

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046387**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.03.07**
- (21) Номер заявки  
**202092386**
- (22) Дата подачи заявки  
**2014.07.31**
- (51) Int. Cl. **C07K 14/495** (2006.01)  
**C07K 14/765** (2006.01)  
**C12N 15/62** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

---

(54) **КОНСТРУКЦИИ НА ОСНОВЕ ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И РОСТА 15 (GDF15)**

---

- (31) **61/860,723**
- (32) **2013.07.31**
- (33) **US**
- (43) **2021.04.30**
- (62) **201690297; 2014.07.31**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЭМДЖЕН ИНК. (US)**
- (72) Изобретатель:  
**Сюн Юймэй, Чжан И, Шэн Джкен Ц.,  
Хамбургер Агнес Эва, Вениант-  
Эллисон Мюриэлль, Симамото  
Грант, Минь Сяошань, Ван Чжунь,  
Тан Цзе, Каннан Гунасекаран, Мок  
Марисса, Уолкер Кеннет (US)**
- (74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**
- (56) **US-A1-2009042780  
WO-A1-9906445**

- 
- (57) Предложены конструкции, содержащие GDF15 (фактор дифференцировки и роста 15) и мутанты GDF15. Согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения конструкции, содержащие GDF15 и мутанты GDF15, могут найти применение при лечении или облегчении метаболического нарушения. Согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения метаболическое заболевание или нарушение представляет собой диабет 2 типа, ожирение, дислипидемию, увеличенные уровни глюкозы, увеличенные уровни инсулина и диабетическую нефропатию.

**B1**

**046387**

**046387**

**B1**

### Перечень последовательностей

Настоящее изобретение включает Перечень последовательностей, поданный электронным способом в формате ASCII и включенный в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия в ASCII, созданная 29 июля 2014, названа A-1850-WO-PCT\_SL.txt, и ее размер составляет 630200 байт.

### Область техники

Настоящее изобретение относится к мономерам и мультимерам, содержащим полипептид, который содержит область GDF15.

### Уровень техники

Фактор дифференцировки и роста 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) представляет собой нетипичный член суперсемейства TGF $\beta$ . Его также называют ингибирующим макрофаги цитокином 1 (macrophage inhibitory cytokine 1, MIC1) (Bootcov MR, 1997, Proc Natl Acad Sci 94:11514-9), плацентарным костным морфогенетическим фактором (placental bone morphogenetic factor, PLAB) (Hromas R 1997, Biochim Biophys Acta. 1354:40-4), плацентарным трансформирующим фактором роста бета (placental transforming growth factor beta, PTGFB) (Lawton LN 1997, Gene. 203:17-26), фактором, полученным из предстательной железы (prostate derived factor, PDF) (Paralkar VM 1998, J Biol Chem. 273:137 60-7) и геном, активируемым нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами (nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene, NAG-1) (Baek SJ 2001, J Biol Chem. 276: 33384-92).

Ген GDF15 человека расположен на хромосоме 19p13.2-13.1; ген GDF15 крысы расположен на хромосоме 16; и ген GDF15 мыши расположен на хромосоме 8. Открытые рамки считывания GDF15 распространяются на два экзона (Bottner M 1999, Gene. 237:105-11 и NCBI). Зрелый пептид GDF15 обладает низкой гомологией с другими членами семейства (Katoh M 2006, Int J Mol Med. 17:951-5.).

GDF15 синтезируется в виде большого белка-предшественника, который расщепляется в двухосновном сайте расщепления с высвобождением карбокситерминального зрелого пептида. Препропептиды GDF15 мыши и крысы содержат по 303 аминокислоты. Полноразмерный белок-предшественник человека содержит 308 аминокислот. Зрелые пептиды грызунов после процессинга по сайту расщепления RGRR (SEQ ID NO: 1) содержат по 115 аминокислот. Зрелый пептид человека после процессинга по сайту расщепления RGRRRAR (SEQ ID NO: 2) содержит 112 аминокислот. Сходство последовательности зрелого пептида GDF15 человека с последовательностями зрелого пептида GDF15 крысы и мыши составляет 66,1% и 68,1% (Bottner M 1999, Gene. 237:105-11; Bauskin AR 2000, EMBO J. 19:2212-20; NCBI). В зрелом пептиде GDF15 отсутствует сайт гликозилирования.

