностей (для N-связанных сайтов гликозилирования). Изменение также может быть проведено путем добавления или замещения одного или более остатков серина или треонина в исходной последовательности (для O-связанных сайтов гликозилирования). Для простоты белковую последовательность аминокислот предпочтительно изменяют на уровне ДНК, в частности, путем мутации ДНК, кодирующей целевой полипептид в предварительно выбранных основаниях таким образом, что образованные кодоны преобразуются в необходимые аминокислоты.

Соответственно, N-связанные сайты гликозилирования могут быть добавлены путем изменения кодона одной аминокислоты. Например, кодоны, кодирующие N-X-z (где z представляет собой

любую аминокислоту) могут быть изменены, чтобы кодировать N-X-T (или N-X-S), или кодоны, кодирующие у-X-T/S могут быть изменены для кодирования N-X-T/S. Кроме того, кодоны, кодирующие две аминокислоты, могут быть одновременно изменены для введения N-связанного сайта гликозилирования (например, кодоны для у-X-z могут быть изменены для кодирования N-X-T/S). Таким образом, могут быть вставлены от одного до десяти N-связанных сайтов гликозилирования.

В дополнение к вставке N-связанных сайтов гликозилирования в TIMP-3 любые сайты гликозилирования, которые присутствуют в нативном TIMP-3, могут быть модифицированы, например, с целью стабилизации структуры молекулы. Так, например, А в остатке 208 может быть замещен другим остатком, таким как Y, V или G. Дополнительные модификации сайта 'N-X-T' остатками 206-208 включают замещение F на I в остатке 205 или Y на I в остатке 205 в сочетании с одним из указанных выше замещений в остатке 208.

В другом варианте осуществления изобретения участки, чувствительные или восприимчивые к протеолитическому расщеплению, определяли и подвергали мутации. В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены мутеины TIMP-3 или варианты, которые проявляют сниженное взаимодействие с фагоцитарным рецептором LRP-1. В одном варианте осуществления такие мутеины получены путем выявления и мутации остатков лизина, которые, как предполагается, играют важную роль во взаимодействии TIMP-3 и LRP-1.

Кроме того, следует отметить, что мутеин TIMP-3 или вариант может проявлять более одного из этих свойств (например, вставленный сайт гликозилирования может снизить необходимость внесения гепарина в клеточную культуральную среду, снизить взаимодействие с LRP-1 и повысить устойчивость к протеолизу). Дополнительные варианты осуществления изобретения включают мутеины TIMP-3 или варианты, имеющие более одной мутации, например, в том случае, если сочетание мутаций приводит к более чем одному из выше указанных свойств или воздействий.

Необходимые мутеины TIMP-3 могут быть определены



несколькими способами. В первом способе в анализе силикомарганца используется для упрощения ребалансирования заряда между TIMP-3 и соответствующим ингибитором металлопротеиназы, TIMP-2 (обнаружено, что последний обладает хорошим профилем экспрессии млекопитающих). В одном варианте осуществления настоящего изобретения поверхностно положительно заряженные участки TIMP-3 перераспределены к мимической заряженной поверхности TIMP-2. В другом варианте осуществления изобретения разница заряда между TIMP-2 и TIMP-3 скрывается за счет введения сайтов гликозирования. Введение гликозирования может применяться для улучшения экспрессии (см., например, *Enhancing the Secretion of Recombinant Proteins by Engineering N-Glycosylation Sites*. Liu Y. et al, *Amer Inst Chem Eng* 2009, pg. 1468).

Таким образом, в другом варианте осуществления изобретения подгруппу гидрофильных сайтов, разработанных с помощью вычислительного анализа, проверяются на схожесть N-гликозилирования. Для способов, включающих введение сайтов N-гликозилирования, применяется инструмент для определения сайтов гликозилирования, и инструмент прогнозирования N-гликозилирования является полезным в выборе локализации мутации для проведения N-связанного гликозилирования, например, за счет определения остатков, мутировавших для формирования канонических сайтов N-x-T-гликозилирования (в которых N представляет собой аспарагин, x представляет собой аминокислоту и T представляет собой треонин). В дополнительных вариантах осуществления изобретения способы анализа структуры применяются для определения всех гидрофильных аминокислот (включая аминокислоты, экспозиция боковой цепи которых  $>20\text{\AA}^2$ ). Дополнительные варианты осуществления изобретения включают мутацию LRP1-опосредованных лизинов в TIMP-3, основанную на кристаллической структуре LRP1/RAP (рецептор-ассоциированный белок) при взаимодействии лизинов RAP с TIMP-3.

В данном документе рассмотрены дополнительные комбинации. Например, мутация F57N может быть получена в сочетании с мутацией в остатке лизина, причем остаток лизина представляет

собой любой лизин в TIMP-3. В одном варианте осуществления изобретения один лизин мутантный; в другом варианте осуществления изобретения два, три, четыре или пять остатков лизина являются мутантными. В некоторых вариантах осуществления изобретения остатки лизина в аминокислоте 45 и/или 133 могут быть мутантными. В другом примере в результате мутации F57N вводится единичный N-связанный сайт гликозилирования; эта мутация может быть получена с помощью дополнительных мутаций для введения дополнительных сайтов гликозилирования или с помощью других мутаций, предназначенных для влияния на одно или более из вышеупомянутых свойств TIMP-3. Настоящее изобретение предусматривает мутеины TIMP-3 или варианты, содержащие один введенный N-связанный сайт гликозилирования, содержащие два, три или четыре N-связанных сайта гликозилирования и содержащие пять или более N-связанных сайтов гликозилирования.

Конкретные мутации проиллюстрированы на Фигурах 1 и 2. На Фигуре 1 проиллюстрировано выравнивание нативного полноразмерного человеческого TIMP-3 и мутированной формы полноразмерного человеческого TIMP-3, в которой буква "X" была замещена конкретными аминокислотами в последовательности. Сигнальная последовательность подчеркнута; другие сигнальные последовательности могут быть замещены таким образом, как описано в данном документе. Определенные замещения предусмотрены в зрелой форме TIMP-3 и обозначены здесь как "n # m", где "n" обозначает аминокислоту, что содержится в нативном полноразмерном TIMP-3, "#" обозначает номер аминокислотного остатка, а "m" обозначает аминокислоту, которая была замещена. Так, например, "K45N" означает, что лизин (K) у аминокислоты 45 был заменен на аспарагин (N). Мутированные формы человеческого TIMP-3, описанные в данном документе в качестве примеров, содержат следующие мутации (отдельно или в комбинации): K45N; K45S; V47T; K50N; V52T; P56N; F57N; G58T; T63E; T63N; K65T; T74E; H78E; H78E; H78N; Q80T; K94N; E96T; D110N; K112T; Q126N; R138T и G173T. Комбинации этих мутаций также рассматриваются и могут включать от двух до десяти (т.е. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) из выше указанных замещений.

Специфические комбинации мутаций включают K45E, K49S; K45E, K49E; K45E, T63E; K45E, Q80E; K45E, T63E, H78E; T63E, H78E, Q80E; K45E, T63E, H78E, Q80E; L51T, T74E, H78D; T74E, H78E, Q80E; T74E, H78D, Q80E; K45N, V47T; K49N, L51T; K75N, P77T; K45E, K49N, L51T, T63E; E96N, N98T; V97N, K99T; R138N, H140T; T158N, K160T; T166N, M168T; H181N, A183T; R186N, K188T; P201N, K203T; A208Y; A208V; T63E, T74E, H78E; T63E, T74E, H78D; K65N, M67T; K45N, V47T, T63E, T74E, H78E; K49N, L51T, T63E, T74E, H78E; K49N, L51T, T74E, H78E; K49N, L51T; K50N, V52T; L51N, K53T; T63N, K65T; H78N, Q80T; K94N, E96T; D110N, K112T; Q126N; R138T; G173T; F57N; P56N, G58T; P56N, G58T; T63N, K65T ; K45S, F57N; K49S, F57N; K68S, F57N; K133S, F57N; K45S, K133S, F57N; и K49S, K68S, F57N.

Дополнительные комбинации включают K45S, F57N, D110N, K112T; K45S, F57N, H78N, Q80T, D110N, K112T; K45S, F57N, H78N, Q80T, D110N, K112T, Q126N; K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, Q126N; K45S, F57N, H78N, Q80T, Q126N, G173T; K45S, F57N, T63N, K65T; K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T; K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, G173T; K45S, F57N, T63N, K65T, R138T, G173T; K45N, V47T, F57N, T63N, K65T, R138T, G173T; K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, R138T; K45N, V47T, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, R138T ; K45S, F57N, Q126N, R138T, G173T; P56N, G58T, T63N, K65T, K94N, E96T, Q126N, G173T; P56N, G58T, T63N, K65T, D110N, K112T, Q126N, G173T; и K45S, F57N, Q126N, R138T, G173T.

Дополнительные мутации включают K49S, K50N/V52T, K53E, V97N/K99T, R186N/K188T; K50N/V52T, V97N/K99T, R186N/K188T; K49E, K53E, K188Q; K50N/V52T, R186N/K188T; K50N/V52T, F57N, R186N/K188T; K45S, K50N/V52T, F57N, R186N/K188T; K50N/V52T, F57N, T63N/K65T, R186N/K188T; K45S, K50N/V52T, F57N, R186N/K188T; K45S, K49S, K50N/V52T, F57N, R186N/K188T; K49S, K50N/V52T, F57N, V97N/K99T, R186N/K188T; и K45S, K50N/V52T, F57N, V97N/K99T, R186N/K188T.

На Фигуре 2 проиллюстрировано выравнивание нативного полноразмерного человеческого TIMP-3 и вариант TIMP-3, в котором было произведено замещение определенных аминокислот с целью получения последовательности, более сходной с

последовательностью TIMP-2. Сигнальная последовательность нативной полноразмерной последовательности TIMP-3 представлена и подчеркнута для обеспечения согласованности нумерации; другие сигнальные последовательности могут быть замещены таким образом, как описано в данном документе. В последовательности варианта TIMP-3 "X" был замещен на конкретные аминокислоты для обозначения остатков в зрелой форме TIMP-3, в котором предусмотрены замещения; данные замещения включают H, K, P, R, S или W в остатке 25; A в остатке 27; D, L или S в остатке 28; N в остатке 32; T в остатке 39; T, F, A или N в остатке 43; I или T в остатке 45; D в остатке 46; S в остатке 48; S в остатке 49; T в остатке 51; N в остатке 63; N в остатке 67; I в остатке 68; D или W в остатке 78; T в остатке 96; N в остатке 202 и S в остатке 207. Замещения могут быть проведены индивидуально или в комбинации. Таким образом, используя форматирование, описанное на Фигуре 1, один вариант, приведен в качестве примера на Фигуре 2, представляет собой A27T, I68K. Также предполагаются дополнительные комбинации, которые могут включать от двух до десяти вышеуказанных замен. Кроме того, замещения, описанные на Фигуре 2, могут быть объединены с замещениями, описанными на Фигуре 1, например, A27T, P56N, G58T.

В Lee et al. (J. Biol. Chem. 282:6887; 2007) раскрыто исследование, предусматривающее определение мотивов связывания внеклеточного матрикса TIMP-3. Когда они не смогли определить известные последовательности связывания гепарина в TIMP-3, они определили одиннадцать остатков лизина и аргинина, расположение которых дало возможность предположить, что боковые цепи этих основных аминокислот будут сосредоточены на поверхности TIMP-3 в значительной высокой плотности. Данные остатки представляли собой K26, K27, K30, K71, K76, R100, K123, K125, K137, R163, K165 (используя систему нумерации, используемую в данном документе, нумерация данных остатков K49, K50, K53, K94, K99, R123, K146, K148, K160, R186, K188). Таким образом, дополнительные мутеины TIMP-3, приведенные ниже. Предполагается, что эти мутеины обладают частичной или полной гепариновой независимостью. В дополнение к модификации

поверхностно-направленных основных аминокислотных боковых цепей. Некоторые из данных мутаций вводят N-связанный сайт гликозилирования в мутеин TIMP-3 (например, K94N/E96T).

Мутеины, полученные для снижения гепариновой зависимости, представляют собой K49E, K50E, K53E, K99E, R186Q, K188Q; K49E, K50E, K53E, F57N, K99E, R186Q, K188Q; K45S, K50E, K53E, F57N, K99E, R186Q, K188Q; K49S, K50N/V52T, K99E, K188Q; K50N/V52T, K99E, K188Q; K50N/V52T, K94N/E96T, K188Q; K50N/V52T, K94N/E96T, G173T; K50N/V52T, R186N/K188T; K50N/V52T, K94N/E96T, R186N, K188T; K50N/V52T, F57N, K94N/E96T, R186N/K188T; K45S, K50N/V52T, F57N, K94N/E96T, R186N/K188T; K50N/V52T, T63N/K65T, K94N/E96T, R186N/K188T; K45S, K50N/V52T, T63N/K65T, K94N/E96T, R186N/K188T. В соответствии с настоящим изобретением, некоторые из таких мутеинов могут проявлять различные необходимые свойства. Например, некоторые из мутеинов содержат вставленные N-связанные сайты гликозилирования; другие мутеины содержат мутации, которые повышают экспрессию в системе клеток млекопитающих.

Варианты TIMP-3, мутеины или производные будут иметь аминокислотную последовательность, которая подобна нативной последовательности TIMP-3. В одном варианте осуществления изобретения вариант, мутеин или производное TIMP-3 будет по меньшей мере на 85% идентичен нативному TIMP-3; в другом варианте осуществления изобретения вариант, мутеин или производное TIMP-3 будет по меньшей мере на 90% идентичен нативному TIMP-3; в другом варианте осуществления изобретения вариант, мутеин или производное TIMP-3 будет по меньшей мере на 95% идентичен нативному TIMP-3. В других вариантах осуществления изобретения вариант, мутеин или производное TIMP-3 по меньшей мере на 96% идентичны, на 97% идентичны, на 98% идентичны или на 99% идентичны нативному TIMP-3. Процент идентичности, используемый в данном документе, относится к сравнению зрелого полноразмерного варианта, мутеина или производного со зрелым полноразмерным нативным TIMP-3, т.е. с TIMP-3, в котором отсутствует сигнальный пептид (аминокислоты TIMP-3 от 24 до 211). Специалистам в данной области техники

понятно, что подобное сравнение может быть проведено между вариантом, мутеином или производным N-концевого домена TIMP-3 и N-концевого домена нативного TIMP-3.

Сходство также может быть выражено количеством аминокислот, которое отличаются в мутеине или варианте и в нативном TIMP-3. Например, вариант TIMP-3 или мутеин может отличаться от нативного TIMP-3 на одну аминокислоту, две аминокислоты, три аминокислоты, четыре аминокислоты, пять аминокислот, шесть аминокислот, семь аминокислот, восемь аминокислот, девять аминокислот или десять аминокислот. Вариант или мутеин, который отличается от нативного TIMP-3 на десять аминокислот, будет на около 95% идентичен нативному TIMP-3. В других вариантах осуществления изобретения вариант TIMP-3 или мутеин отличается от нативного зрелого TIMP-3 на 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот.

Дополнительные изменения могут быть получены в нуклеиновой кислоте, кодирующей TIMP-3 полипептид (как нативный, мутеин, вариант, так и производное), для усиления экспрессии. Например, сигнальный пептид нативного TIMP-3 может быть замещен другим сигнальным пептидом.

Другие производные полипептидов TIMP-3 в пределах объема настоящего изобретения включают ковалентные или агрегированные конъюгаты полипептидов TIMP-3 или их фрагментов с другими белками или полипептидами, например, путем экспрессии рекомбинантных гибридных белков, содержащих гетерологичные полипептиды, сшитые с N-концом или C-концом полипептидов TIMP-3. Например, конъюгированный пептид может представлять собой гетерологичный сигнальный (или лидерный) пептид, например, лидерная последовательность альфа-фактора дрожжей, или пептид, такой как эпитопная метка. Специалистам в данной области техники понятно, что гетерологичный сигнальный пептид может отличаться по длине от сигнального пептида нативного TIMP-3, но может правильно определить положение мутеинов по отношению к аминокислотной последовательности зрелого TIMP-3 за счет выравнивания N-концевых остатков цистеина полипептидов TIMP-3, полученных с использованием гетерологичных сигнальных пептидов.

Полипептид TIMP-3, содержащий гибридные белки, может содержать пептиды, введенные для упрощения очистки или определения полипептида TIMP-3 (например, поли-His). Другой маркерный пептид представляет собой пептид FLAG®, описан в *Horre et al., Bio/Technology* 6:1204, 1988 и патенте США 5011912. Пептид FLAG® является высокоантигенным и способствует обратимому связыванию эпитопа со специфическим моноклональным антителом (mAb), способствуя быстрому анализу и упрощенной очистке экспрессированного рекомбинантного белка. Реагенты, применяемые для получения гибридных белков, в которых пептид FLAG® слит с данным полипептидом, являются коммерчески доступными (Sigma, St. Louis, MO).

Ковалентные модификации также рассматриваются как производные полипептидов TIMP-3 и включены в объем настоящего изобретения, и, как правило, но не всегда, получают посттрансляционно. Например, несколько типов ковалентных модификаций связывания антигена белок вводят в молекулу в результате взаимодействия конкретных аминокислотных остатков антигенсвязывающего белка с органическим дериватирующим агентом, который способен реагировать с выбранными боковыми цепями или N- или C-концевыми остатками.

Как правило, остатки цистеинила вступают в реакцию с альфа-галоацетатами (и соответствующими аминами), такими как хлоруксусная кислота или хлорацетамид, что сопровождается образованием производных карбоксиметила или карбоксиамидометила. Остатки цистеинила также модифицируются путем реакции с бромтрифторацетоном, альфа-бром-бета-(5-имидозоил) пропионовой кислотой, фосфатом хлорацетила, N-алкилмалеимидами, 3-нитро-2-пиридилдисульфидом, метил-2-пиридилдисульфидом, п-хлорртутным бензоатом, 2-хлорртутным-4-нитрофенол или хлор-7-нитробензо-2-окса-1,3-диазолом. Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения цистеиниловый остаток вводят в нативную последовательность TIMP-3, например, путем изменения выбранного(ных) кодона(ов) для кодирования Cys. Показано, что такое Cys замещение может быть получено в участках TIMP-3, которые являются важными для экспрессии,

фолдинга или других свойств, описанных в настоящем документе.

Количество углеводных остатков белков по настоящему изобретению может быть увеличено путем ферментативного или химического связывания гликозидов с белком. Данные методики являются преимущественными в связи с тем, что они не предусматривают синтеза белка в клетке-хозяине, обладающей способностью гликозилирования относительно N- и O-гликозилирования. В зависимости от способа связывания, сахар (сахара) может быть прикреплен к (a) аргинину и гистидину, (b) свободным карбоксильным группам, (c) свободным сульфгидрильным группам, в частности, цистеину, (d) свободным гидроксильным группам, в частности, серина, треонина или гидроксипролина, (e) ароматическим остаткам, в частности, фенилаланина, тирозина или триптофана, или (f) амидной группе глутамина. Данные способы описаны в WO 87/05330, опубликованной 11 сентября 1987 года, и в Aplin and Wriston, 1981, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, pp. 259-306.

Удаление углеводных остатков, присутствующих в исходном рекомбинантном белке, может быть осуществлено химическим или ферментативным путем. Химическое дегликозилирование предусматривает воздействие на белок состава трифторметансульфо кислоты или эквивалентного соединения. Такая обработка приводит к расщеплению большинства или всех сахаров, за исключением связывающего сахара (N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина), оставляя полипептид нетронутыми. Химическое дегликозилирование описывано в Hakimuddin *et al.*, 1987, *Arch. Biochem. Biophys.* 259:52 и Edge *et al.*, 1981, *Anal. Biochem.* 118:131. Ферментативное расщепление углеводных остатков полипептидов может быть достигнуто за счет использования различных эндо- и экзогликозидаз, как описано в Thotakura *et al.*, 1987, *Meth. Enzymol.* 138:350. Гликозилирование потенциальных сайтов гликозилирования может быть предотвращено путем использования состава туникамицина, как описано Duskin *et al.*, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:3105. Туникамицин блокирует формирование связей белок-N-гликозид.

Другой тип ковалентной модификации антигенсвязывающего



белка включает связывание белка с различными небелковыми полимерами, включая, но не ограничиваясь этим, различные полиолы, в частности полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль или полиоксиалкилены, в порядке, установленном в патенте США № 4640835; 4496689; 4301144; 4670417; 4791192 или 4179337. Кроме того, как известно в данной области техники, аминокислотные замены могут быть проведены в различных локусах белка для упрощения введения полимеров, в частности ПЭГ.

#### Экспрессия полипептидов TIMP-3

Согласно данному изобретению любая система экспрессии, известная в данной области техники, может быть использована для получения рекомбинантного полипептида. В общем, клетки-хозяева трансформируют рекомбинантным вектором экспрессии, который содержит ДНК, кодирующую необходимый полипептид TIMP-3 (в том числе мутеины TIMP-3 или варианты). Клетки-хозяева, которые могут быть использованы, представляют собой прокариоты, дрожжи или клетки высших эукариотов. Прокариоты включают грамотрицательные или грамположительные организмы, например, *E. coli* или бациллы. Высшие эукариотические клетки включают клетки насекомых и определенные клеточные линии млекопитающих. Примеры подходящих линий клеток-хозяев млекопитающих включают линию клеток COS-7 из почек обезьян (ATCC CRL 1651) (Gluzman *et al.*, 1981, Cell 23:175), L-клетки, клетки 293, клетки C127, 3T3 (ATCC CCL 163), клетки яичника китайского хомячка (CHO), клетки HeLa, линии клеток ВНК (ATCC CRL 10) и линия клеток CV1/EBNA, полученную из линии клеток почки CV1 (ATCC CCL 70) африканской зеленой обезьяны, как описано McMahan *et al.*, 1991, EMBO J. 10: 2821. Надлежащее клонирование и экспрессия векторов для использования в бактериальных, грибковых, дрожжевых и клетках-хозяевах млекопитающих описаны Pouwels *et al.* (*Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, Elsevier, New York, 1985).

Экспрессия в клетках млекопитающих может обеспечить преимущества для получения полипептидов TIMP-3, способствуя фолдингу и принятию конформации, существенно напоминающей конформацию нативного TIMP-3. В данной области техники известны и/или являются коммерчески доступными многочисленные системы

для экспрессии в клетках млекопитающих; последние включает такие системы как Gibco®Freedom® CHO-S® (продукт, предназначенный для простоты использования со всеми аспектами клонирования и экспрессии рекомбинантных белков в суспензионной культуре, полученной из яичника китайского хомячка (CHO), ProBioGen, Life Technologies; Carlsbad, CA), GS Gene Expression System™ (система трансфекции, разработанная для обеспечения получения высокопродуктивных, стабильных, цГМФ-совместимых клеточных линий млекопитающих, Lonza Biologics, Slough, UK), технология PER.C6® (пакет инструментов предназначен для обеспечения крупномасштабного производства рекомбинантных белков с использованием ряда непрерывного деления клеток, полученных из единичной immortalized человеческой клетки; Crucell, Leiden, The Netherlands) или immortalized клеток амниоцитов, таких как CAP и CAP-T (системы экспрессии на основе клеток человека для экспрессии и получения сложных белков; Sevec, Cologne, Germany).

Дополнительные системы для экспрессии в клетках включают системы, такие как SUREtechnology Platform™ (технологическая платформа, которая может быть применена для множества клеточных линий с целью обеспечения разработки клеточных линий для получения рекомбинантных белков; Selexis Inc., Switzerland); системы трансфекции млекопитающих ProFection® (система трансфекции, что обеспечивает высокоэффективную трансфекцию клеток для производства рекомбинантных белков; Promega, Madison WI); система экспрессии Expi293™ (система экспрессии транзитного белка млекопитающих высокой плотности, Life Technologies, GrandIsland, NY); и MaxCyte® VLX™, а также STX™ транзиентные системы трансфекции (масштабируемая система трансфекции для использования в производстве рекомбинантных белков, в том числе антител; MaxCyte, Gaithersburg, MD. Специалистам в данной области техники дополнительно известно о других системах экспрессии, таких как методы, что первоначально описываются Wigler et al. (Cell 1979:777) и дополнительных методах, описанных, например, на веб-сайте Национального научно-исследовательского совета Канады.

Различные емкости, известные в данной области техники, являются пригодными для культивирования трансформированных клеток и получения рекомбинантных белков. Они включают 24-луночные планшеты, качалочные колбы (250 мл и 1 л) и различные биореакторы различных размеров, например, 2 л, 5 л, 10 л, 30 л, 100 л, 1000 л, 10000 л и большие биореакторы. Другие подходящие емкости для культивирования клеток, которые известны в данной области техники и могут быть также использованы как описано в данном документе.

Составы сред для клеточных культур хорошо известны в данной области техники; как правило, культуральная среда содержит заменимые и незаменимые аминокислоты, витамины, источники энергии, липиды и микроэлементы, необходимые для клетки для минимального роста и/или выживание, а также буферы и соли. Культуральная среда может также содержать дополнительные компоненты, которые повышают рост и/или выживаемость выше минимального уровня, в том числе, но не ограничиваясь ими, гормоны и/или другие факторы роста, конкретные ионы (такие как натрий, хлорид, кальций, магний и фосфат), буферы, витамины, нуклеотиды или нуклеозиды, микроэлементы (неорганические соединения, обычно присутствующие в очень низких конечных концентрациях), аминокислоты, липиды и/или глюкоза, или другой источник энергии; как описано в данном документе, ингибиторы клеточного цикла могут быть добавлены в культуральную среду. В некоторых вариантах осуществления изобретения среду предпочтительно доводят до уровня pH и концентрации соли, оптимальной для выживания и пролиферации клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения среда представляет собой питательную среду, которая вносится после начала культивирования клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения среда для культивирования клеток представляет собой смесь исходного питательного раствора и любой питательной среды, которые вносят после начала культивирования клеток.

Различные среды для культивирования тканей, в том числе определенные среды для культивирования, являются коммерчески доступными, например, может быть использована любая из

следующих сред для культивирования клеток или их комбинация: среда RPMI-1640, среда RPMI-1641, среда Игла в модификации Дульбекко (DMEM), минимальная питательная среда Игла, среда F-12K, среда Хама F12, среда Искова в модификации Дульбекко, среда Маккоя 5A, среда Лейбовица L-15 и бессывороточная среда, в частности серии EX-CELL™ 300 (JRH Biosciences, Lenexa, Kansas), среди прочих. Бессывороточные варианты данных культуральных среды также доступны. Среда для культивирования клеток могут дополнительно содержать дополнительные или повышенные концентрации компонентов, таких как аминокислот, солей, сахаров, витаминов, гормонов, факторов роста, буферов, антибиотиков, липидов, микроэлементов и т.п., в зависимости от условий культивирования клеток и/или необходимых параметров культивирования клеток.

Трансформированные клетки могут культивировать в условиях, обеспечивающих экспрессию полипептида, и полипептид выделяют обычными методами очистки белков. Одна из таких процедур очистки включает использование аффинной хроматографии, а также других методов, известных в данной области техники. Один из способов выделения родительского TIMP-3 или мутеина TIMP-3 из супернатантов млекопитающих представляет собой использование TIMP-3, который слитый с карбоксильным концом бх-гистидинового маркера в сочетании бх-гистидин аффинной Ni-сефарозной смолой (например, металлхелатная аффинная хроматография (IMAC); общие процедуры известны в данной области техники, и реагенты примеры для таких процедур обозначены QIAGEN, Germantown, MD и GE Healthcare, Pittsburg, PA). Катионообменная хроматография (например, SP-HP Sepharose®, GE Healthcare) может быть использована для дальнейшего выделения TIMP-3 после элюирования IMAC или в качестве альтернативного приема без использования IMAC для захвата TIMP-3 из супернатантов млекопитающих (элюирование TIMP-3 и их мутеинов происходит с использованием градиента хлорида натрия при нейтральном значении pH). Гель-хроматография (например, Superdex 200®, GE Healthcare, (пример подвижной фазы: 10 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1,8 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl)) представляет собой общую стратегию, которая может быть

использована для дальнейшего выделения TIMP-3 или их мутеинов (в сочетании с процессом IMAC или ионообменной хроматографией. Эти и другие способы хорошо известны в данной области техники, см., например, Protein Purification: Principles: High Resolution Methods, and Applications, Third Edition (2012, John Wiley and Sons; Hoboken, NJ).

Количество полипептида (нативного TIMP-3 или мутеина TIMP-3, или варианта) может быть определено с помощью любого подходящего количественного или полуколичественного способа, с помощью которого можно провести анализ количества рекомбинантного TIMP-3 (нативного, варианта или мутеина) в клеточной культуральной надосадочной жидкости, т.е. кондиционированной среде (CM). Подходящие качественные или полуколичественные способы включают вестерн блоттинг и окрашивание Кумасси гелей SDS-PAGE. Количественные измерения могут включать использование иммуноферментного анализа, такого как измерение человеческого TIMP-3 с помощью ELISA (R & D Systems Inc., Миннеаполис, Миннесота) или ForteBio Octet® (Pall ForteBio Corp, Menlo Park, CA) с антитело-опосредованным захватом TIMP-3 или прямым измерением УФ (ультрафиолет) поглощения (280 нм) очищенного TIMP-3.

Таким образом, действие конкретной мутации в TIMP-3 может быть определено путем сравнения полученного количества рекомбинантного мутеина с количеством нативного белка, полученного при сходных условиях культивирования. Экспрессия мутеина TIMP-3 или варианта может наблюдаться на уровнях, которые на 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или выше по сравнению с нативным TIMP-3. При необходимости, удельная продуктивность конкретной трансформации или трансфекции клеточной линии может быть определена для проведения сравнения удельной производительности для различных форм TIMP-3. Удельная производительность, или qP, выражается в пикограммах рекомбинантного белка на клетку в день (пг/кл/д) и может быть легко определена с применением методов, известных в данной области техники, подсчета клеток в культуре и вышеупомянутых

способы количественного определения рекомбинантного белка.

### Применение полипептидов TIMP-3

Полипептиды TIMP-3, варианты, мутеины или их производные могут быть использованы, например, в анализах или для лечения любого состояния, в котором более высокий уровень активности TIMP-3 является желательным (т.е. условия, в которых матричные металлопротеазы (ММП) и/или другие протеиназы, которые ингибируются или являются ингибируемыми TIMP-3, играют причинную и усугубляющую роль), включая, но не ограничиваясь воспалительными заболеваниями, остеоартритом и другими состояниями, для которых характерна чрезмерная или ненадлежащая активность ММП (например, ишемия миокарда, реперфузионное повреждение и в процессе развития застойной сердечной недостаточности). Воспалительные состояния включают астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и идиопатический фиброз легких (IPF), воспалительное заболевание кишечника (например, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и целиакия), псориаз, миокардит, включая вирусный миокардит, воспаление, связанное с атеросклерозом и артритные состояния, включая ревматоидный артрит и псориатический артрит и т.д.

Полипептид TIMP-3, вариант мутеина или производные композиций, описанные в данном документе, изменяют патогенез и способствуют благотворному лечению заболеваний или состояний, характеризующихся разрушением матрикса и/или воспалением, в частности тех, в которых металлопротеиназы играют пагубную роль. Композиции могут быть использованы отдельно или в сочетании с одним или более агентами, используемыми для лечения таких состояний. Таким образом, настоящий полипептид TIMP-3, вариант мутеина или производные композиции могут быть полезными при лечении любого расстройства, в котором чрезмерная потеря матрикса обусловлена активностью металлопротеиназы. Согласно изобретению мутеин варианта TIMP-3 или производные композиции применяются отдельно или в комбинации с другими препаратами при лечении различных расстройств, связанных с гиперпродукцией коллагеназы, аггреканизации или других ферментов (а), разрушающих

матрикс или вызывающих воспаление, в том числе дистрофические эпидермолиз буллезный, остеоартрит, синдром Рейтера, псевдоподагра, ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, склеродермия, пародонтоз, изъязвления роговицы в том числе, эпидермальный, или язвы желудка, заживление ран после операции и рестеноза. Другие патологические состояния, в которых избыточное разрушения коллагена и/или протеогликана могут играть роль, а также когда может быть использован полипептид TIMP-3, вариант мутеина или производные композиций, включают: эмфизему, болезнь Педжета, остеопороз, склеродермию, компрессионную атрофия кости или тканей (при пролежнях), холестеатому, патологическое заживления ран. Дополнительные состояния, которые прямо или опосредованно приводят к снижению количества TIMP-3 или повышению количества металлопротеаз (например, ишемии миокарда, реперфузионного повреждения и в процессе развития застойной сердечной недостаточности) также могут поддаваться лечению композициями, описанными в настоящем документе, как в монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами, обычно используемыми для лечения субъектов, страдающих таким состоянием. TIMP-3 Полипептид TIMP-3, вариант, мутеин или производные композиции могут дополнительно применяться в качестве дополнения к другим стимуляторам заживления ран, например, для модулирования обновления коллагена во время процесса заживления.