Зрелый пептид GDF15 содержит семь консервативных остатков цистеина, необходимых для образования мотива "цистеиновый узел" (который содержит три внутрицепочечные дисульфидные связи) и одной межцепочечной дисульфидной связи, которые типичны для членов суперсемейства TGF $\beta$ . Зрелый пептид GDF15 также содержит два дополнительных остатка цистеина, образующих четвертую внутрицепочечную дисульфидную связь. Биологически активный GDF15 представляет собой гомодимер зрелого пептида молекулярной массой 25 кДа, ковалентно связанный одной межцепочечной дисульфидной связью.

Сообщалось, что уровни циркулирующего GDF15 увеличиваются при многих патологических и физиологических состояниях, в особенности при беременности (Moore AG 2000, J Clin Endocrinol Metab 85: 4781-4788),  $\beta$ -талассемии (Tanno T 2007, Nat Med 13:1096-101; Zimmermann MB, 2008 Am J Clin Nutr 88:1026-31) и врожденной дизэритропоэтической анемии (Tamary H 2008, Blood. 112:5241-4). В опубликованных сообщениях GDF15 также связывали с множеством биологических активностей. Исследования нокаута GDF15 и трансгенных мышей свидетельствуют, что GDF15 может защищать от повреждений сердца, вызванных ишемией/реперфузией или перегрузкой (Kempf T, 2006, Circ Res.98:351-60; Xu J, 2006, Circ Res. 98:342-50), защищать от связанной с возрастом утраты моторных и сенсорных нейронов (Strelau J, 2009, J Neurosci. 29 :13640-8), в умеренной степени защищать от метаболического ацидоза в почках, а также может вызывать истощение у пациентов, страдающих от рака (Johnen H 2007 Nat Med. 11:1333-40). Несколько групп ученых также исследовали роль GDF15 в апоптозе и пролиферации клеток, в результате чего при применении различных культур клеток и ксенотрансплантатных моделей были получены противоречивые результаты. Исследования на трансгенных мышцах показали, что GDF15 защищает от новообразований в кишечнике и легком, вызванных канцерогеном или мутацией Arс (Baek SJ 2006, Gastroenterology. 131:1553-60; Cekanova M 2009, Cancer Prev Res 2:450-8).

### Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложены гибридные белки, содержащие полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF15 и Fc-домен.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения Fc-домен содержит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 и 302. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF15 содер-

жит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 и 55. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок также содержит полипептидный линкер. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения полипептидный линкер содержит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125, 128. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит два или более Fc-доменов. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит два или более полипептидных линкеров. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 46, 24, 27, 32, 37, 20, 42, 50, 54, 57, 60, 63, 66, 68, 71, 74, 77, 82, 84, 88, 93, 96, 98, 100, 102, 104, 108, 134, 137, 139, 143, 146, 150, 153, 269, 272, 276, 279, 157, 160, 164, 167, 171, 174, 178, 181, 185, 188, 194, 197, 201, 204, 208, 211, 215, 218, 222, 225, 229, 232, 233, 238 и 240.

Также в настоящем изобретении предложены димеры, содержащие (i) первую полипептидную цепь, которая содержит один из вышеупомянутых гибридных белков, и (ii) вторую полипептидную цепь, которая содержит Fc-домен. Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения указанная конструкция также содержит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 и 302.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения первая и вторая полипептидные цепи соединены нековалентным образом. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения первая и вторая полипептидные цепи соединены ковалентным образом. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения первая и вторая полипептидные цепи являются ковалентно связанными посредством дисульфидных связей между соответствующими Fc-доменами. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения первая и вторая полипептидные цепи соединены посредством как ковалентных, так и нековалентных взаимодействий.

Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит: (a) два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 46; (b) два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 24; или (c) два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 27.

Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит (a) два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 32; или (b) два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 37.

Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 20, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 17.

Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит (a) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 42, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 39; (b) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 50, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; (c) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 54, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; (d) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 57, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; (e) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 60, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; (f) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 63, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; (g) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 66, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; (h) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 68, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; (i) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 71, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; (j) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 74, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; (k) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 77, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; (l) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 80, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; (m) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 82, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47; или (n) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 84, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 47.

Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит (a) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 88, и вторую



первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 188, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 182; (e) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 194, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 191; (f) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 197, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 191; (g) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 201, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 198; или (h) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 204, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 198.

Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит: (a) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 208, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 205; (b) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 211, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 205; (c) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 215, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 212; или (d) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 218, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 212.

Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит: (a) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 222, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 219; (b) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 225, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 219; (c) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 229, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 226; или (d) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 232, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 226.

Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит: (a) две полипептидные цепи, каждая из которых содержит последовательность SEQ ID NO: 235; (b) две полипептидные цепи, каждая из которых содержит последовательность SEQ ID NO: 238; или (c) две полипептидные цепи, каждая из которых содержит последовательность SEQ ID NO: 240.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит (i) первый димер, содержащий один из вышеуказанных димеров, и (ii) второй димер, содержащий один из вышеуказанных димеров. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь первого димера связана с первой полипептидной цепью второго димера посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой димер, выбранный из группы, включающей DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)(L351C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C), DhCpmFc(+)(S354C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C), CpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:CpmFc(+), Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>8</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15, Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>3</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 и Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой димер, выбранный из группы, включающей DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)(L351C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) и DhCpmFc(+)(S354C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения гибридный белок представляет собой белок, выбранный из группы, включающей Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>8</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15, Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>3</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 и Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой димер, выбранный из группы, включающей DhCpmFc(+)(L351C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) и DhCpmFc(+)(S354C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой: DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)(L351C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C), DhCpmFc(+)(S354C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C), CpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-

GDF15:CpmFc(+), Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>8</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15, Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>3</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 или Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)(L351C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) или DhCpmFc(+)(S354C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения гибридный белок не представляет собой белок, выбранный из группы, включающей Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>8</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15, Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>3</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 и Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения гибридный белок не представляет собой белок, выбранный из группы, включающей DhCpmFc(+)(L351C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) и DhCpmFc(+)(S354C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(+). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(+). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(-). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(+)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(-). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(+)(L351C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой DhCpmFc(+)(S354C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой CpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:CpmFc(+). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>8</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>3</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер не представляет собой Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Также в настоящем изобретении предложены гибридные белки, содержащие полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF15 и полипептид сывороточный альбумин человека (Human serum albumin, HSA). Согласно следующему варианту реализации настоящего изобретения последовательность полипептида HSA представляет собой последовательность SEQ ID NO: 110. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF15 содержит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 и 55. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок также содержит полипептидный линкер, который соединяет полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF15 с полипептидом HSA. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения полипептидный линкер содержит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125, 128. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит два или более полипептидов HSA. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 115, 118, 121, 124, 127 и 130.

Также в настоящем изобретении предложены димеры, содержащие (i) первую полипептидную цепь, которая содержит гибридный белок, содержащий первую область GDF15 и первый полипептид HSA, и (ii) вторую полипептидную цепь, которая содержит второй полипептид HSA. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь также содержит вторую область GDF15. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер представляет собой гетеродимер (т.е. первая и вторая полипептидные цепи содержат различные последовательности). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер представляет собой гомодимер (т.е. первая и вторая полипептидные цепи содержат одинаковую последовательность). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 115, 118, 121, 124, 127 и 130. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 115, 118, 121, 124, 127 и 130. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения первая и вторая полипептидные цепи со-

единены нековалентным образом. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения первая и вторая полипептидные цепи соединены ковалентным образом. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит вторую область GDF15, и первая и вторая полипептидные цепи соединены ковалентным образом посредством дисульфидных связей между соответствующими областями GDF15 данных цепей. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения первая и вторая полипептидные цепи соединены посредством как ковалентных, так и нековалентных взаимодействий.

Также в настоящем изобретении предложены димеры, содержащие (i) первую полипептидную цепь, которая содержит гибридный белок, содержащий первую область GDF15 и полипептид HSA, и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую вторую область GDF15. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 115, 118, 121, 124, 127 и 130. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит последовательность, которая выбрана из группы, включающей SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 и 55. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения первая и вторая полипептидные цепи соединены нековалентным образом. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения первая и вторая полипептидные цепи соединены ковалентным образом. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения первая и вторая полипептидные цепи соединены посредством как ковалентных, так и нековалентных взаимодействий.

#### Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой графическое изображение, представляющее конструкцию "knob-hole" ("выступ-впадина"), содержащую димер, который состоит из двух гетеродимеров DhknobFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhholeFc.