Многие металлопротеиназы также проявляют провоспалительную активность; таким образом, дополнительные варианты осуществления изобретения включают способы лечения воспаления и/или аутоиммунных заболеваний, причем расстройства включают, но не ограничиваются ими, воспаление хрящей, и/или разрушение костей, артрит, ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, заболевание периодонта, язву, включающая язву роговицы, эпидермиса или желудка, заживление ран после операций, рестеноз, эмфизему, болезнь Педжета, остеопороз, склеродермию, компрессионную атрофию кости или тканей (при пролежнях), холестеатому,

патологическое заживления ран, ревматоидный артрит, ревматоидный полиартрит, начало системного ревматоидного артрита, анкилозирующий спондилит, энтеропатический артрит, реактивный артрит, синдром Рейтера, SEA-синдром (серонегативность, энтезопатия, артропатический синдром), дерматомиозит, псориазический артрит, склеродермию, системную красную волчанку, васкулиты, миозит, полимиозит, дерматомиозит, остеоартрит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, артериит, ревматическую полимиалгию, саркоидоз, склероз, первичный билиарный склероз, склерозирующий холангит, синдром Шегрена, псориаз, пятнистый псориаз, каплевидный псориаз, псориаз складок, пустулезный псориаз, псориазическую эритродермию, дерматит, атопический дерматит, атеросклероз, волчанку, болезнь Стилла, системную красную волчанку (СКВ), тяжелую псевдопаралитическую миастению, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, целиакию (болезнь глютеновой недостаточности), энтеропатии, связанные с серонегативными артропатиями, микроскопический или коллагеновый колит, эозинофильный гастроэнтерит или резервуарный илеит, возникающий после проктоколэктомии и повздошно-анального анастомоза, панкреатит, инсулинзависимый сахарный диабет, мастит, холецистит, холангит, перихолангит, рассеянный склероз (РС), астму (в том числе экзогенную и эндогенную астму, а также связанные с ними хронические воспалительные заболевания или гиперчувствительность дыхательных путей), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ, например хронический бронхит, эмфизема), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), респираторный дистресс-синдром, муковисцидоз, легочную гипертензию, легочную вазоконстрикцию, острое повреждение легких, аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперсенситивный пневмонит, эозинофильную пневмонию, бронхит, аллергический бронхит, бронхоэктатическую болезнь, туберкулез, аллергический пневмонит, профессиональную астму, астму как расстройство, саркоид, реактивную болезнь (или дисфункцию) дыхательных путей, биссиноз, интерстициальную болезнь легких,



гиперэозинофильный синдром, ринит, синусит, паразитарные болезни легких, гиперреактивность дыхательных путей, вызванная вирусами (например, респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), вирусом парагриппа (PIV), риновирусами (RV) и аденовирусом), болезнь Гийена-Барре, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, синдром Рейно, аутоиммунный гепатит, реакцию трансплантата против хозяина (РТПХ) и т.д. Полипептиды TIMP-3, варианты, мутеины или производные также могут использоваться в случае, если снижение относительного уровня TIMP-3 (т.е. снижение эндогенного TIMP-3 и металлопротеаз, что приводит к снижению количества TIMP-3 или повышению количества металлопротеаз) связано с патологическим воздействием, например, в ишемии миокарда, реперфузионном повреждении и в течение прогрессирования застойной сердечной недостаточности.

Исходя из способности TIMP-3 ингибировать разрушение соединительной ткани, полипептиды TIMP-3, варианты, мутеины или их производные могут применяться в тех случаях, когда ингибирование ангиогенеза является необходимым, например, для предотвращения или замедления развития опухоли и предотвращения инвазии паразитов. Например, в области появления опухолей и метастазирования метастатический потенциал некоторых конкретных опухолей коррелирует с повышенной способностью синтезировать и секретировать коллагеназы и с невозможностью синтезировать и выделять значительное количество ингибитора металлопротеиназы. Белки TIMP-3, раскрытые в настоящем документе, также имеют терапевтическое применение для ингибирования распространения опухолевых клеток во время удаления первичной опухоли, при химиотерапии и лучевой терапии, при удалении инфицированных участков костного мозга и во время шунтирования карциноматозного асцита. В диагностических целях корреляция между отсутствием выделения TIMP-3 в образце опухоли и ее метастатическим потенциалом является полезной в качестве прогностического индикатора, а также в качестве индикатора возможного предотвращения терапии.

ММР также действуют на базальную мембрану и плотно соединенные белки в головном мозге, как часть пути для открытия

гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что облегчает вход клеток и растворимых медиаторов воспаления в мозг. Соответственно, настоящие композиции и способы могут быть использованы при лечении расстройств нервной системы, характеризующиеся чрезмерной или несоответствующей проницаемостью ГЭБ. Кроме того, разрушение белков матрикса вокруг нейронов может привести к потере контакта и гибели клеток; таким образом, раскрытые композиции TIMP-3 могут защищать нервные клетки от повреждений, сохраняя базальную мембрану, окружающую нервные клетки. Предлагаемые в изобретении TIMP-3 композиции могут применяться для лечения или ослабления нейровоспалительного ответа на травму, например, церебральной ишемии или черепно-мозговой травмы. Композиции, раскрытые в данном документе, также могут применяться для лечения нейродегенеративных заболеваний, для которых воспаление является основной причиной заболевания, например, рассеянного склероза, а также в лечении различных форм невропатии и/или миопатии, травмы спинного мозга и боковой амиотрофический склероз (БАС). Соответственно, применение композиций согласно изобретению может включать совместное введение с BDNF, NT-3, NGF, CNTF, NDF, SCF или других факторов роста нервных клеток или модуляции пролиферации. Кроме того, настоящие композиции и способы могут применяться в косметических целях, при условии, что локализованное ингибирование разрушение соединительной ткани может изменить внешний вид ткани.

Полипептиды TIMP-3, варианты, мутеины или их производные могут быть использованы в процедуре *in vitro* или вводиться *in vivo* для повышения эндогенной активности TIMP-3 и/или повышения TIMP-3-индуцированной биологической активности. Предлагаемые в изобретении TIMP-3 полипептиды, варианты, мутеины или производные могут быть использованы *in vivo* при условии снижения количества или поддержания на низком уровне эндогенных TIMP-3. Таким образом, расстройства, вызванные или обостренные (прямо или косвенно) TIMP-3-ингибируемыми протеиназа, примеры которых приведены в данном документе, могут поддаваться лечению. В одном варианте осуществления настоящее изобретение

представляет собой способ лечения, включающий введения TIMP-3 полипептида, варианта, мутеина или производного млекопитающему *in vivo* при необходимости, в количестве, эффективном для увеличения TIMP-3-индуцированной биологической активности. В другом варианте осуществления настоящее изобретение представляет собой способ лечения, включающий введения *in vivo* TIMP-3 полипептида, варианта, мутеина или производного млекопитающему при необходимости, в количестве, эффективном для повышения эндогенных уровней TIMP-3.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет полипептиды TIMP-3, варианты, мутеины или их производные, имеющие улучшенный полураспад *in vivo*. В одном варианте осуществления изобретения период полураспада мутеина TIMP-3 по меньшей мере в два раза больше по сравнению с нативным TIMP-3; в другом варианте осуществления изобретения период полураспада по меньшей мере в три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз, восемь раз или в десять раз больше по сравнению с нативным TIMP-3. В одном варианте осуществления изобретения период полураспада определяется в млекопитающих, исключая человека; в другом варианте осуществления изобретения период полураспада определяется у человека. Дополнительные варианты осуществления изобретения представляют собой мутеин TIMP-3 или вариант, который имеет период полураспада по меньшей мере один день *in vivo* (например, при введении субъекту-человеку). В одном варианте осуществления изобретения TIMP-3 полипептиды, варианты, мутеины или их производные имеют период полураспада менее трех дней. В другом варианте осуществления изобретения полипептиды TIMP-3, варианты, мутеины или их производные имеют период полураспада четыре дня или дольше. В другом варианте осуществления изобретения полипептиды TIMP-3, варианты, мутеины или их производные имеют период полураспада восемь дней или дольше.

В другом варианте осуществления изобретения полипептид TIMP-3, варианты или мутеины дериватизируют или модифицируют таким образом, что он имеет более длительный период полувыведения по сравнению с недериватизированным или

немодифицированным ТИМР-3-связывающим белком. Дериватизированный полипептид может содержать любую молекулу или вещество, которое придает необходимые свойства полипептиду, такие как увеличение периода полураспада для конкретного применения. Дериватизированный полипептид может содержать, например, выявляемый (или маркирующий) фрагмент (например, радиоактивную, колориметрическую, антигенную или ферментативную молекулу, выявляемую гранулу (например, магнитную или электроплотную (например, золотую) гранулу) или молекулу, которая связывается с другой молекулой (например, биотин или стрептавидин)), терапевтический или диагностический компонент (например, радиоактивный, цитотоксический или фармацевтически активный компонент или молекулу, повышающую пригодность полипептида для конкретного применения (например, введения субъекту, такому как субъект-человек или другое применение *in vivo* или *in vitro*)).

В одном таком примере полипептид получен с использованием лиганда, который специфически связывается с тканями суставного хряща, например, как раскрыто в WO2008063291 и/или Rothenfluh et al., Nature Materials 7:248 (2008). Примеры молекул, которые могут быть применены для дериватизации полипептида, включают альбумин (например, человеческий сывороточный альбумин) и полиэтиленгликоль (ПЭГ). Альбумин-связанные и ПЭГилированные производные полипептидов могут быть получены с использованием методик, хорошо известных в данной области техники. В одном варианте осуществления изобретения полипептид конъюгирован или иным способом связан с транстретином (TTR) или вариантом TTR. TTR или вариант TTR может быть химически модифицирован, например, химическим веществом, выбранным из группы, состоящей из декстрана, поли-(N-винилпирролидона), полиэтиленгликолей, гомополимеров пропиленгликоля, сополимеров оксида полипропилена/оксида этилена, полиоксиэтилированных полиолов и поливиниловых спиртов (заявка на патент США № 20030195154).

#### Композиции

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество полипептидных

продуктов (т.е. полипептидов TIMP-3, вариантов, мутеинов или их производных) по изобретению вместе с фармацевтически приемлемыми растворителями, консервантами, солюбилизаторами, эмульгаторами, адъювантами и/или носителями, применяемыми для терапии TIMP-3 (т.е. состояние, при которых применяются повышенные эндогенные уровни TIMP-3 или увеличение активности эндогенного TIMP-3). Такие композиции включают растворители с различным содержанием буфера (например, Трис-HCl, ацетат, фосфат), pH и ионной силы; добавки, такие как детергенты и солюбилизующие агенты (например, Твин 80, Полисорбат 80), антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия), консерванты (например, тиомерсал, бензиловый спирт) и наполнители (например, лактоза, маннит); ковалентное присоединение полимеров, таких как полиэтиленгликоль к белку (как обсуждалось выше, см., например, патент США 4179337, включено в данное описание в качестве ссылки); включение материала в конкретные препараты полимерных соединений, таких как полимолочная кислота, полигликолевая кислота и т.д., или в липосомы. Такие композиции будут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость клиренса TIMP-3-связывающих белков *in vivo*. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042) страницы 1435-1712, которые включены в данное описание путем ссылки.

Как правило, эффективное количество данных полипептидов определяется в зависимости от возраста, веса и состояния или тяжести заболевания реципиента. См., Remington's Pharmaceutical Sciences, выше, на страницах 697-773, который включен в данный документ путем ссылки. Как правило, согласно определению опытного практикующего клинициста дозирование может составлять от около 0,001 г/кг массы тела до около 1 г/кг массы тела, но более или менее. Для локального (т.е. не системного) применения, такого как наружного или внутрисуставного применения, дозировка может быть в пределах от около 0,001 г/см<sup>2</sup> до около 1 г/см<sup>2</sup>. Дозирование может быть один или более раз в день, или реже, и может быть в сочетании с другими

композициями, как описано в данном документе. Следует отметить, что настоящее изобретение не ограничивает дозирования, указанного в данном документе.

Как понятно в данной области техники, фармацевтические композиции, содержащие молекулы по изобретению вводят субъекту в форме, соответствующей указаниям. Фармацевтические композиции могут вводить любым подходящим способом, включая, но не ограничиваясь парентеральное, наружное, локальное введением или путем ингаляции. При условии паронтерального введения фармацевтическая композиция может быть введена, например, с помощью внутривенного, внутримышечного, внутрибрюшинного, внутриочагового или подкожно, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии.

Локальное нанесение, например, на участок поражения или травмы предусматривает трансдермальную доставку и замедленное высвобождение из имплантатов. Другие варианты включают глазные капли; оральные препараты, включая таблетки, сиропы, пастилки или жевательную резинку; и препараты для местного применения, такие как лосьоны, гели, спреи, и мази. Например, локальное введение в суставы или опорно-двигательный аппарат включает периартикулярное, внутрисуставное, интрасиновиальное, внутривещное, внутрисуставное и внутрисухожильное введение. Введение в дыхательную систему включает внутривещную, внутривещную, внутривещную, внутривещную и интравещную доставку, и может быть облегчено, например, с помощью ингалятора или распылителя. Интравещное введение и другие способы, которые могут применяться для введения композиции в мозг и/или нервную систему также рассматриваются в данном документе, например, эпидуральное, интравещные или перидуральное введение, а также периневральное, интравещное, внутривещное, интравещное и спинное введение.

Дальнейшие примеры локального введения включают введение в ткани в сочетании с хирургическим вмешательством или другой медицинской процедуры. Например, фармацевтическая композиция может быть введена в сердечную ткань во время операции, которая

выполняется для лечения или ослабления сердечных симптомов или во время процедуры, такой как катетеризация сердца (например, перкутанного коронарного вмешательства). Введение может быть с помощью интракоронарного, интракардиального, интрамиокардиального и/или трансэндокардиального способа, например, и можно руководствоваться эндокардиальными или электромеханическими картами в области сердца, куда будет производиться введение, или при использовании других методов, таких как магнитная резонансная томография (МРТ). Композиции также могут быть доставлены с помощью включения в сердечный пластырь или за счет покрытия стента или других устройств, применяемых для кардиальных состояний.

Кроме глазных капель для введения настоящих композиций в глаза также рассматривается применение мазей, кремов или гелей. Прямое введение во внутреннюю часть глаза может быть достигнуто путем периокулярного, конъюнктивального, интракорнеального, субконъюнктивального, субтенонового, ретробульбарного, внутриглазного введения и/или инъекции в стекловидное тело. Эти и другие методы обсуждаются, например, в *Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care* (2007, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD).

Множество агентов действует для поддержания динамического равновесия внеклеточного матрикса и тканей. При лечении состояний нарушения равновесие один или более из других агентов могут быть использованы в сочетании с настоящим полипептидом. Эти и другие агенты могут быть введены одновременно или вводиться последовательно, или в комбинации. Как правило, эти другие агенты могут быть выбраны из группы, состоящей из металлопротеиназ, сериновых протеаз, ингибиторов матричных ферментов, разрушающих внутриклеточные ферменты, модуляторов клеточной адгезии, и факторов, регулирующих экспрессию деградации внеклеточного матрикса протеиназ и их ингибиторов. В то время как конкретные примеры приведены ниже, специалистам в данной области техники будет понятно, что другие агенты выполняют эквивалентные функции, в том числе дополнительных агентов или других форм перечисленных агентов (таких как

полученных синтетическим путем, с помощью технологии рекомбинантных ДНК, и аналогов, и производных).

Также могут быть использованы другие ингибиторы разрушения при условии необходимости повышенного или более специфического предотвращения разрушения внеклеточной матрицы. Ингибиторы могут быть выбраны из группы, состоящей из альфа2-макроглобулина, белка зоны беременности, овостатина, ингибитора альфа-1-протеиназы, альфа2-антиплазмина, апротинина, протеазы нексина-1, ингибитора плазминогенной активации (РАI)-1, РАI-2, TIMP-1 и TIMP-2. Согласно подтверждению квалифицированных специалистов, в данной области техники могут быть использованы и другие ингибиторы.

Внутриклеточные ферменты также могут быть использованы в сочетании с настоящими полипептидами. Внутриклеточные ферменты могут способствовать разрушению внеклеточной матрицы и включают лизосомальные ферменты, гликозидазы и катепсины.

Модуляторы клеточной адгезии также могут быть также использованы в комбинации с данными полипептидами. Например, один вариант может предполагать регулирование клеточной адгезии и внеклеточного матрикса до, вовремя и после ингибирования разрушения внеклеточного матрикса при условии использования настоящих полипептидов. Клетки, которые проявляли адгезию клеток с внеклеточным матриксом, включают остеокласты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, Т-клетки-киллеры и тучные клетки. Модуляторы клеточной адгезии включают пептиды, содержащие мотив "RGD" или аналог, или мимические агонисты, или антагонисты.

Факторы регулирования экспрессии протеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс, и их ингибиторов включают цитокины, в частности IL-1 и TNF-альфа, TGF-бета, глюкокортикоиды и ретиноиды. Также могут быть использованы другие факторы роста, влияющие на пролиферацию и/или дифференциацию клеток, если необходимое воздействие состоит в ингибировании разрушения внеклеточного матрикса с использованием данных полипептидов в сочетании с такими клеточными воздействиями. Например, при воспалении необходимым является сохранение внеклеточного



матрикса (за счет ингибирования активности ферментов), а также необходимым является синтез нейтрофилов; таким образом, включая введение G-CSF. Другие факторы включают эритропоэтин, представителя семейства интерлейкинов, SCF, M-CSF, IGF-I, IGF-II, EGF, преставители семейства FGF, такие как KGF, PDGF и другие. Также предусматривается дополнительная активность интерферонов, в частности альфа-, бета-, гамма-интерферон или консенсус интерферона. Внутриклеточные агенты включают G-белки, протеинкиназу С и фосфатазы инозитола. Применение настоящих полипептидов может обеспечить терапевтическую пользу при наличии одного или более агентов, предусматривающих воспалительную терапию.

Также могут быть использованы агенты миграции клеток. Например, воспаление включает разрушение внеклеточного матрикса и движение или миграцию клеток в область повреждения. Предотвращение разрушения внеклеточного матрикса может предотвратить такую миграцию клеток. Применение данных полипептидов в сочетании с агонистами или антагонистами агентов миграционной модуляции клеток может быть желательным при лечении воспаления. Агенты миграционной модуляции клеток могут быть выбран из группы, состоящей из эндотелиальных рецепторов клеточной поверхности (например, E-селектины и интегрины); рецепторов клеточной поверхности лейкоцитов (L-селектины); хемокинов и хемоаттрактантов. Обзор композиций, используемых во время воспалительных процессов, см. Carlos et al., Immunol. Rev. 114: 5-28 (1990), который включен в данный документ путем ссылки.

Кроме того, композиции могут включать фактор дифференциации *neu*, "NDF" и способы лечения могут включать введение NDF до, одновременно или после введения TIMP-3. Показано, что NDF стимулируют выработку TIMP-2, и комбинация NDF, TIMP-1, -2 и или -3 может обеспечить преимущество в лечении опухолей.

Полипептидные продукты по изобретению могут быть "помечены" по ассоциации с обнаруженным маркерным веществом (например, радиоактивной меткой с <sup>125</sup>I или помечены флуорофором,

таким как AlexaFluor® [Lifetechnologies, Grand Island NY]) для разработки реагентов, применяемых для определения количественного измерения TIMP-3 в твердых тканях и жидких образцах, таких как кровь или моча. Например, продукты нуклеиновой кислоты по изобретению могут быть также помечены маркером для определения (например, радиоактивные и неизотопные метки, такие как биотин) и использованы в процессах гибридизации для выявления соответствующих генов.

Как описано выше, данный полипептид TIMP-3, вариант мутеина или производные композиции могут применяться для широкого спектра расстройств. Таким образом, другой вариант осуществления изобретения, включен в данный документ, представляет собою набор, включая данную композицию и необязательно одну или более дополнительных композиций, описанных выше для лечения расстройства, связанного с разрушением внеклеточного матрикса. Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собою объект технологического процесса, включающий упаковочный материал и фармацевтический агент внутри указанного упаковочного материала, причем фармацевтический агент содержит настоящий полипептид (ы), вариант (ы), мутеин (ы) или производный (ые), где указанный упаковочный материал которого содержит метку, указывающую о терапевтическом применении TIMP-3. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтический агент может применяться для определения, выбранного из группы, содержащей: рак, воспаление, артрит (в том числе остеоартрит и т.п.), дистрофический буллезный эпидермолиз, заболевание периодонта, язву, эмфизему, поражение костей, склеродермию, заживление ран, эритроцитную недостаточность, косметическое восстановление тканей, оплодотворение или модуляцию эмбрионального имплантата и нарушения нервных клеток. Данный объект технологического процесса может необязательно включать другие композиции и описание меток других композиций.

Следующие примеры приведены с целью иллюстрации конкретных вариантов осуществления изобретения или признаков настоящего изобретения и не ограничивают его объем.

### Пример 1

Данный Пример описывает способ, который применяется для определения влияния мутаций или мутаций в TIMP-3, при наличии таковых, приводящих к экспрессии в системах экспрессии млекопитающих. Данный Пример описывает общий вектор и систему клетки-хозяина, множественные векторы и системы клетки-хозяина, известные в данной области техники, описанные в данном документе, и подходящие для определения влияния, при наличии таковых, специфических мутаций в последовательности TIMP-3 на экспрессию рекомбинантного белка.

В общем, TIMP-3-кодирующая ДНК лигирована в вектор экспрессии при стандартных условиях (например, для экспрессии TIMP-3-кодирующая ДНК функционально связана с другими последовательностью в векторе) и подходящие клетки млекопитающих трансформируют или трансфицируют с помощью данного вектора. Трансформированные или трансфицированные клетки культивируют при оптимальных условиях, происходит экспрессия рекомбинантного белка и его количество определяют как количественно/полуколичественно, например, с помощью вестерн блоттинга или SDS=PAGE, так и более качественно, применяя анализ ELSA (R&D Systems, Minneapolis MN) или ForteBio Octet® (Pall ForteBio Corp, Menlo Park, CA). Таким образом, может быть определено влияние мутаций на способность клеток млекопитающих экспрессировать белок TIMP-3, мутеин и варианты.

Если мутацию или мутации проводили с целью введения N-связанных сайтов гликозилирования в полипептид TIMP-3 или для улучшения природного сайта гликозилирования, желательным может быть определение наличия и/или степени гликозилирования. Клетки трансформировали или трансфицировали как описано выше, и полуколичественные методы измерения (например, вестерн блоттинг) могут применяться для определения неполного, частичного или полного включения N-связанного гликозилирования.

### Пример 2

Данный Пример описывает способ, применяемый для определения повышения гепариновой зависимости за счет мутаций или мутаций в TIMP-3. Клетки трансформируют или трансфицируют,

как описано выше, и культивируют при наличии или отсутствии гепарина. Гепарин вносят в разных количествах для разработки полуколичественного понятия степени гепариновой зависимости. Далее определяют количество белка TIMP-3, мутеина или вариантов, экспрессированных при различных условиях, и проводят сравнение для определения необходимости влияния специфической мутации на высвобождение гепарина из белка TIMP-3, мутеина или варианта из внеклеточного матрикса, а также уменьшается ли количество необходимого гепарина.

### Пример 3

Данный Пример описывает анализ ингибирования MMP, в котором активность MMP измеряют с использованием флуориметрических способов; других способов, известных в данной области техники. Например, флуоресцентный сигнал возрастает при расщеплении сигнала резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET) 5-FAM/QXL 520 пептидного субстрата подгруппы MMP за счет активированной подгруппы MMP или специфического каталитического домена группы. Пептиды FRET являются доступными из множества MMP, например, из Anaspec, Fremont, CA. Белки TIMP-3, применяемые в настоящем исследовании, могут быть как природными TIMP-3, так и мутеином TIMP-3, вариантом или производным; исследуемые белки рассматриваются как тест-молекулы.

Для анализа активности MMP2 человеческую про-MMP2 (Anaspec, Fremont, CA) активируют 1 мМ 4-аминофенилртутного ацетата (APMA, Anaspec, Fremont, CA) на протяжении 1 часа при 37°C перед выдерживанием в термостате с MMP2 чувствительным 5-FAM/QXL 520 FRET пептидом в образце буфера при различных концентрациях тест-молекул в черном 384-луночном Optiplate (PerkinElmer, Waltham, MA) при 37°C. После 2 часов инкубирования флуоресцентный сигнал реакционного планшета измеряют при возбуждении (490 нм) и эмиссии (520 нм) с использованием мультимодального микропланшетного ридера EnVision (PerkinElmer, Waltham, MA). Данные относительной единицы флуоресценции (RFU) наносят в зависимости от концентрации исследуемой тест-молекулы на GraphPad Prism 5.0 (GraphPad, San Diego, CA) для определения полумаксимальной

константы ингибирования (IC<sub>50</sub>).

Для измерения активности MMP9 каталитический домен человеческой MMP9 (Anaspec, Fremont, CA) инкубировали с пептидом 5-FAM/QXL 520 FRET, чувствительным к MMP9, и различными концентрациями тест-молекул в черном 384-луночном планшете Optiplate (PerkinElmer, Waltham, MA) при 37°C. После 2 часов инкубирования флуоресцентный сигнал измеряли при возбуждении (490 нм) и эмиссии (520 нм) с использованием мультимодального микропланшетного ридера EnVision (PerkinElmer, Waltham, MA). Данные относительной единицы флуоресценции (RFU) наносят в зависимости от концентрации исследуемой тест-молекулы на GraphPad Prism 5.0 (GraphPad, San Diego, CA) для определения полумаксимальной константы ингибирования (IC<sub>50</sub>).

Для определения активности MMP13 тест-молекулы титровали в образце буфера (20 mM Tris, 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 10 нМ ZnCl<sub>2</sub>, 0,01% Brij 35 (Calbiochem/EMD, San Diego, CA), pH 7,5) и вносили в черный 96- и 384-луночный полистирольный планшет (Griener Bio-One, Germany). Активированную MMP13 (Calbiochem/EMD) растворяли в образце буфера и вносили для титрования тест-молекулы с последующим инкубированием на протяжении 10 минут при комнатной температуре и конечном объеме 50 мкл. Альтернативно, про-MMP-13 (R & D Systems, Minneapolis, MN) активировали APMA на протяжении 2 часов при 37 °C и использовали для анализа. Готовили флуорогенный субстрат, а именно Mca-PLGL-Dpa-AR-NH<sub>2</sub> флуорогенный субстрат MMP или Mca-KPLGL-Dpa-AR-NH<sub>2</sub> флуорогенный пептидный субстрат (R & D Systems) и вносили в раствор фермент MMP-13/huTIMP-3/тест-молекула. Активность MMP-13 измеряли кинетически, например, на протяжении 20 минут с использованием флуоресцентного планшетного ридера (Molecular Devices) (или эквивалента).

Действие исследуемых молекул может быть выражено как процент ожидаемого максимального ингибирования TIMP-3 от ферментативной активности MMP. Кроме того, количественное определение ингибирующей активности MMP может быть не обязательным; предпочтительно, определяется способность отдельных тест-молекул ингибировать MMP. Специалисты в данной

области техники признают, что параметры, описанные в данном документе, могут быть изменены путем применения стандартных экспериментальных исследований. Например, предварительные эксперименты выполняются с использованием ранее исследуемого TIMP-3 и других материалов для определения соответствующей концентрации MMP или про-MMP. Аналогичным образом также может быть определен тип и соответствующая концентрация субстрата. Так, например, может проводиться титрование MMP и сравнение с ранее исследованной серией MMP для оптимизации параметров анализа. Кроме того, специалисты в данной области техники могут использовать аналогичные анализы для определения действия, при его наличии, различных мутаций TIMP-3 на способность мутеина TIMP-3 или варианта ингибировать другие MMP.

#### Пример 4

Нуклеиновые кислоты, которые кодируют множественные мутеины TIMP-3, получали и экспрессировали в клетках млекопитающих, применяя стандартные методы молекулярной биологии, главным образом, как описано выше. Исследовали влияние мутаций на экспрессию мутеинов, кодирующих TIMP-3. Перечень полученных мутаций включает:

G115T, N118D; K45E, K49S; K45E, K49E; K45E, T63E; K45E, Q80E; T63E, H78E; K45E, T63E, H78E; T63E, H78E, Q80E; K45E, T63E, H78E, Q80E; T63E, H78D; T63E, T74E, H78E; T63E, T74E, H78D; L51T, T74E, H78D; T74E, H78E, Q80E; T74E, H78D, Q80E; R43T, T74E, H78D, Q80E; R43E, T74E, H78D, Q80E; R43N, K45T; K45N, V47T; K49N, L51T; K65N, M67T; K75N, P77T; R43N, K45T, K49N, L51T; K45N, V47T, K49N, L51T; R43N, K45T, T63E, T74E, H78E; K45N, V47T, T63E, T74E, H78E; K49N, L51T, T63E, T74E, H78E; K45E, K49N, L51T, T63E; R43T, K49N, L51T, T74E, H78D; R43N, K45T, T74E, H78E; K49N, L51T, T74E, H78E; R43N, K45T, K49N, L51T, T74E, H78E; Q32N, A34T; S38D, D39T; R43N, K45T; V47N, K49T; K49N, L51T; K50N, V52T; L51N, K53T; F57N; P56N, G58T; T63N, K65T; P56N, G58T, T63N, K65T; M67N, M69T; H78N, Q80T; T84N, A86T; K94N, E96T; E96N, N98T; V97N, K99T; K99N, Q101T; T105N, R107T; D110N, K112T; E122N, W124T; R123N, D125T; Q126N; T128N; Q131N, K133T; R132N, G134T; R138N, H140T; R138T;

H140N,G142T; K142T; K146N, K148T; T158N,K160T; T166N, M168T; M168N; G173T; HS179N, H181T; H181N, A183T; R186N,K188T; R196N,W198T; P200N,D202T; P201N,K203T; D202N; A208Y; A208V; K45S, F57N; K49S, F57N; K68S, F57N; K133S, F57N; K45S, K133S, F57N; и K49S, K68S, F57N.

Далее проводили исследование экспрессированных мутеинов, описанные ниже. Рассматривали дополнительные мутеины, включая K49E, K50E, K53E, K99E, R186Q, K188Q; K49S, K50N/V52T, K53E, V97N/K99T, R186N/K188T; K50N/V52T, V97N/K99T, R186N/K188T; K49E, K53E, K188Q; K50N/V52T, R186N/K188T; K50N/V52T, F57N, R186N/K188T; K45S, K50N/V52T, F57N, R186N/K188T; K50N/V52T, F57N, T63N/K65T, R186N/K188T; K45S, K50N/V52T, F57N R186N/K188T; K45S, K49S, K50N/V52T, F57N R186N/K188T; K49S, K50N/V52T, F57N, V97N/K99T, R186N/K188T; K45S, K50N/V52T, F57N, V97N/K99T, R186N/K188T. Данные мутеины могут быть получены и исследованы, как описано в данном документе.

#### Пример 5

Данная Таблица обобщает результаты экспрессии и ингибирования MMP, полученные при экспрессии множественных мутеинов TIMP-3 в клетках млекопитающих. Данные по "Экспрессии у млекопитающих в сравнении с ДТ" обозначены как '+', указывая на то, что экспрессия была практически на том же уровне, что и для TIMP-3 дикого типа (или нативного); '++' указывает на то, что экспрессия повышалась до 2-4 раз по сравнению с полученными данными для TIMP-3 дикого типа, и '+++' указывает на повышении экспрессии до 4 раз по сравнению с TIMP-3 дикого типа. Обозначение '---' в столбце, относящееся к ферментативному ингибированию, указывает на то, что указанные исследования не проводили. Повышение уровня экспрессии, что подтверждалось кратным повышением экспрессии по сравнению с тем, что наблюдалось для TIMP-3 дикого типа, измеряли как качественно с применением вестерн блоттинга или SDS-PAGE с окрашиванием гелей Кумасси, так и путем измерения титров экспрессии за счет измерения, применяя ридер ForteBio Octet®, применяя anti-TIMP-3 антитела, связывающие TIMP-3 (указанные антитела являются общедоступными, например в EMD Millipore, Billerica, MA:

AbCam®, Cambridge, MA:, или R&D Systems, Minneapolis, MN).

Таблица 1

Мутеин TIMP-3 (SEQ ID NO)	Выход мутеина TIMP-3	Поддержание ингибирования MMP2, 9 или 13
K45E, K49S; (SEQ ID NO: 5)	+	---
K45E, K49E; (SEQ ID NO: 6)	+	---
K45E, T63E; (SEQ ID NO: 7)	+	---
K45E, Q80E; (SEQ ID NO: 8)	+	---
K45E, T63E, H78E; (SEQ ID NO: 10)	+	---
T63E, H78E, Q80E; (SEQ ID NO: 11)	+	---
K45E, T63E, H78E, Q80E; (SEQ ID NO: 12)	+	---
T63E, T74E, H78E; (SEQ ID NO: 13)	++	Обнаружено
T63E, T74E, H78D; (SEQ ID NO: 14)	++	---
L51T, T74E, H78D; (SEQ ID NO: 53)	+	---
T74E, H78E, Q80E; (SEQ ID NO: 16)	+	---
T74E, H78D, Q80E; (SEQ ID NO: 17)	+	---
K45N, V47T; (SEQ ID NO: 26)	+	---
K65N, M67T; (SEQ ID NO: 37)	++	---
K45N, V47T, T63E, T74E, H78E; (SEQ ID NO: 18)	++	Обнаружено
K49N, L51T, T63E, T74E, H78E; (SEQ ID NO: 19)	++	---
K45E, K49N, L51T, T63E; (SEQ ID NO: 20)	+	---
K49N, L51T, T74E, H78E; (SEQ ID NO: 21)	++	---
K49N, L51T; (SEQ ID NO: 27)	++	---
K50N, V52T; (SEQ ID NO: 30)	++	Обнаружено
L51N, K53T; (SEQ ID NO: 54)	++	---
F57N; (SEQ ID NO: 33)	+++	Обнаружено
P56N, G58T; (SEQ ID NO: 31)	+++	Обнаружено



T63N, K65T; (SEQ ID NO: 36)	++	Обнаружено
P56N, G58T, T63N, K65T; (SEQ ID NO: 32)	+++	Обнаружено
K75N, P77T; (SEQ ID NO: 38)	++	---
H78N, Q80T; (SEQ ID NO: 39)	++	---
K94N, E96T; (SEQ ID NO: 40)	++	Обнаружено
E96N, N98T; (SEQ ID NO: 41)	+	---
V97N, K99T; (SEQ ID NO: 42)	+	---
D110N, K112T; (SEQ ID NO: 43)	++	---
Q126N; (SEQ ID NO: 44)	++	---
R138N, H140T; (SEQ ID NO: 46)	+	---
R138T; (SEQ ID NO: 45)	++	Обнаружено
T158N, K160T; (SEQ ID NO: 47)	+	---
T166N, M168T; (SEQ ID NO: 48)	+	---
G173T; (SEQ ID NO: 49)	++	Обнаружено
H181N, A183T; (SEQ ID NO: 50)	+	---
R186N, K188T; (SEQ ID NO: 51)	+	---
P201N, K203T; (SEQ ID NO: 52)	+	---
A208Y; (SEQ ID NO: 55)	+	---
A208V; (SEQ ID NO: 56)	+	---
K45S, F57N; (SEQ ID NO: 23)	+++	Обнаружено
K49S, F57N; (SEQ ID NO: 28)	+++	Обнаружено
K68S, F57N; (SEQ ID NO: 34)	+++	Обнаружено
K133S, F57N; (SEQ ID NO: 35)	+++	Обнаружено
K45S, K133S, F57N; (SEQ ID NO: 24)	+++	Обнаружено
K49S, K68S, F57N (SEQ ID NO: 29).	+++	Обнаружено

Некоторые из этих мутаций проявляли повышенную экспрессию по сравнению с TIMP-3 дикого типа в клетках млекопитающих: T63E, T74E, H78E; T63E, T74E, H78D; K65N, M67T; K45N, V47T, T63E, T74E, H78E; K49N, L51T, T63E, T74E, H78E; K49N, L51T, T74E, H78E; K49N, L51T; K50N, V52T; L51N, K53T; T63N, K65T; K75N, P77T; H78N, Q80T; K94N, E96T; D110N, K112T; Q126N; R138T; G173T; F57N; P56N, G58T; P56N, G58T; T63N, K65T ; K45S, F57N; K49S, F57N; K68S, F57N; K133S, F57N; K45S, K133S, F57N; и K49S,

K68S, F57N. Среди них, подгруппа (F57N; P56N, G58T; P56N, G58T; T63N, K65T; K45S, F57N; K49S, F57N; K68S, F57N; K133S, F57N; K45S, K133S, F57N; и K49S, K68S, F57N) экспрессировались сильнее в 4 раза или выше, чем наблюдалось для TIMP-3 дикого типа.