Фиг. 2 представляет собой графическое изображение, представляющее конструкцию DhMonoFc, содержащую димер, который состоит из двух гибридных белков DhMonoFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Фиг. 3 представляет собой графическое изображение, представляющее конструкцию HemiFc, содержащую димер, который состоит из двух гибридных белков GGGFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-Fc-S(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Фиг. 4 представляет собой графическое изображение, представляющее конструкцию "charged pair" ("заряженная пара", delHinge), содержащую димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+).

Фиг. 5 представляет собой графическое изображение, представляющее конструкцию "charged pair" ("заряженная пара", delHinge) "cysteine clamp" ("цистеиновый хомут"), содержащую димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(L351C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C).

Фиг. 6 представляет собой графическое изображение, представляющее конструкцию HSA (сывороточный альбумин человека), содержащую димер, состоящий из двух гибридных белков HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Фиг. 7 представляет собой график, демонстрирующий влияние применения димера гетеродимера DhknobFc-G<sub>4</sub>-GDF15:DhholeFc на потребление пищи (грамм пищи/грамм массы тела (MT)) мышами ob/ob в зависимости от дозы (log [грамм конструкции/кг MT]).

Фиг. 8 представляет собой график, демонстрирующий влияние применения димера гибридного белка Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 на потребление пищи (грамм пищи/грамм массы тела) мышами ob/ob в зависимости от дозы (log [грамм конструкции/кг MT]).

Фиг. 9 представляет собой график, демонстрирующий влияние применения димера гибридного белка Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D) на потребление пищи (грамм пищи/грамм массы тела) мышами ob/ob в зависимости от дозы (log [грамм конструкции/кг MT]).

Фиг. 10 представляет собой график, демонстрирующий влияние применения димера гибридного белка Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 на потребление пищи (грамм пищи/грамм массы тела) мышами ob/ob в зависимости от дозы (log [грамм конструкции/кг MT]).

Фиг. 11 представляет собой график, демонстрирующий влияние применения димера гибридного белка DhFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-DhFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 на потребление пищи (грамм пищи/грамм массы тела) мышами ob/ob в зависимости от дозы (log [грамм конструкции/кг MT]).

Фиг. 12 представляет собой график, демонстрирующий влияние применения димера гетеродимера DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-) на потребление пищи (грамм пищи/грамм массы тела) мышами ob/ob в зависимости от дозы (log [грамм конструкции/кг MT]).

Фиг. 13 представляет собой график, демонстрирующий влияние применения димера гетеродимера DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+) на потребление пищи (грамм пищи/грамм массы тела) мышами ob/ob в зависимости от дозы (log [грамм конструкции/кг MT]).

Фиг. 14 представляет собой график, демонстрирующий влияние применения димера гетеродимера DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) на потребление пищи (грамм пищи/грамм массы тела) мышами ob/ob в зависимости от дозы (log [грамм конструкции/кг MT]).

Фиг. 15 представляет собой график, демонстрирующий влияние применения димера гетеродимера DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+) на потребление пищи (грамм пищи/грамм массы тела) мышами





GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+) или (g) 0,1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel):Dh3CpmFc(+).

Фиг. 56 представляет собой столбчатую диаграмму уровня инсулина (нг/мл)(после приема пищи) в неделю 3 введения (a) наполнителя, (b) 10 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (c) 1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (d) 0,1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (e) 10 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), (g) 1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+) или (g) 0,1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel):Dh3CpmFc(+).

Фиг. 57 представляет собой столбчатую диаграмму уровня триглицеридов (мг/мл)(после приема пищи) в неделю 3 введения (a) наполнителя, (b) 10 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (c) 1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (d) 0,1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (e) 10 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), (g) 1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+) или (g) 0,1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel):Dh3CpmFc(+).

Фиг. 58 представляет собой столбчатую диаграмму уровня холестерина (мг/мл)(после приема пищи) в неделю 3 введения (a) наполнителя, (b) 10 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (c) 1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (d) 0,1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (e) 10 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), (g) 1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+) или (g) 0,1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel):Dh3CpmFc(+).

Фиг. 59 представляет собой столбчатую диаграмму площади под кривой (AUC) для теста толерантности к глюкозе в неделю 5 введения (a) наполнителя, (b) 10 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (c) 1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (d) 0,1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (e) 10 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), (g) 1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+) или (g) 0,1 ммоль димера гетеродимера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel):Dh3CpmFc(+).

Фиг. 60 представляет собой столбчатую диаграмму, демонстрирующую связывание, определенное методом ПИР поверхностного плазмонного резонанса (ЕО, единицы ответа), в отношении FcγRI, FcγRIIA и FcγRIIA для (a) димера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), (b) димера Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)(S354C); (c) димера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3); (d) димера Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3)-Dh3CpmFc(+)(S354C); (e) димера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D); и (f) димера Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C)(слева направо в отношении каждого рецептора).

Фиг. 61 представляет собой столбчатую диаграмму, демонстрирующую первую Tm (°C), определенную методом ДСК (дифференциальной сканирующей калориметрии), в отношении (a) (для пары столбцов, подписанных "N3D") димера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) и димера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+); (b)(для пары столбцов, подписанных "Ndel3") димера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+) и димера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+); (c)(для пары столбцов, подписанных "N3D+CC") димера Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C) и димера Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C); и (d)(для пары столбцов, подписанных "Ndel3+CC") димера Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)(S354C) и димера Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)(S354C).

#### Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предложены гибридные белки, содержащие полипептид GDF15 или мутантные полипептиды GDF15, и конструкции, содержащие такие гибридные белки. Также предложено получение и применения раскрытых молекул, например, при лечении метаболического нарушения, такого как диабет 2 типа, увеличение уровней глюкозы, увеличение уровней инсулина, дислипидемия или ожирение. Полипептиды GDF15, мутантные полипептиды GDF15 и определенные полипептидные конструкции, содержащие полипептиды GDF15 и мутантные полипептиды GDF15, описаны в заявках того же заявителя PCT/US2012/032415, поданной 5 апреля 2012, и PCT/2013/023465, поданной 28 января 2013, которые явным образом включены посредством ссылки в настоящую заявку для любой цели.

Способы на основе рекомбинантных полипептидов и нуклеиновой кислоты, используемые в настоящем изобретении, в том числе в примерах, в общем виде изложены в руководствах Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) или *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel et al., eds., Green Publishers Inc. and Wiley and Sons 1994).

## I. Общие определения.

Согласно концепции термины, приведенные в настоящем изобретении в единственном числе, означают "один или несколько" перечисленных объектов, если конкретно не указано обратное.

В настоящем изобретении термины "аминокислота" и "остаток" используются взаимозаменяемо и при использовании в контексте пептида или полипептида означают как существующие в природе, так и синтетические аминокислоты, а также аналоги аминокислот, миметики аминокислот и несуществующие в природе аминокислоты, которые с химической точки зрения являются подобными существующим в природе аминокислотам.

Термины "существующая в природе аминокислота" и "кодируемая в природе аминокислота" используются взаимозаменяемо и означают аминокислоту, которая кодируется генетическим кодом, а также аминокислоты, которые кодируются генетическим кодом, модифицированные после синтеза, например, гидроксипролин,  $\gamma$ -карбоксиглутамат и О-фосфосерин.

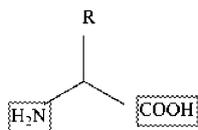
"Аналог аминокислоты" представляет собой соединение, которое обладает такой же основной химической структурой, что и существующая в природе аминокислота, т.е.  $\alpha$ -углерод, который связан с водородом, карбоксильной группой, аминогруппой и R-группой, например, гомосерин, норлейцин, метионинсульфоксид, метионин-метил-сульфоний. Такие аналоги могут содержать модифицированные R-группы (например, норлейцин) или модифицированные пептидные скелеты, но сохраняют ту же основную химическую структуру, которой обладает существующая в природе аминокислота.

"Миметик аминокислоты" представляет собой химическое соединение, структура которого отличается от общей химической структуры аминокислоты, но которая функционирует способом, аналогичным способу функционирования существующей в природе аминокислоты. Примеры включают метакриолилное или акриолилное производное амида,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -аминокислоты (такие как пиперидин-4-карбоновая кислота) и подобные соединения.