Показано детальное сравнение активности MMP для некоторых мутеинов и TIMP-3 дикого типа (ДТ); данные результаты приведены ниже.

Таблица 2

Мутеин TIMP-3	MMP2 IC50 (M)	MMP9 IC50 (M)	MMP13 IC50 (M)
ДТ	$0,6 \times 10^{-9}$	$1,0 \times 10^{-9}$	$0,9 \times 10^{-9}$
F57N	$0,5 \times 10^{-9}$	$4,6 \times 10^{-9}$	$0,5 \times 10^{-9}$
P56N, G58T	$1,0 \times 10^{-9}$	$2,3 \times 10^{-9}$	$3,1 \times 10^{-9}$
T63N, K65T	$0,8 \times 10^{-9}$	$0,5 \times 10^{-9}$	$2,2 \times 10^{-9}$
K45S, F57N	$0,3 \times 10^{-9}$	$4,0 \times 10^{-9}$	н.п.

## Пример 6

Данный Пример описывает анализ определения способности белка TIMP-3 связывать клетки НТВ-94™ (клеточная линия хондроцитов доступна из Американской коллекции типовых культур, Manassas, VA) с использованием флуоресцентно-активированного клеточного сортинга (FACS). Клетки НТВ-94 культивировали в культуральной среде для НТВ-94 (высокоглюкозная минимальная эссенциальная среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко (DMEM), содержащая фетальную бычью сыворотку (10%) [FBS] и 2 мМ/л L-глутамин) при 37°C в 5% CO<sub>2</sub>. Клетки засеивали при плотности клеток  $2,5 \times 10^4$  клеток/мл в стандартные колбы для тканевых культур на 6-12 недель до окрашивания и пересевали каждые 3-4 дня путем перенесения из колбы до трипсинизации). За около 16 часов до окрашивания для проведения флуоресцентно-активированного клеточного сортинга (FACS) клетки НТВ-94 засеивали (100000 клеток на лунку) в стандартные 12-луночные планшеты для тканевых культур в 2 мл среды НТВ94 и инкубировали при 37°C в 5% CO<sub>2</sub>. Перед окрашиванием содержание конфлюэнтных клеток было на уровне 80-90%.

Через около 16 часов культуральную среду НТВ94 удаляли из 12-луночных планшетов путем аспирации и в каждую лунку вносили 1 мл буфера для окрашивания (4°C) (натрий-фосфатный буфер [PBS], 2% FBS 0,15% NaN<sub>3</sub>). Планшеты для клеточных культур инкубировали на протяжении 1 часа на льду. Буфер для окрашивания аспирировали и вносили меченные белки TIMP-3 HIS-Мус (как природные TIMP-3, так и вариант TIMP-3), растворенные в буфере для окрашивания до 80 мкг/мл, 0,9 мл/лунку; тот же объем буфера вносили в лунку в качестве негативного контроля. Клеточные культуры в планшетах инкубировали 30 мин на льду, аспирировали и дважды смывали буфером для окрашивания (1 мл/лунку). После второго смывания буфер аспирировали и вносили 0,9 мл/лунку мышинового анти-пента-HIS AlexaFluor488-конъюгированного антитела (Qiagen, Valencia, CA), растворенного в буфере для окрашивания до 20 мкг/мл, 0,9 мл/лунку. Параллельно, окрашенный негативный контрольный образец нерелевантного конъюгированного антитела mIgG<sub>1</sub> AlexaFluor488 (eBioscience, San Diego, CA), растворенного в буфере для окрашивания до 20 мкг/мл, вносили параллельно в репликационную лунку, окрашенную известным связывающим TIMP3 HIS-Мус (например, K45S, F57N, SEQ ID NO:23).

Клеточные культуры в планшетах инкубировали на протяжении 30 мин на льду без доступа света, аспирировали и дважды отмывали буфером для окрашивания (1 мл/лунку). После второго отмывания буфер аспирировали, вносили 1 мл/лунку буфера для диссоциации клеток (без ферментов, PBS, номер по каталогу # 13151-014; Life Technologies, Grand Island NY). Клеточные культуры в планшетах инкубировали на протяжении 5 мин при 37°C и клетки переносили в пробирки с 4 мл FACS. Лунки планшета отмывали PBS (1 мл/лунку, 25°C) и полученный раствор вносили в соответствующие пробирки с FACS, содержащие клетки в буфере для диссоциации. Пробирки центрифугировали на протяжении 5 мин при 1000 об/мин для получения конгломерата клеток и аспирировали. Клетки ресуспендировали в 300 мкл 4% параформальдегида в PBS (PFA) и выдерживали при 4°C в условиях без доступа света до

проведения FACS.

Через два дня окрашивания TIMP-3 обнаруживали 8000 фиксированных событий в клетках HTB94, например, на Becton Dickinson FACS Calibur, используя FL1 для обнаружения флуоресценции AlexaFluor488. Детектор прямого светорассеяния (FSC) устанавливали на E00 и детектор бокового светорассеяния (SSC) устанавливали на 316. Используясь совместно, эти детекторы измеряют свет, отраженный от клеток, как "рассеяния вперед" и "рассеянный вбок", которые позволяют определить гейт клеток HTB-94, также называемые "закрытыми", и отделенными от неклеточного материала в пробирку в зависимости от размера и гранулярности клетки. Напряжение детектора FL1 устанавливается в значении 370. Анализ сделан, например, с помощью FlowJo vX.0.6.

Подобным образом анализировали несколько вариантов TIMP-3 на способность связываться с клетками HTB-94; результаты двух отдельных экспериментов показаны в Таблице 3 ниже (н.и. = не используется; н.п.= исследование не проводили). Девять гликовариантов TIMP-3, меченных HIS-Мус не проявляли связывание с клетками HTB-94, при этом для описанного способа регистрации сигнала FL1 не наблюдалось. Результаты представлены ниже в Таблице 3.

#### Пример 7

Данная Таблица обобщает результаты экспрессии и ингибирования MMP, полученных при экспрессии множественных мутеинов TIMP-3 в клетках млекопитающих.

Таблица 3

#### Экспрессия и активность мутеинов TIMP-3

Вариант гипергликозилирования	Выход мутеина TIMP-3 <sup>1</sup>	Поддержание ингибирования MMP2, 9 или 13 <sup>2</sup>	Сдвиг ингибирования MMP2 <sup>3</sup>	Сдвиг ингибирования MMP9 <sup>3</sup>
K45S, F57N, I205F, A208G (SEQ ID NO:57)	++	н.п.	н.п.	н.п.

K45S, F57N, A208G (SEQ ID NO:58)	++	н.п.	н.п.	н.п.
K45S, F57N, I205Y (SEQ ID NO:59)	++	н.п.	н.п.	н.п.
K45S, F57N, I205Y, A208G (SEQ ID NO:60)	++	н.п.	н.п.	н.п.
K45N, V47T, F57N, K7 5N, P77T, K94N, E96T , R138T, G173T (SEQ ID NO:61)	+	Обнаружено	7	25
K45N, V47T, F57N, K9 4N, E96T, R138T, G17 3T (SEQ ID NO:62) :	++	Обнаружено	5	15
K45N, V47T, K50N, V5 2T, F57N, V97N, K99T (SEQ ID NO:63)	-	н.п	н.п	н.п
K45S, K50N, V52T, F5 7N, V97N, K99T, R186 N, K188T (SEQ ID NO:64)	-	н.п	н.п	н.п
K45S, F57N, K94N, E9 6T, D110N, K112T, R1 38T, G173T (SEQ ID NO:65)	+	Обнаружено	6	24
K45S, F57N, T63N, K6 5T, K94N, E96T, G173 T (SEQ ID NO:66)	+	Обнаружено	2	16
K45N, V47T, K50N, V5 2T, F57N, V97N, K99T , R138T, R186N, K188 T (SEQ ID NO:67)	-	н.п.	н.п.	н.п.

K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, Q126N, R138T (SEQ ID NO: 68)	-	Н.П.	Н.П.	Н.П.
K45N, V47T, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T (SEQ ID NO: 69)	-	Н.П.	Н.П.	Н.П.
K45N, V47T, K50N, V52T, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T (SEQ ID NO: 70)	-	Н.П.	Н.П.	Н.П.
K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO: 71)	+++	Обнаружено	5	18
K45S, F57N, K75N, P77T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO: 72)	-	Н.П.	Н.П.	Н.П.
K45N, V47T, K50N, V52T, V97N, K99T, G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO: 73)	-	Н.П.	Н.П.	Н.П.
K45E, F57N, Q126N, R138T, G173T (SEQ ID NO: 74)	++	Обнаружено	4	8
K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO: 75)	++	Обнаружено	8	16
K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T (SEQ ID NO: 76)	-	Н.П.	Н.П.	Н.П.

K45S.K50N,V52T,F57N,V97N,K99T,G173T,R186N,K188T (SEQ ID NO:77)	-	н.п.	н.п.	н.п.
K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:78)	-	н.п.	н.п.	н.п.
K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186N, K188T (SEQ ID NO:79)	++	Обнаружено	3	8
K45N, V47T, F57N, V97N, K99T, R138T, G173T (SEQ ID NO:80)	++	Обнаружено	6	8
K45N, V47T, F57N, K99E G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:81)	-	н.п.	н.п.	н.п.
K45E, K49E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:82)	+	Обнаружено	1	5
K50N, V52T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO:83)	++	Обнаружено	2	1

K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T (SEQ ID NO:84)	+	Обнаружено	2	1
K50N, V52T, K94N, E96T, R138T, G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:85)	-	н.п.	н.п.	н.п.
K45E, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T , G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:86)	-	н.п.	н.п.	н.п.
K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186Q, K188Q (SEQ ID NO:87)	+++	Обнаружено	3	12
K45S F57N K94N, E96T R138T G173T (SEQ ID NO:88)	+	Подлежит определению	Подлежит опреде- лению	Подлежит опреде- лению
K45E F57N K94N, E96T R138T G173T (SEQ ID NO:89)	+	Подлежит определению	Подлежит опреде- лению	Подлежит опреде- лению
K45E F57N K94N, E96T D110N, K112T R138T G173T (SEQ ID NO:90)	+	Подлежит определению	Подлежит опреде- лению	Подлежит опреде- лению
K45E F57N K94N, E96T R138T G173T R186Q, K188Q (SEQ ID NO:91)	+	Подлежит определению	Подлежит опреде- лению	Подлежит опреде- лению



K45E F57N K94N, E96T R138T G173T R186E (SEQ ID NO:92)	+	Подлежит определению	Подлежит опреде- лению	Подлежит опреде- лению
K45E F57N K94N, E96T R138T G173T K188E (SEQ ID NO:93)	+	Подлежит определению	Подлежит опреде- лению	Подлежит опреде- лению
K45E F57N K94N, E96T R138T G173T R186N, K188T (SEQ ID NO:94)	-	Подлежит определению	Подлежит опреде- лению	Подлежит опреде- лению
K45E K50N, V52T K94N, E96T D110N, K112T R138T G173T (SEQ ID NO:95)	+	Подлежит определению	Подлежит опреде- лению	Подлежит опреде- лению
K45E K50N, V52T K94N, E96T R138T G173T K188E (SEQ ID NO:96)	+	Подлежит определению	Подлежит опреде- лению	Подлежит опреде- лению
K50N, V52T F57N K94N, E96T R138T G173T (SEQ ID NO:97)	++	Обнаружено	2	91
K50N, V52T F57N K94N, E96T D110N, K112T R138T (SEQ ID NO:98)	+++	Обнаружено	1	70
K45E F57N K94N, E96T D110N, K112T R138T (SEQ ID NO:99)	++	Обнаружено	1	128

1: выход относится к выходу TIMP-3 дикого типа (ДТ); "-" указывает на то, что наблюдаемые уровни экспрессии были ниже по сравнению с уровнями экспрессии TIMP-3 дикого типа; "+"

указывает на то, что уровни были схожи с уровнями экспрессии TIMP-3 дикого типа; "++" и "+++" указывают, что уровни экспрессии выше и значительно выше, чем данный показатель для TIMP-3 дикого типа

2: активность в пределах 10-кратной активности TIMP-3 ДТ

3: сдвиг представляет собой кратное снижение (увеличение) активности относительно соответствующей ММР

Данная Таблица обобщает сайты гликозилирования и другие характеристики множественных мутеинов TIMP-3, экспрессирующихся в клетках млекопитающих.

Таблица 4. Гликозилирование и характеристика мутеинов TIMP-3

Варианты гликозилирования	# сайтов N-гликозилирования <sup>4</sup>	Гепариновая независимость <sup>5</sup>	Связывание НТВ-94
K45S, F57N, I205F, A208G (SEQ ID NO:57)	1*	Не обнаружено	Не обнаружено
K45S, F57N, A208G (SEQ ID NO:58)	1*	Не обнаружено	Не обнаружено
K45S, F57N, I205Y (SEQ ID NO:59)	1*	Не обнаружено	н.п.
K45S, F57N, I205Y, A208G (SEQ ID NO:60)	1*	Не обнаружено	н.п.
K45N, V47T, F57N, K75N, P77T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO:61)	6	Частично	Не обнаружено
K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO62):	5	Частично	Не обнаружено
K45N, V47T, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T (SEQ ID NO:63)	4	Частично	н.п.

K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T (SEQ ID NO: 64)	4	Частично	н.п.
K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T (SEQ ID NO: 65)	5	Частично	н.п.
K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, G173T (SEQ ID NO: 66)	4	Частично	н.п.
K45N, V47T, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T (SEQ ID NO: 67)	6	Частично	н.п.
K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, Q126N, R138T (SEQ ID NO: 68)	5	Частично	н.п.
K45N, V47T, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T (SEQ ID NO: 69)	5	Частично	н.п.
K45N, V47T, K50N, V52T, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T (SEQ ID NO: 70)	5	Частично	н.п.
K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO: 71)	5	Частично	Не обнаружено
K45S, F57N, K75N, P77T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO: 72)	5	Частично	н.п.

K45N, V47T, K50N, V52T, V97N, K99T, G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:73)	5	Частично	н.п.
K45E, F57N, Q126N, R138T, G173T (SEQ ID NO:74)	4	Частично	Не обнаружено
K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO:75)	5	Частично	Не обнаружено
K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T (SEQ ID NO:76)	5	Частично	н.п.
K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:77)	5	Частично	н.п.
K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:78)	5	Обнаружено	н.п.
K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186N, K188T (SEQ ID NO:79)	5	Обнаружено	н.п.
K45N, V47T, F57N, V97N, K99T, R138T, G173T (SEQ ID NO:80)	5	Обнаружено	н.п.