Термины "несуществующая в природе аминокислота" и "некодируемая в природе аминокислота" используются взаимозаменяемо и означают соединение, которое обладает той же основной химической структурой, что и существующая в природе аминокислота, но которое не встраивается в растущую полипептидную цепь комплексом трансляции. Термин "несуществующая в природе аминокислота" также включает, но не ограничивается ими, аминокислоты, которые образуются в результате модификации (например, пост-трансляционных модификаций) кодируемой в природе аминокислоты (включая, но не ограничиваясь ими, 20 общепринятых аминокислот), но которые в природе сами по себе не встраиваются в растущую полипептидную цепь комплексом трансляции. Неограничивающий перечень примеров несуществующих в природе аминокислот, которые могут быть включены в последовательность полипептида или на которые может быть заменен остаток дикого типа в последовательности полипептида, включает  $\beta$ -аминокислоты, гомоаминокислоты, циклические аминокислоты и аминокислоты с дериватизированными боковыми цепями. Примеры включают (в L-форме или D-форме; сокращенное название приведено в скобках): цитруллин (Cit), гомоцитруллин (hCit), N $\alpha$ -метилцитруллин (NMeCit), N $\alpha$ -метилгомоцитруллин (N $\alpha$ -MeHoCit), орнитин (Orn), N $\alpha$ -Метилорнитин (N $\alpha$ -MeOrn или NMeOrn), саркозин (Sar), гомолизин (hLys или hK), гомоаргинин (hArg или hR), гомоглутамин (hQ), N $\alpha$ -метиларгинин (NMeR), N $\alpha$ -метиллейцин (N $\alpha$ -MeL или NMeL), N-метилгомолизин (NMeHoK), N $\alpha$ -метилглутамин (NMeQ), норлейцин (Nle), норвалин (Nva), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Tic), октагидроиндол-2-карбоновую кислоту (Oic), 3-(1-нафтил)аланин (1-Nal), 3-(2-нафтил)аланин (2-Nal), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Tic), 2-инданилглицин (Igl), пара-иодфенилаланин (pI-Phe), пара-аминофенилаланин (4AmP или 4-Amino-Phe), 4-гуанидинофенилаланин (Guf), глициллизин (сокращенно называемый "K(Не-глицил)" или "K(глицил)" или "K(gly)"), нитрофенилаланин (nitrophe), аминофенилаланин (aminophe или Amino-Phe), бензилфенилаланин (benzylphe),  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту ( $\gamma$ -carboxyglu), гидроксипролин (hydroxupro), п-карбоксил-фенилаланин (Cpa),  $\alpha$ -аминоадипиновую кислоту (Aad), N $\alpha$ -метилвалин (NMeVal), N- $\alpha$ -метиллейцин (NMeLeu), N $\alpha$ -метилнорлейцин (NMeNle), циклопентилглицин (Cpg), циклогексилглицин (Chg), ацетиларгинин (acetylarg),  $\alpha$ ,  $\beta$ -диаминопропионовую кислоту (Dpr),  $\alpha$ , $\gamma$ -диаминомасляную кислоту (Dab), диаминопропионовую кислоту (Dap), циклогексилаланин (Cha), 4-метил-фенилаланин (MePhe),  $\beta$ , $\beta$ -дифенил-аланин (BiPhA), аминокислоту (Abu), 4-фенил-фенилаланин (или бифенилаланин; 4Bip),  $\alpha$ -амино-изомаляную кислоту (Aib), бета-аланин, бета-аминопропионовую кислоту, пиперидиновую кислоту, аминокaproновую кислоту, аминокептановую кислоту, аминокимелиновую кислоту, десмозин, диаминопимелиновую кислоту, N-этилглицин, N-этиласпарагин, гидроксизин, аллогидроксизин, изодесмозин, аллоизолейцин, N-метилглицин, N-метилизолейцин, N-метилвалин, 4-гидроксипролин (Hup),  $\gamma$ -карбоксиглутамат,  $\epsilon$ -N,N,N-триметиллизин,  $\epsilon$ -N-ацетиллизин, О-фосфосерин, N-ацетилсерин, N-формилметионин, 3-метилгистидин, 5-гидроксизин,  $\omega$ -метиларгинин, 4-амино-О-фталевую кислоту (4APA), N-ацетилглюкозаминил-L-серин, N-ацетилглюкозилзаминил-L-треонин, О-фосфотирозин и другие подобные аминокислоты и дериватизированные формы любой из перечисленных аминокислот.

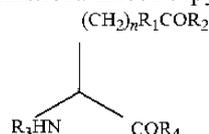
Также в определение "несуществующая в природе аминокислота" включена любая аминокислота,

имеющая структуру



где R-группа представляет собой любой заместитель, отличный от заместителей, которые используются в двадцати природных аминокислотах.

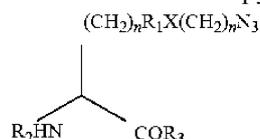
Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неcodируемая в природе аминокислота содержит карбонильную группу. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неcodируемая в природе аминокислота имеет структуру:



где n представляет собой 0-10; R<sub>1</sub> представляет собой алкил, арил, замещенный алкил или замещенный арил; R<sub>2</sub> представляет собой H, алкил, арил, замещенный алкил и замещенный арил; R<sub>3</sub> представляет собой H, аминокислоту, полипептид или группу, модифицирующую амино-конец, и R<sub>4</sub> представляет собой H, аминокислоту, полипептид или группу, модифицирующую карбокси-конец.

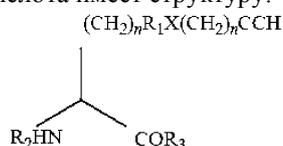
Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неcodируемая в природе аминокислота содержит аминокси-группу. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неcodируемая в природе аминокислота содержит группу гидразида. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неcodируемая в природе аминокислота содержит группу гидразина. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения остаток неcodируемой в природе аминокислоты содержит группу семикарбазида.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения остаток неcodируемой в природе аминокислоты содержит азидную группу. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неcodируемая в природе аминокислота имеет структуру:



где n представляет собой 0-10; R<sub>1</sub> представляет собой алкил, арил, замещенный алкил, замещенный арил или отсутствует; X представляет собой O, N, S или отсутствует; m представляет собой 0-10; R<sub>2</sub> представляет собой H, аминокислоту, полипептид или группу, модифицирующую амино-конец, и R<sub>3</sub> представляет собой H, аминокислоту, полипептид или группу, модифицирующую карбокси-конец.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неcodируемая в природе аминокислота содержит алкинную группу. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неcodируемая в природе аминокислота имеет структуру:



где n представляет собой 0-10; R<sub>1</sub> представляет собой алкил, арил, замещенный алкил или замещенный арил; X представляет собой O, N, S или отсутствует; m представляет собой 0-10; R<sub>2</sub> представляет собой H, аминокислоту, полипептид или группу, модифицирующую амино-конец, и R<sub>3</sub> представляет собой H, аминокислоту, полипептид или группу, модифицирующую карбокси-конец.

Термин "замещенный" означает, что атом водорода в молекуле или группе заменен группой или атомом, который называют заместителем. Типичные заместители включают: галоген, C<sub>1-8</sub>алкил, гидроксил, C<sub>1-8</sub>алкокси, -NR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>, нитро, циано, галоген- или пергалогенC<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>2-8</sub>алкинил, C<sub>2-8</sub>алкинил, -SR<sup>x</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(=O)OR<sup>x</sup>, -C(=O)R<sup>x</sup>, где каждый R<sup>x</sup> представляет собой независимо водород или C<sub>1-8</sub>алкил. Следует отметить, что, когда заместитель представляет собой -NR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>, группы R<sup>x</sup> могут быть объединены посредством атома азота с образованием кольца.

Термин "алкил" означает углеводород с неразветвленной или разветвленной цепью. Типичные примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, пентил и гексил. Типичные алкильные группы представляют собой алкильные группы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода; такие группы широко представлены C<sub>1-8</sub>алкилом.

Термин "алкокси" означает алкильную группу, присоединенную к атому кислорода. Типичные примеры алкокси-групп включают метокси, этокси, трет-бутокси, пропокси и изобутокси. Распространенные алкокси-группы представляют собой  $C_{1-8}$ алкокси.

Термин "галоген" означает хлор, фтор, бром или йод.

Термин "алкенил" означает углеводород с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий одну или несколько двойных связей углерод-углерод. Типичные примеры алкенильных групп включают винил, пропенил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил. Распространенные алкенильные группы представляют собой  $C_{2-8}$ алкенил.

Термин "алкинил" означает углеводород с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий одну или несколько тройных связей углерод-углерод. Типичные примеры алкинильных групп включают этинил, пропирил (пропаргил) и бутинил. Распространенные алкинильные группы представляют собой  $C_{2-8}$ алкинил.

Термин "циклоалкил" означает циклический неароматический углеводород. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Циклоалкильная группа может содержать одну или несколько двойных связей. Примеры циклоалкильных групп, содержащих двойные связи, включают циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил и циклобутаденил. Распространенные циклоалкильные группы представляют собой  $C_{3-8}$ циклоалкильные группы.