K45N, V47T, F57N, K99E G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:81)	4	Обнаружено	Не обнаружено
K45E, K49E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:82)	5	Обнаружено	Не обнаружено
K50N, V52T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO:83)	4	Обнаружено	н.п.
K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T (SEQ ID NO:84)	5	Обнаружено	н.п.
K50N, V52T, K94N, E96T, R138T, G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:85)	5	Обнаружено	н.п.
K45E, F57N ,T63N, K65T, K94N, E96T ,G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:86)	5	Обнаружено	н.п.
K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186Q, K188Q (SEQ ID NO:87)	5	Обнаружено	н.п.
K45S F57N K94N, E96T R138T G173T (SEQ ID NO:88)	4	Подлежит определению	Подлежит определению

K45E F57N K94N, E96T R138T G173T (SEQ ID NO:89)	4	Подлежит определению	Подлежит определению
K45E F57N K94N, E96T D110N, K112T R138T G173T (SEQ ID NO:90)	5	Подлежит определению	Подлежит определению
K45E F57N K94N, E96T R138T G173T R186Q, K188Q (SEQ ID NO:91)	4	Подлежит определению	Подлежит определению
K45E F57N K94N, E96T R138T G173T R186E (SEQ ID NO:92)	4	Подлежит определению	Подлежит определению
K45E F57N K94N, E96T R138T G173T K188E (SEQ ID NO:93)	4	Подлежит определению	Подлежит определению
K45E F57N K94N, E96T R138T G173T R186N, K188T (SEQ ID NO:94)	5	Подлежит определению	Подлежит определению
K45E K50N, V52T K94N, E96T D110N, K112T R138T G173T (SEQ ID NO:95)	4	Подлежит определению	Подлежит определению
K45E K50N, V52T K94N, E96T R138T G173T K188E (SEQ ID NO:96)	4	Подлежит определению	Подлежит определению
K50N, V52T F57N K94N, E96T R138T G173T (SEQ ID NO:97)	5	Подлежит определению	Подлежит определению

K50N, V52T F57N K94N, E96T D110N, K112T R138T (SEQ ID NO:98)	5	Подлежит определению	Подлежит определению
K45E F57N K94N, E96T D110N, K112T R138T (SEQ ID NO:99)	4	Подлежит определению	Подлежит определению

4: Число представляет собой число сайтов N-гликозилирования, встроенных в мутеин, дополнительно к природным сайтам N-гликозилирования

5: Гепариновая независимость представляет собой характеристику (обнаружено/не обнаружено), что указывает на выделение мутеина TIMP-3 в культуральную среду при отсутствии гепарина, как описано в Примере 2

\*Мутации в остатках 208 и/или 205 проводили для стимуляции гликозилирования в природных сайтах N-гликозилирования в TIMP-3

Рассматриваются дополнительные мутеины, включающие K45S, F57N, D110N, K112T; K45S, F57N, H78N, Q80T, D110N, K112T; K45S, F57N, H78N, Q80T, D110N, K112T, Q126N; K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T Q126N; K45S, F57N, H78N, Q80T, Q126N, G173T; K45S, F57N, T63N, K65T; K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T; K45S, F57N, T63N, K65T, R138T, G173T; K45N, V47T, F57N, T63N, K65T, R138T, G173T; K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, R138T; K45N, V47T, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, R138T; K45S, F57N, Q126N, R138T, G173T; P56N, G58T, T63N, K65T, K94N, E96T, Q126N, G173T; P56N, G58T, T63N, K65T, D110N, K112T, Q126N, G173T; K49S, K50N, V52T, K53E, V97N, K99T, R186N, K188T; K50N, V52T, V97N, K99T, R186N, K188T; K49E, K53E, K188Q; K50N, V52T, R186N, K188T; K50N, V52T, F57N, R186N, K188T; K45S, K50N, V52T, F57N, R186N, K188T; K50N, V52T, F57N, T63N, K65T, R186N, K188T; K45S, K50N, V52T, F57N R186N, K188T; K45S, K49S, K50N, V52T, F57N R186N, K188T; K49S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T; K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T; K45E, K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, G173T, K188E; K45E, F57N, D110N, K112T, R138T, G173T, K188E; K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N,

K112T, G173T, K188E; K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T,  
 G173T, K188E; K45E, K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, G173T,  
 R186N, K188T; K45E, F57N, D110N, K112T, R138T, G173T, R186N,  
 K188T; K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,  
 R186N, K188T; K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,  
 R186N, K188T; K45E, K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, G173T,  
 R186Q, K188Q; K45E, F57N, D110N, K112T, R138T, G173T, R186Q,  
 K188Q; K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,  
 R186Q, K188Q; K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,  
 R186Q, K188Q; K45E, K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, K188E;  
 K45E, F57N, D110N, K112T, R138T, K188E; K45E, K50N, V52T, K94N,  
 E96T, D110N, K112T, K188E; K45E, F57N, K94N, E96T, D110N,  
 K112T, K188E; K45E, K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, R186N,  
 K188T; K45E, F57N, D110N, K112T, R138T, R186N, K188T; K45E,  
 K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186N, K188T; K45E, F57N,  
 K94N, E96T, D110N, K112T, R186N, K188T; K45E, K50N, V52T,  
 D110N, K112T, R138T, R186Q, K188Q; K45E, F57N, D110N, K112T,  
 R138T, R186Q, K188Q; K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N,  
 K112T, R186Q, K188Q; K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T,  
 R186Q, K188Q; K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, G173T, K188E;  
 K45S, F57N, D110N, K112T, R138T, G173T, K188E; K50N, V52T,  
 K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, K188E; K45S, F57N, K94N, E96T,  
 D110N, K112T, G173T, K188E; K50N, V52T, D110N, K112T, R138T,  
 G173T, R186N, K188T; K45S, F57N, D110N, K112T, R138T, G173T,  
 R186N, K188T; K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,  
 R186N, K188T; K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,  
 R186N, K188T; K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, G173T, R186Q,  
 K188Q; K45S, F57N, D110N, K112T, R138T, G173T, R186Q, K188Q;  
 K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186Q, K188Q;  
 K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186Q, K188Q;  
 K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, K188E; K45S, F57N, D110N,  
 K112T, R138T, K188E; K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T,  
 K188E; K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, K188E; K50N, V52T,  
 D110N, K112T, R138T, R186N, K188T; K45S, F57N, D110N, K112T,  
 R138T, R186N, K188T; K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T,  
 R186N, K188T; K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186N,



K188T; K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, R186Q, K188Q; K45S, F57N, D110N, K112T, R138T, R186Q, K188Q; K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T; K50N, V52T, K94N, E96T, R138T, G173T; K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T; K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T; K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T; K45S, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T; K45N, V47T, , H78N, Q80T, Q126N, R186Q, K188Q; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, Q126N, R186Q, K188Q; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, Q126N, ; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, Q126N, R138T; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, R138T, R186Q, K188Q; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; K50N, V52T, K94N, E96T, H78N, Q80T, R138T; K50N, V52T, K94N, E96T, H78N, Q80T, R138T, R186Q, K188Q; K45E, F57N, Q126N, R138T, R186Q, K188Q; K45N, V47T, F57N, Q126N, R138T, R186Q, K188Q; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, R186Q, K188Q; K45S, F57N, H78N, Q80T, Q126N, R138T, R186Q, K188Q; K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, R138T, R186Q, K188Q; K50N, V52T, K94N, E96T, H78N, Q80T, R138T, ; K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, R138T; K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q; и K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, K188Q.

Дополнительные мутеины включают K50N, V52T, P56N, G58T, R186N, K188T; K45S, K50N, V52T, P56N, G58T, R186N, K188T; K50N, V52T, P56N, G58T, T63N, K65T, R186N, K188T; K45S, K50N, V52T, P56N, G58T R186N, K188T; K45S, K49S, K50N, V52T, P56N, G58T R186N, K188T; K49S, K50N, V52T, P56N, G58T, V97N, K99T, R186N, K188T; K45S, K50N, V52T, P56N, G58T, V97N, K99T, R186N, K188T; K45E, P56N, G58T, D110N, K112T, R138T, G173T, K188E; K45E, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, K188E; K45E, K50N, V52T, D110N, K112T , R138T, G173T, R186N, K188T; K45E, P56N, G58T, D110N, K112T, R138T, G173T, R186N, K188T; K45E, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186N, K188T; K45E, P56N, G58T, D110N, K112T, R138T, G173T, R186Q, K188Q; K45E, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186Q, K188Q; K45E, P56N, G58T,

D110N, K112T, R138T, K188E; K45E, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, K188E; K45E, P56N, G58T, D110N, K112T, R138T, R186N, K188T; K45E, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186N, K188T; K45E, P56N, G58T, D110N, K112T, R138T, R186Q, K188Q; K45E, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; K45S, P56N, G58T, D110N, K112T, R138T, G173T, K188E; K45S, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, K188E; K45S, P56N, G58T, D110N, K112T, R138T, G173T, R186N, K188T; K45S, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186N, K188T; K45S, P56N, G58T, D110N, K112T, R138T, G173T, R186Q, K188Q; K45S, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186Q, K188Q; K45S, P56N, G58T, D110N, K112T, R138T, K188E; K45S, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, K188E; K45S, P56N, G58T, D110N, K112T, R138T, R186N, K188T; K45S, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186N, K188T; K45S, P56N, G58T, D110N, K112T, R138T, R186Q, K188Q; K45S, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; K45E, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T; K45E, P56N, G58T, K94N, E96T, R138T, G173T; K45S, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T; K45S, P56N, G58T, K94N, E96T, R138T, G173T; K45N, V47T, P56N, G58T, H78N, Q80T, Q126N, R186Q, K188Q; K45N, V47T, P56N, G58T, H78N, Q80T, K94N, E96T, Q126N, ; K45N, V47T, P56N, G58T, H78N, Q80T, Q126N, R138T; K45N, V47T, P56N, G58T, H78N, Q80T, R138T, R186Q, K188Q; K45N, V47T, P56N, G58T, H78N, Q80T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; K45E, P56N, G58T, Q126N, R138T, R186Q, K188Q; K45N, V47T, P56N, G58T, Q126N, R138T, R186Q, K188Q; K45N, V47T, P56N, G58T, H78N, Q80T, R186Q, K188Q; K45S, P56N, G58T, H78N, Q80T, Q126N, R138T, R186Q, K188Q; K45S, P56N, G58T, H78N, Q80T, K94N, E96T, R138T, R186Q, K188Q; K45N, V47T, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; K45S, P56N, G58T, H78N, Q80T, K94N, E96T, R138T; K45N, V47T, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q; и K45N, V47T, P56N, G58T, K94N, E96T, D110N, K112T, K188Q. Данные мутеины получают и исследуют, как описано выше в данном документе.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> AMGEN INC.

<120> ВАРИАНТЫ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ТРЕТЬЕГО ТИПА (TIMP-3), КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ

<130> А-1827-WO-РСТ

<140>

<141>

<150> 61/940,673

<151> 2014-02-17

<150> 61/802,988

<151> 2013-03-18

<150> 61/798,160

<151> 2013-03-15

<150> 61/782,613

<151> 2013-03-14

<160> 99

<170> Версия PatentIn 3.5

<210> 1

<211> 633

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

atgaccctt ggctcgggct catcgtgctc ctgggcagct ggagcctggg ggactggggc      60
gccgaggcgt gcacatgctc gccagccac cccaggacg ccttctgcaa ctccgacatc      120
gtgatccggg ccaaggtggt ggggaagaag ctggtaaagg aggggccctt cggcacgctg      180
gtctacacca tcaagcagat gaagatgtac cgaggcttca ccaagatgcc ccatgtgcag      240
tacatccaca cggaagcttc cgagagtctc tgtggcctta agctggagggt caacaagtac      300
cagtacctgc tgacaggctc cgtctatgat ggcaagatgt acacggggct gtgcaacttc      360
gtggagagggt gggaccagct caccctctcc cagcgcaagg ggctgaacta tcgggtatcac      420
ctgggttgta actgcaagat caagtctctc tactacctgc cttgctttgt gacttccaag      480
aacgagtgtc tctggaccga catgctctcc aatttcgggt accctggcta ccagtccaaa      540
cactacgctt gcattcggca gaagggcggc tactgcagct ggtaccgagg atgggcccc      600
ccgataaaa gcatcatcaa tgccacagac ccc                                     633

```

<210> 2

<211> 211

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Thr Pro Trp Leu Gly Leu Ile Val Leu Leu Gly Ser Trp Ser Leu



<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (45)..(45)

<223> Lys, Glu, Asn или Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (47)..(47)

<223> Val или Thr

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (49)..(49)

<223> Lys, Glu, Asn или Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (50)..(50)

<223> Lys или Asn

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (51)..(51)

<223> Leu, Asn или Thr

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (52)..(52)

<223> Val или Thr

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (53)..(53)

<223> Lys или Thr

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (56)..(56)

<223> Pro или Asn

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (57)..(57)

<223> Phe или Asn

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (58)..(58)

<223> Gly или Thr

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (63)..(63)

<223> Thr, Glu или Asn

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (65)..(65)

<223> Lys, Thr или Asn

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (67)..(67)  
<223> Met или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (68)..(68)  
<223> Lys или Ser

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (74)..(74)  
<223> Thr или Glu

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (75)..(75)  
<223> Lys или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (77)..(77)  
<223> Pro или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (78)..(78)  
<223> His, Asp, Glu или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (80)..(80)  
<223> Gln, Glu или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (94)..(94)  
<223> Lys или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (96)..(96)  
<223> Glu, Thr или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (97)..(97)  
<223> Val или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (98)..(98)  
<223> Asn или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (99)..(99)  
<223> Lys или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (110)..(110)  
<223> Asp или Asn



<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (112̄)..(112)  
<223> Lys или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (126̄)..(126)  
<223> Gln или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (133̄)..(133)  
<223> Lys или Ser

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (138̄)..(138)  
<223> Arg, Asn или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (140̄)..(140)  
<223> His или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (158̄)..(158)  
<223> Thr или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (160̄)..(160)  
<223> Lys или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (166̄)..(166)  
<223> Thr или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (168̄)..(168)  
<223> Met или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (173̄)..(173)  
<223> Gly или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (181̄)..(181)  
<223> His или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (183̄)..(183)  
<223> Ala или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (186̄)..(186)  
<223> Arg или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (188)..(188)  
<223> Lys или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (201)..(201)  
<223> Pro или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (203)..(203)  
<223> Lys или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (208)..(208)  
<223> Ala, Val или Tyr

<400> 3  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Gly Xaa Xaa Xaa Thr Leu Val Tyr Xaa Ile  
50 55 60

Xaa Gln Xaa Xaa Met Tyr Arg Gly Phe Xaa Xaa Met Xaa Xaa Val Xaa  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Xaa Leu Xaa  
85 90 95

Xaa Xaa Xaa Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Xaa Gly Xaa  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Xaa Leu Thr  
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Xaa Gly Leu Asn Tyr Xaa Tyr Xaa Leu Gly Cys Asn  
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Xaa Ser Xaa  
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Xaa Asp Xaa Leu Ser Asn Phe Xaa Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys Xaa Tyr Xaa Cys Ile Xaa Gln Xaa Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Xaa Asp Xaa Ser Ile Ile Asn Xaa  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 4

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (22)..(22)

<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (25)..(25)

<223> Thr, His, Lys, Pro, Arg, Ser или Trp

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (27)..(27)

<223> Ser или Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (28)..(28)

<223> Pro, Asp, Leu или Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (32)..(32)

<223> Gln или Asn

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Asp или Thr

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (43)..(43)

<223> Arg, Thr, Phe, Ala или Asn

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (45)..(45)

<223> Lys, Ile или Thr

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (46)..(46)  
<223> Val или Asp

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (48)..(48)  
<223> Gly или Ser

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (49)..(49)  
<223> Lys или Ser

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (51)..(51)  
<223> Leu или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (53)..(53)  
<223> Lys или Thr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (54)..(54)  
<223> Glu или Tyr

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (67)..(67)  
<223> Met или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (68)..(68)  
<223> Lys или Ile

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (78)..(78)  
<223> His, Asp или Trp

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (202)..(202)  
<223> Asp или Asn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (207)..(207)  
<223> Asn или Ser

<400> 4  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Ser His Pro Xaa  
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Xaa Ile Val Ile Xaa Ala Xaa Xaa Val Xaa  
35 40 45

Xaa Lys Xaa Val Xaa Xaa Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Xaa Xaa Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro Xaa Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Xaa Lys Ser Ile Ile Xaa Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 5

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида



<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<400> 5  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Ser Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 6

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)

<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (16)..(16)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17)..(17)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18)..(18)

<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19)..(19)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (22)..(22)

<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<400> 6

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Glu Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 7

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 7  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 8

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида



<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)

<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19)..(19)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (22)..(22)

<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<400> 8

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Glu  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 9

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 9  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro Glu Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 10

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (9)..(9)

<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10)..(11)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>



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

<210> 11

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)



<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (15)..(15)  
 <223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19)..(19)  
 <223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23)..(23)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 11  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
 20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile  
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro Glu Val Glu  
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 12

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)

<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19)..(19)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (22)..(22)

<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<400> 12

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro Glu Val Glu  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 13

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (22)..(22)

<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 13

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Glu Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205



Thr Asp Pro  
210

<210> 14

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (9)..(9)

<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (10)..(11)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>



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

<210> 15

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 15  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Thr Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Asp Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 16

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (18)..(18)  
 <223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19)..(19)  
 <223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23)..(23)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <400> 16  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
 20 25 30  
  
 Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly  
 35 40 45  
  
 Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
 50 55 60  
  
 Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Glu Val Glu  
 65 70 75 80  
  
 Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
 85 90 95  
  
 Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
 100 105 110  
  
 Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
 115 120 125  
  
 Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn  
 130 135 140



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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 17

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (21)..(21)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23)..(23)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <400> 17  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
 20 25 30  
  
 Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly  
 35 40 45  
  
 Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
 50 55 60  
  
 Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Asp Val Glu  
 65 70 75 80  
  
 Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
 85 90 95  
  
 Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
 100 105 110  
  
 Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
 115 120 125  
  
 Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn  
 130 135 140  
  
 Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys  
 145 150 155 160  
  
 Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
 165 170 175  
  
 Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
 180 185 190  
  
 Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
 195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 18  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<400> 18  
Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа



<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19)..(19)  
 <223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23)..(23)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида  
 <400> 19  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
 20 25 30  
 Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly  
 35 40 45  
 Asn Lys Thr Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile  
 50 55 60



Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Glu Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 20

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (18)..(18)

<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19)..(19)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (22)..(22)

<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<400> 20

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Asn Lys Thr Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 21

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (22)..(22)

<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<400> 21

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Asn Lys Thr Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Glu Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 22  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)



<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<400> 22

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 23

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 23  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 24

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 24  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Ser Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn  
130 135 140

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 25

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида



<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 25  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Asp Val Glu  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 26  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 26

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 27

<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 27  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Asn Lys Thr Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 28

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида



<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 28  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Ser Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 29

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 29  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Ser Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Ser Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 30

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 30  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro

<210> 31  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>





Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
 20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Asn Phe Thr Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
 115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
 195 200 205

Thr Asp Pro  
 210

<210> 32

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 32  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Asn Phe Thr Thr Leu Val Tyr Asn Ile  
50 55 60

Thr Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 33

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 33  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 34  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES



<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 34  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Ser Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala

Thr Asp Pro  
210

<210> 35  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 35

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Ser Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn  
130 135 140

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 36

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)  
 <223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19)..(19)  
 <223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23)..(23)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 36  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
 20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Asn Ile  
 50 55 60

Thr Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 37

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)



<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (17)..(17)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19)..(19)  
 <223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23)..(23)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <400> 37  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
 20 25 30  
  
 Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly  
 35 40 45  
  
 Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
 50 55 60  
  
 Asn Gln Thr Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
 65 70 75 80  
  
 Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
 85 90 95  
  
 Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
 100 105 110  
  
 Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
 115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 38

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)

<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (22)..(22)

<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 38

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Asn Met Thr His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 39  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<400> 39

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro Asn Val Thr  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 40

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность



<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 40  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 41

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 41  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Asn  
85 90 95

Val Thr Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 42

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 42  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Asn Asn Thr Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175



Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 43  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 43

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 44

<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 44  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Asn Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 45

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 45  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95



Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn  
130 135 140

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 46

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 46  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Asn Tyr Thr Leu Gly Cys Asn  
130 135 140

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 47

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 47  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro

<210> 48  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>





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

<210> 49

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 49  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 50  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 50  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys Asn Tyr Thr Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 51  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>



<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 51  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala

Thr Asp Pro  
210

<210> 52  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 52

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

<210> 53

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)  
 <223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Ser или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Leu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19)..(19)  
 <223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23)..(23)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <400> 53  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
 20 25 30  
  
 Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly  
 35 40 45  
  
 Lys Lys Thr Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Asp Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 54

<211> 211

<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES



<222> (17)..(17)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Asp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19)..(19)  
 <223> Trp или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23)..(23)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида

<400> 54  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
 20 25 30  
  
 Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly  
 35 40 45  
  
 Lys Lys Asn Val Thr Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
 50 55 60  
  
 Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
 65 70 75 80  
  
 Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
 85 90 95  
  
 Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
 100 105 110  
  
 Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
 115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 55  
<211> 211  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (2)..(2)  
<223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)

<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Glu или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (23)..(23)  
 <223> Ala или любая аминокислота из гетерологического сигнального пептида  
  
 <400> 55  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
 20 25 30  
  
 Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly  
 35 40 45  
  
 Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
 50 55 60  
  
 Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
 65 70 75 80  
  
 Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
 85 90 95  
  
 Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
 100 105 110  
  
 Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
 115 120 125  
  
 Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn  
 130 135 140  
  
 Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys  
 145 150 155 160  
  
 Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
 165 170 175  
  
 Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Tyr  
 195 200 205

Thr Asp Pro  
 210

<210> 56  
 <211> 211  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Met или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Thr или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Pro или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Ile или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)

<223> Val или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (10)..(11)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (14)..(14)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> Ser или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (16)..(16)  
<223> Leu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (18)..(18)  
<223> Asp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> Trp или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (20)..(20)  
<223> Gly или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (22)..(22)  
<223> Glu или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ala или любая аминокислота из гетерологичного сигнального пептида

<400> 56

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln  
20 25 30

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

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile  
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln  
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu  
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys  
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr  
115 120 125

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

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

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly  
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys  
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Val  
195 200 205

Thr Asp Pro  
210

<210> 57

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45S, F57N, I205F, A208G)

<400> 57

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Phe Ile Asn Gly Thr Asp Pro  
180 185

<210> 58

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45S, F57N, A208G)

<400> 58



Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Gly Thr Asp Pro  
180 185

<210> 59

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45S, F57N, I205Y)

<400> 59

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Tyr Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 60

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45S, F57N, I205Y, A208G)

<400> 60

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Tyr Ile Asn Gly Thr Asp Pro  
180 185

<210> 61

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45N, V47T, F57N, K75N, P77T, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 61

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Asn Met Thr His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 62

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 62

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 63

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45N,V47T,K50N,V52T,F57N,V97N,K99T)

<400> 63

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

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

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 64

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T)

<400> 64

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

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

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 65

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T)

<400> 65

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 66

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, G173T)

<400> 66

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Asn Ile Thr Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185



<210> 67  
<211> 188  
<212> Белок  
<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45N, V47T, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T)

<400> 67

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

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

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 68  
<211> 188  
<212> Белок  
<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, Q126N, R138T)

<400> 68

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Asn Ile Thr Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Asn Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 69

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45N, V47T, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T)

<400> 69

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

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

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 70

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45N, V47T, K50N, V52T, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T)

<400> 70

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

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

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 71

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 71

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro Asn Val Thr Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 72

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45S, F57N, K75N, P77T, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 72

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Asn Met Thr His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 73

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45N, V47T, K50N, V52T, V97N, K99T, G173T, R186N, K188T)

<400> 73

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

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

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 74  
<211> 188  
<212> Белок  
<213> Homo sapiens

<220>  
<223> huTIMP3 (K45E, F57N, Q126N, R138T, G173T)

<400> 74  
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Asn Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 75

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 75

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Asn Ile Thr Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160



Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 76

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T)

<400> 76

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

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

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 77

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45S,K50N,V52T,F57N,V97N,K99T,G173T,R186N,K188T)

<400> 77

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

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

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 78

<211> 188

<212> Белок  
<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45N,V47T, F57N, K94N,E96T, G173T, R186N,K188T)

<400> 78

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 79

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45N,V47T, F57N, K94N,E96T, D110N,K112T, R186N,K188T)

<400> 79

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 80

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45N,V47T, F57N, V97N,K99T, R138T, G173T)

<400> 80

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

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

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 81

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45N,V47T, F57N, K99E G173T, R186N,K188T)

<400> 81

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Val Asn Glu Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 82

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45E, K49E, F57N, K94N,E96T, D110N,K112T, G173T, R186N,K188T)

<400> 82

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Glu Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 83

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3 (K50N,V52T, K94N,E96T, R138T, G173T)

<400> 83

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 84

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45E, K50N,V52T, K94N,E96T, D110N,K112T, R138T, G173T)

<400> 84

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110



Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 85

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K50N,V52T, K94N,E96T, R138T, G173T, R186N,K188T)

<400> 85

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 86

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45E, F57N ,T63N,K65T, K94N,E96T ,G173T, R186N,K188T)

<400> 86

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Asn Ile Thr Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 87

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> huTIMP3(K45N,V47T, F57N, K94N,E96T, D110N,K112T, G173T, R186Q,K188Q)

<400> 87

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Gln Gln Gln Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 88  
<211> 188  
<212> Белок  
<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K45S, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 88

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 89  
<211> 188  
<212> Белок  
<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 89

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 90

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T)

<400> 90

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 91

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, R186Q, K188Q)

<400> 91

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Gln Gln Gln Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 92

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, R186E)

<400> 92

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Glu Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 93

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, K188E)

<400> 93

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80



Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Glu Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 94

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, R186N, K188T)

<400> 94

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 95

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T)

<400> 95

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 96

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, R138T, G173T, K188E)

<400> 96

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Glu Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 97

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K50N, V52T, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 97

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 98

<211> 188

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K50N, V52T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T)

<400> 98

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

<210> 99  
<211> 188  
<212> Белок  
<213> Homo sapiens

<220>

<223> HuTIMP3(K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T)

<400> 99

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly  
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg  
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser  
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu  
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn  
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu  
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr  
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp  
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala  
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala  
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro  
180 185

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Выделенный мутеин TIMP-3, имеющий зрелый участок, аминокислотная последовательность которого по меньшей мере на 95 % идентична зрелому участку TIMP-3, представленному в SEQ ID NO:2, имеющий по меньшей мере одну мутацию, при этом мутация выбрана из группы, состоящей из K45E; K45N; K45S; V47T; K49N; K49E; K49S; K50N; L51T; L51N; V52T; K53T; P56N; F57N; G58T; T63E; T63N; K65T; K65N; M67T; K68S; T74E; K75N; P77T; H78D; H78E; H78N; Q80E; Q80T; K94N; E96T; E96N; V97N; N98T; K99T; D110N; K112T; Q126N; K133S; R138T; R138N; H140T; T158N; K160T; T166N; M168T; G173T; H181N; A183T; R186N; R186Q, R186E, K188T; K188Q, K188E, P201N; K203T; I205F, I205Y, A208G, A208V и A208Y.

2. Выделенный мутеин TIMP-3, имеющий зрелый участок, аминокислотная последовательность которого по меньшей мере на 95% идентична зрелому участку TIMP-3, представленному в SEQ ID NO:2, содержащий мутацию F57N и по меньшей мере одну дополнительную мутацию, причем мутация представляет собой замещение одного или более остатков K в TIMP-3.

3. Мутеин TIMP-3 по п. 2, отличающийся тем, что в результате дополнительной мутации в аминокислотную последовательность вводится N-связанный сайт гликозилирования.

4. Выделенный мутеин TIMP-3, имеющий зрелый участок, аминокислотная последовательность которого по меньшей мере на 90 % идентична зрелому участку TIMP-3, представленному в SEQ ID NO:2, причем мутеин содержит по меньшей мере одну мутацию, в результате которой в аминокислотную последовательность вводится по меньшей мере один N-связанный сайт гликозилирования.

5. Мутеин TIMP-3 по п. 4, отличающийся тем, что в него введены два, три, четыре, пять или шесть N- связанных сайтов гликозилирования.

6. Мутеин TIMP-3 по п. 3, отличающийся тем, что N-связанный сайт гликозилирования вводится в участок аминокислотной последовательности TIMP-3, выбранной из группы, состоящей из: участок, содержащий аминокислоты 48-54; участок, содержащий аминокислоты 93-100; участок, содержащий аминокислоты 121-125; участок, содержащий аминокислоты 143-152;

участок, содержащий аминокислоты 156-164; участок, содержащий аминокислоты 183-191, и их комбинации.

7. Мутеин TIMP-3 по п. 6, отличающийся тем, что в него введены два, три, четыре, пять или шесть (или более) N-связанных сайтов гликозилирования.

8. Выделенный мутеин TIMP-3, имеющий зрелый участок, аминокислотная последовательность которого по меньшей мере на 95% идентична зрелому участку TIMP-3, представленному в SEQ ID NO:2, причем мутеин имеет по меньшей мере одну мутацию, выбранную из группы, состоящей из:

(a) одной или более мутаций в поверхностном положительно заряженном участке TIMP-3, которые приводят к изменению характеристик заряженного участка TIMP-3, которые имитируют заряженную поверхность TIMP-1, TIMP-2 или TIMP-4;

(b) одной или более мутаций, которые снижают чувствительность к протеолитическому расщеплению;

(c) одной или более мутаций, которые приводят к снижению взаимодействия мутеина TIMP-3 и фагоцитарного рецептора LRP-1;

(d) одной или более мутаций, которые приводят к снижению взаимодействия мутеина TIMP-3 с гепарином или с внеклеточными матриксными компонентами;

(e) присоединение одного или более остатков цистеинила к нативной последовательности TIMP-3;

(f) улучшенные фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства;

(g) одной или более мутаций, которые вводят по меньшей мере один N-связанный сайт гликозилирования; и

(h) комбинаций мутаций, описанные под (a)-(g).

9. Мутеин TIMP-3 по п. 8, который выбирают из группы, состоящей из:

i. K45E, K49S; (SEQ ID NO: 5)

ii. K45E, K49E; (SEQ ID NO: 6)

iii. K45E, T63E; (SEQ ID NO: 7)

iv. K45E, Q80E; (SEQ ID NO: 8)

v. K45E, T63E, H78E; (SEQ ID NO: 10)

vi. T63E, H78E, Q80E; (SEQ ID NO: 11)



- vii. K45E, T63E, H78E, Q80E; (SEQ ID NO: 12)
- viii. T63E, T74E, H78E; (SEQ ID NO: 13)
- ix. T63E, T74E, H78D; (SEQ ID NO: 14)
- x. L51T, T74E, H78D; (SEQ ID NO: 53)
- xi. T74E, H78E, Q80E; (SEQ ID NO: 16)
- xii. T74E, H78D, Q80E; (SEQ ID NO: 17)
- xiii. K45N, V47T; (SEQ ID NO: 26)
- xiv. K65N, M67T; (SEQ ID NO: 37)
- xv. K45N, V47T, T63E, T74E, H78E; (SEQ ID NO: 18)
- xvi. K49N, L51T, T63E, T74E, H78E; (SEQ ID NO: 19)
- xvii. K45E, K49N, L51T, T63E; (SEQ ID NO: 20)
- xviii. K49N, L51T, T74E, H78E; (SEQ ID NO: 21)
- xix. K49N, L51T; (SEQ ID NO: 27)
- xx. K50N, V52T; (SEQ ID NO: 30)
- xxi. L51N, K53T; (SEQ ID NO: 54)
- xxiii. F57N; (SEQ ID NO: 33)
- xxiii. P56N, G58T; (SEQ ID NO: 31)
- xxiv. T63N, K65T; (SEQ ID NO: 36)
- xxv. P56N, G58T, T63N, K65T; (SEQ ID NO: 32)
- xxvi. K75N, P77T; (SEQ ID NO: 38)
- xxvii. H78N, Q80T; (SEQ ID NO: 39)
- xxviii. K94N, E96T; (SEQ ID NO: 40)
- xxix. E96N, N98T; (SEQ ID NO: 41)
- xxx. V97N, K99T; (SEQ ID NO: 42)
- xxxi. D110N, K112T; (SEQ ID NO: 43)
- xxxii. Q126N; (SEQ ID NO: 44)
- xxxiii. R138N, H140T; (SEQ ID NO: 46)
- xxxiv. R138T; (SEQ ID NO: 45)
- xxxv. T158N, K160T; (SEQ ID NO: 47)
- xxxvi. T166N, M168T; (SEQ ID NO: 48)
- xxxvii. G173T; (SEQ ID NO: 49)
- xxxviii. H181N, A183T; (SEQ ID NO: 50)
- xxxix. R186N, K188T; (SEQ ID NO: 51)
- xl. P201N, K203T; (SEQ ID NO: 52)
- xli. A208Y; (SEQ ID NO: 55)
- xlii. A208V; (SEQ ID NO: 56)

- xliii. K45S, F57N; (SEQ ID NO: 23)
- xliv. K49S, F57N; (SEQ ID NO: 28)
- xlv. K68S, F57N; (SEQ ID NO: 34)
- xlvi. K133S, F57N; (SEQ ID NO: 35)
- xlvii. K45S, K133S, F57N; (SEQ ID NO: 24)
- xlviii. K49S, K68S, F57N (SEQ ID NO: 29).
- xlix. K45S, F57N, I205F, A208G (SEQ ID NO:57)
- l. K45S, F57N, A208G (SEQ ID NO:58)
- li. K45S, F57N, I205Y (SEQ ID NO:59)
- lii. K45S, F57N, I205Y, A208G (SEQ ID NO:60)
- liii. K45N, V47T, F57N, K75N, P77T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO:61)
- liv. K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO62):
- lv. K45N, V47T, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T (SEQ ID NO:63)
- lvi. K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T (SEQ ID NO:64)
- lvii. K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T (SEQ ID NO:65)
- lviii. K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, G173T (SEQ ID NO:66)
- lix. K45N, V47T, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T (SEQ ID NO:67)
- lx. K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, Q126N, R138T (SEQ ID NO:68)
- lxi. K45N, V47T, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T (SEQ ID NO:69)
- lxii. K45N, V47T, K50N, V52T, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T (SEQ ID NO:70)
- lxiii. K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO:71)
- lxiv. K45S, F57N, K75N, P77T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO:72)
- lxv. K45N, V47T, K50N, V52T, V97N, K99T, G173T, R186N, K188T (SEQ ID NO:73)
- lxvi. K45E, F57N, Q126N, R138T, G173T (SEQ ID NO:74)
- lxviii. K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO:75)

lxviii. K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T  
(SEQ ID NO:76)

lxix. K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, G173T, R186N, K188T (SEQ  
ID NO:77)

lxx. K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, G173T, R186N, K188T  
(SEQ ID NO:78)

lxxi. K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186N,  
K188T (SEQ ID NO:79)

lxxii. K45N, V47T, F57N, V97N, K99T, R138T, G173T (SEQ ID  
NO:80)

lxxiii. K45N, V47T, F57N, K99E, G173T, R186N, K188T (SEQ ID  
NO:81)

lxxiv. K45E, K49E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,  
R186N, K188T (SEQ ID NO:82)

lxxv. K50N, V52T, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO:83)

lxxvi. K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T,  
G173T (SEQ ID NO:84)

lxxvii. K50N, V52T, K94N, E96T, R138T, G173T, R186N, K188T  
(SEQ ID NO:85)

lxxviii. K45E, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, G173T, R186N,  
K188T (SEQ ID NO:86)

lxxix. K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,  
R186Q, K188Q (SEQ ID NO:87)

lxxx. K45S, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO:88)

lxxxii. K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T (SEQ ID NO:89)

lxxxiii. K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T (SEQ  
ID NO:90)

lxxxiiii. K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, R186Q, K188Q (SEQ  
ID NO:91)

lxxxv. K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, R186E (SEQ ID  
NO:92)

lxxxvi. K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, K188E (SEQ ID  
NO:93)

lxxxvii. K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, R186N, K188T (SEQ  
ID NO:94)

lxxxviii. K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T

G173T (SEQ ID NO:95)

lxxxviii. K45E K50N, V52T K94N, E96T R138T G173T K188E  
(SEQ ID NO:96)

lxxxix. K50N, V52T F57N K94N, E96T R138T G173T (SEQ ID  
NO:97)

xc. K50N, V52T F57N K94N, E96T D110N, K112T R138T (SEQ ID  
NO:98) и

xcі. K45E F57N K94N, E96T D110N, K112T R138T (SEQ ID  
NO:99).

10. Мутеин TIMP-3 по п. 8, который выбирают из группы, состоящей из: K49E, K50E, K53E, K99E, R186Q, K188Q; K49S, K50N/V52T, K53E, V97N/K99T, R186N/K188T; K50N/V52T, V97N/K99T, R186N/K188T; K49E, K53E, K188Q; K50N/V52T, R186N/K188T; K50N/V52T, F57N, R186N/K188T; K45S, K50N/V52T, F57N, R186N/K188T; K50N/V52T, F57N, T63N/K65T, R186N/K188T; K45S, K50N/V52T, F57N R186N/K188T; K45S, K49S, K50N/V52T, F57N R186N/K188T; K49S, K50N/V52T, F57N, V97N/K99T, R186N/K188T; K45S, K50N/V52T, F57N, V97N/K99T, R186N/K188T; K45S, F57N, D110N, K112T; K45S, F57N, H78N, Q80T, D110N, K112T; K45S, F57N, H78N, Q80T, D110N, K112T, Q126N; K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T Q126N; K45S, F57N, H78N, Q80T, Q126N, G173T; K45S, F57N, T63N, K65T; K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T; K45S, F57N, T63N, K65T, R138T, G173T; K45N, V47T, F57N, T63N, K65T, R138T, G173T; K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, R138T; K45N, V47T, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, R138T; K45S, F57N, Q126N, R138T, G173T; P56N, G58T, T63N, K65T, K94N, E96T, Q126N, G173T; P56N, G58T, T63N, K65T, D110N, K112T, Q126N, G173T; K49S, K50N, V52T, K53E, V97N, K99T, R186N, K188T; K50N, V52T, V97N, K99T, R186N, K188T; K49E, K53E, K188Q; K50N, V52T, R186N, K188T; K50N, V52T, F57N, R186N, K188T; K45S, K50N, V52T, F57N, R186N, K188T; K50N, V52T, F57N, T63N, K65T, R186N, K188T; K45S, K50N, V52T, F57N R186N, K188T; K45S, K49S, K50N, V52T, F57N R186N, K188T; K49S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T; K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T; K45E, K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, G173T, K188E; K45E, F57N, D110N, K112T, R138T, G173T, K188E; K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,

K188E; K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, K188E;  
 K45E, K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, G173T, R186N, K188T;  
 K45E, F57N, D110N, K112T, R138T, G173T, R186N, K188T; K45E,  
 K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186N, K188T;  
 K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186N, K188T;  
 K45E, K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, G173T, R186Q, K188Q;  
 K45E, F57N, D110N, K112T, R138T, G173T, R186Q, K188Q; K45E,  
 K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186Q, K188Q;  
 K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186Q, K188Q;  
 K45E, K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, K188E; K45E, F57N,  
 D110N, K112T, R138T, K188E; K45E, K50N, V52T, K94N, E96T,  
 D110N, K112T, K188E; K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T,  
 K188E; K45E, K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, R186N, K188T;  
 K45E, F57N, D110N, K112T, R138T, R186N, K188T; K45E, K50N,  
 V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186N, K188T; K45E, F57N, K94N,  
 E96T, D110N, K112T, R186N, K188T; K45E, K50N, V52T, D110N,  
 K112T, R138T, R186Q, K188Q; K45E, F57N, D110N, K112T, R138T,  
 R186Q, K188Q; K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T,  
 R186Q, K188Q; K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q,  
 K188Q; K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, G173T, K188E; K45S,  
 F57N, D110N, K112T, R138T, G173T, K188E; K50N, V52T, K94N,  
 E96T, D110N, K112T, G173T, K188E; K45S, F57N, K94N, E96T,  
 D110N, K112T, G173T, K188E; K50N, V52T, D110N, K112T, R138T,  
 G173T, R186N, K188T; K45S, F57N, D110N, K112T, R138T, G173T,  
 R186N, K188T; K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,  
 R186N, K188T; K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,  
 R186N, K188T; K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, G173T, R186Q,  
 K188Q; K45S, F57N, D110N, K112T, R138T, G173T, R186Q, K188Q;  
 K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186Q, K188Q;  
 K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186Q, K188Q;  
 K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, K188E; K45S, F57N, D110N,  
 K112T, R138T, K188E; K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T,  
 K188E; K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, K188E; K50N, V52T,  
 D110N, K112T, R138T, R186N, K188T; K45S, F57N, D110N, K112T,  
 R138T, R186N, K188T; K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T,  
 R186N, K188T; K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186N,

K188T; K50N, V52T, D110N, K112T, R138T, R186Q, K188Q; K45S, F57N, D110N, K112T, R138T, R186Q, K188Q; K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T; K50N, V52T, K94N, E96T, R138T, G173T; K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T; K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T; K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T; K45S, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T; K45N, V47T, , H78N, Q80T, Q126N, R186Q, K188Q; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, Q126N, R186Q, K188Q; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, Q126N; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, Q126N, R138T; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, R138T, R186Q, K188Q; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; K50N, V52T, K94N, E96T, H78N, Q80T, R138T; K50N, V52T, K94N, E96T, H78N, Q80T, R138T, R186Q, K188Q; K45E, F57N, Q126N, R138T, R186Q, K188Q; K45N, V47T, F57N, Q126N, R138T, R186Q, K188Q; K45N, V47T, F57N, H78N, Q80T, R186Q, K188Q; K45S, F57N, H78N, Q80T, Q126N, R138T, R186Q, K188Q; K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, R138T, R186Q, K188Q; K50N, V52T, K94N, E96T, H78N, Q80T, R138T, ; K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186Q, K188Q; и K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, R138T; K45N, V47T, F57N, K94N, E96T

11. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая мутеин TIMP-3 по любому из пп. 1-10.

12. Вектор экспрессии, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту по п. 11.

13. Выделенная клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная с помощью вектора экспрессии по п. 12.

14. Способ получения рекомбинантного мутеина TIMP-3, включающий культивирование трансформированной или трансфицированной клетки-хозяина по п. 13 в условиях, способствующих экспрессии мутеина TIMP-3 и извлечению мутеина TIMP-3.

15. Композиция, содержащая мутеин TIMP-3 по любому из пп. 1-10 и физиологически приемлемый растворитель, вспомогательное вещество или носитель.

16. Способ лечения состояния, в котором матриксные металлопротеиназы (ММП) и/или другие протеиназы, ингибированные или ингибируемые TIMP-3, играют причинную или усугубляющую роль, включающий введение субъекту, страдающему таким состоянием, количества композиции по п. 15, необходимого для лечения данного состояния.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что состояние выбирают из группы, состоящей из воспалительных состояний, остеоартрита, ишемии миокарда, реперфузионного повреждения и развития застойной сердечной недостаточности.

18. Способ по п. 16, отличающийся тем, что состояние выбирают из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и идиопатического фиброза легких (ИФЛ), воспалительного заболевания кишечника (например, неспецифического язвенного колита, болезни Крона и целиакии), псориаза, миокардита, включая вирусный миокардит, воспаления, связанного с атеросклерозом, и артритов, включая ревматоидный артрит и псориатический артрит.

19. Способ по п. 16, отличающийся тем, что состояние выбирают из группы, состоящей из: дистрофический буллезный эпидермолиз, остеоартрит, псевдоподагру, ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, заболевание периодонта, язву, включающая язву роговицы, эпидермиса или желудка, заживление ран после операций, рестеноз, эмфизему, болезнь Педжета, остеопороз, склеродермию, компрессионную атрофию кости или тканей (при пролежнях), холестеатому, патологическое заживления ран, ревматоидный артрит, ревматоидный полиартрит, начало системного ревматоидного артрита, анкилозирующий спондилит, энтеропатический артрит, реактивный артрит, синдром Рейтера, SEA-синдром (серонегативность, энтезопатия, артропатический синдром), дерматомиозит, псориатический артрит, склеродермию, системную красную волчанку, васкулиты, миозит, полимиозит, дерматомиозит, остеоартрит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, артериит, ревматическую полимиалгию, саркоидоз, склероз, первичный билиарный склероз, склерозирующий

холангит, синдром Шегрена, псориаз, пятнистый псориаз, каплевидный псориаз, псориаз складок, пустулезный псориаз, псориагическую эритродермию, дерматит, атопический дерматит, атеросклероз, волчанку, болезнь Стилла, системную красную волчанку (СКВ), тяжелую псевдопаралитическую миастению, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, целиакию (болезнь глютеновой недостаточности), энтеропатии, связанные с серонегативными артропатиями, микроскопический или коллагеновый колит, эозинофильный гастроэнтерит или резервуарный илеит, возникающий после проктоколэктомии и повздошно-анального анастомоза, панкреатит, инсулинзависимый сахарный диабет, мастит, холецистит, холангит, перихолангит, рассеянный склероз (РС), астму (в том числе экзогенную и эндогенную астму, а также связанные с ними хронические воспалительные заболевания или гиперчувствительность дыхательных путей), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ, например хронический бронхит, эмфизема), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), респираторный дистресс-синдром, муковисцидоз, легочную гипертензию, легочную вазоконстрикцию, острое повреждение легких, аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперсенситивный пневмонит, эозинофильную пневмонию, бронхит, аллергический бронхит, бронхоэктатическую болезнь, туберкулез, аллергический пневмонит, профессиональную астму, астму как расстройство, саркоид, реактивную болезнь (или дисфункцию) дыхательных путей, биссиноз, интерстициальную болезнь легких, гиперэозинофильный синдром, ринит, синусит, и паразитарные болезни легких, гиперреактивность дыхательных путей, вызванная вирусами (например, респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), вирусом парагриппа (PIV), риновирусами (RV) и аденовирусом), болезнь Гийена-Барре, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, синдром Рейно, аутоиммунный гепатит, реакцию трансплантата против хозяина (РТПХ), церебральную ишемию, черепно-мозговую травму, рассеянный склероз, невропатию, миопатию, повреждение спинного мозга и боковой амиотрофический склероз (БАС).

По доверенности



1	11	21	31	41	51
<u>MTPWLGLIVL</u>	<u>LGSWSLGDWG</u>	<u>AEACTCSPSH</u>	PQDAFCNSDI	VIRAKVVGKK	LVKEGPFGL
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXCTCSPSH	PQDAFCNSDI	VIRAXVVGXX	XXXEGXXXTL
61	71	81	91	101	111
VYTIKQMKMY	RGFTKMPHVQ	YIHITEASESL	CGLKLEVNKY	QYLLTGRVYD	GKMYTGLCNF
VYXIXQXXMY	RGFXXMXXVX	YIHITEASESL	CGLXLXXXXY	QYLLTGRVYX	GXMYTGLCNF
121	131	141	151	161	171
VERWDQLTSL	QRKGLNYRYH	LGCNCKIKSC	YYLPCFVTSK	NECLWTDMLS	NFGYPGYQSK
VERWDXLTSL	QRXGLNYXYX	LGCNCKIKSC	YYLPCFVXSX	NECLWDXDLS	NFXYPGYQSK
181	191	201	211		
HYACIRQKGG	YCSWYRGWAP	PDKSIINATD	P		
XYXCIXQXGG	YCSWYRGWAP	XDXSIINXTD	P		

1/6

Фигура 1

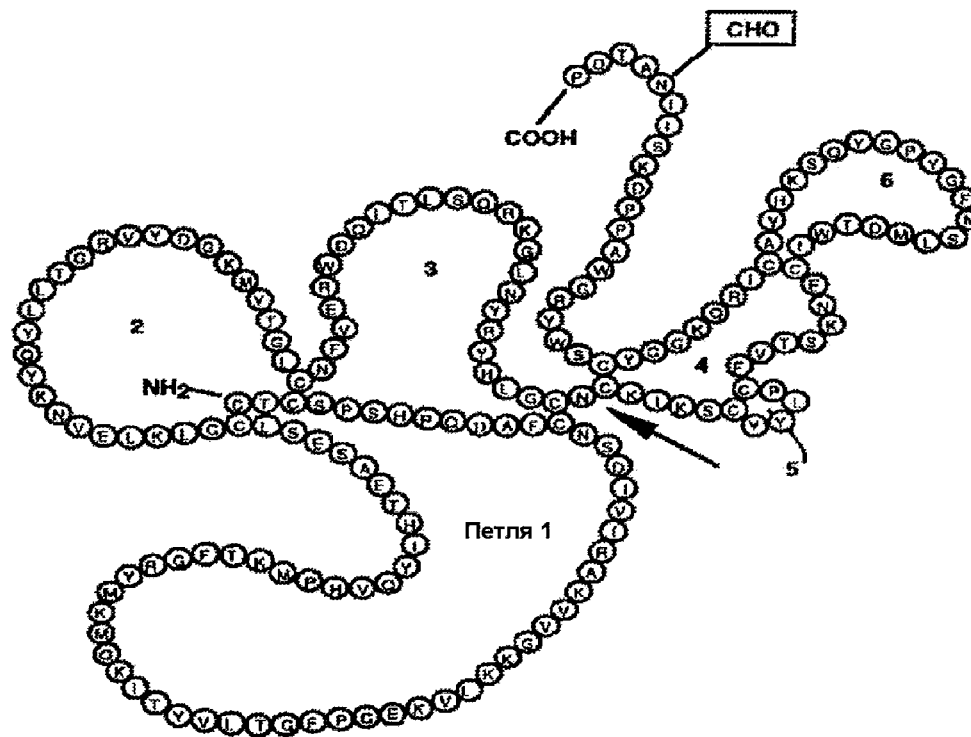
```

1          11          21          31          41          51
MTPWLGLLIVL LGSWSLGDWG AEACTCSPSH PQDAFCNSDI VIRAKVVGKK LVKEGPFGL
                *X**X** *X*****X* **X**X**X** X**X*****
61          71          81          91          101         111
VYTIKQMKMY RGFTKMPHVQ YIHTEASESL CGLKLEVNKY QYLLTGRVYD GKMYTGLCNF
**X**X**X** *****X** ***** *****X***** *****
121         131         141         151         161         171
VERWDQLTSL QRKGLNYRYH LGCNCKIKSC YYLPCFVTSK NECLWTDMLS NFGYPGYQSK
***** ***** ***** ***** ***** *****
181         191         201         211
HYACIRQKGG YCSWYRGWAP PDKSIINATD P
***** ***** *X*****X** *

```

2/6

Фигура 2



Фигура 3

4/6

```
1      11      21      31      41      51
MTPWLGGLIVL LGSWSLGDWG AEACTCSPSH PQDAFCNSDI VIRAKVVGKK LVKEGPFGTL
XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXCTCSPSH PQDAFCNSDI VIXAVVGKK LVXXGPFGTL

61      71      81      91      101     111
VYTIKQMKMY RGFTKMPHVQ YIHTEASESL CGLKLEVNKY QYLLTGRVYD GKMYTGLCNF
VYTIQXXMY XXXXXXXXVQ YIHTEASESL CGLKLEVNKY QYLLTGRVYD GKMYTGLCNF

121     131     141
VERWDQLTLS QRKGLNYRYH LGCN
VERWDQLTLS QRKGLNYRYH LGCN
```

Фигура 4

```
1      11      21      31      41      51
MTPWLGLIVL LGSWSLGDWG AEACTCSPSH PQDAFCNSDI VIRAKVVGKK LVKEGPFGIL
XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXX XXXCXXXXXXXX XDAXXSXI XXXAXVXXX XVXXGXFGTX

61      71      81      91      101     111
VYTIKQMKMY RGFTKMPHVQ YIHTEASESL CGLKLEVNKY QYLLTGRVYD GKMYTGLCNF
XYXIKQMKMY RGFXKMPVX YIHTEASESL CGLKLEVNKY QYLLTGRVYD GKMYTXLXXF

121     131     141
VERWDQLTLS QRKGLNYRYH LGCN
VERWDQLTLS QRKGLNYRYH LGXX
```

Фигура 5

```

1
TIMP-2 MGAAARTLRL ALGLLLLATL LRP..ADACS CSPVHPQOAF CNADVIRAK 50
TIMP-3 ~~~~~M PW G IV GSWS GDWG E T S D S I
      * * * ** * * ** *** ** * ** * ** * ** * ** *

```

```

51
TIMP-2 AVSEKEVDSG NDIYGNPIKR IQYEIKQIKM FRGPEK..DI EFIYTAPSSA 100
TIMP-3 V GK L KE ..... FGT LV T M YR FT MPHV QY H EA ES
      * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

```

```

101
TIMP-2 VCGVSLDVGG KKEYLIAGKA EGDGKMHTL CDFIVPWDTL STTQKKSINH 150
TIMP-3 L LK E .N YQ LT RV Y. YTG N VER Q TLS R G Y
      ** * * * ** * * * * * * * * * * * * * * *

```

```

151
TIMP-2 RYQMGCECKI TRCPMPCYI SSPDECLWMD WVTEKNINGH QAKFFACIKR 200
TIMP-3 HL N KS YYL FV T KN T MLSNFGYP Y S HY RQ
      ** ** *** * ** * * * * * * * * * *

```

```

201
TIMP-2 SDGSCAWYRG AAPPKQEFLD IEDP 224
TIMP-3 KG Y S W DKSIIN AT
      * * **** * * * *

```

Фигура 6