Термин "перфторалкил" означает алкильную группу, в которой все атомы водорода были замещены атомами фтора. Распространенные перфторалкильные группы представляют собой  $C_{1-8}$ перфторалкил. Пример распространенной перфторалкильной группы представляет собой  $CF_3$ .

Термин "ацил" означает группу, полученную из органической кислоты путем удаления гидроксильной группы (-ОН). Например, ацильная группа  $CH_3C(=O)$  образована в результате удаления гидроксильной группы из  $CH_3C(=O)OH$ .

Термин "арил" означает циклический ароматический углеводород. Примеры арильных групп включают фенил и нафтил. Распространенные арильные группы представляют собой от шести-до тринадцатичленные кольца.

Термин "гетероатом" в настоящем изобретении означает атом кислорода, азота или серы.

Термин "гетероарил" означает циклический ароматический углеводород, в котором один или несколько атомов углерода арильной группы были замещены гетероатомом. Если гетероарильная группа содержит более одного гетероатома, гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиримидинил, имидазолил, тиенил, фурил, пиазинил, пирролил, индолил, триазолил, пиридазинил, индазолил, пуририл, хинолизинил, изохинолил, хинолил, нафтиридинил, хиноксалинил, изотиазолил и бензо[b]тиенил. Распространенные гетероарильные группы представляют собой от пяти- до тринадцатичленные кольца, содержащие 1-4 гетероатома. Гетероарильные группы, которые представляют собой пяти- или шестичленные кольца, содержащие от 1 до 3 гетероатомов, являются особенно распространенными.

Термин "гетероциклоалкил" означает циклоалкильную группу, в которой один или несколько атомов углерода были замещены гетероатомом. Если гетероциклоалкильная группа содержит более одного гетероатома, гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Примеры гетероциклоалкильных групп включают тетрагидрофурил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил и пирролидинил. Гетероциклоалкильная группа может также содержать одну или несколько двойных связей, но не является ароматической. Примеры гетероциклоалкильных групп, содержащих двойные связи, включают дигидрофуран. Распространенные гетероциклоалкильные группы представляют собой от трех- до десятичленные кольца, содержащие 1-4 гетероатома. Гетероциклоалкильные группы, которые представляют собой пяти- или шестичленные кольца, содержащие 1-2 гетероатома, являются особенно распространенными.

Также следует отметить, что циклические кольцевые группы, т.е. арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил, могут содержать более одного кольца. Например, нафтильная группа представляет собой конденсированную бициклическую кольцевую систему. Также предполагается, что настоящее изобретение включает кольцевые группы, содержащие мостиковые атомы, или кольцевые группы, имеющие спиро-ориентацию.

Типичные примеры пяти- и шестичленных ароматических колец, необязательно содержащих один или два гетероатома, представляют собой фенил, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил и пиазинил.

Типичные примеры частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных пяти- - восьмичленных колец, необязательно содержащих один-три гетероатома, представляют собой циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклоактил и фенил. Дополнительные примеры пятичленных колец представляют собой фурил, тиенил, пирролил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, пирролидинил, 1,3-диоксоланил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, 2Н-имидазолил, 2-имидазолинил, имидазолидинил, пиазолил, 2-пиазолинил, пиазолидинил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2-дителилил, 1,3-дителилил, 3Н-1,2-оксатилил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 3Н-1,2,3-диоксазолил, 1,2,4-диоксазолил, 1,3,2-

диоксазолил, 1,3,4-диоксазолил, 5Н-1,2,5-оксатиазолил и 1,3-оксатиолил.

Дополнительные примеры шестичленных колец представляют собой 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, пиридинил, пиперидинил, 1,2-диоксинил, 1,3-диоксинил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-дитианил, тиоморфолинил, пиндазинил, пиримидинил, пиразинил, пиперазинил, 1,3,5-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-третианил, 4Н-1,2-оксазинил, 2Н-1,3-оксазинил, 6Н-1,3-оксазинил, 6Н-1,2-оксазинил, 1,4-оксазинил, 2Н-1,2-оксазинил, 4Н-1,4-оксазинил, 1,2,5-оксатиазинил, 1,4-оксазинил, о-изоксазинил, п-изоксазинил, 1,2,5-оксатиазинил, 1,2,6-(3-оксатиазинил, 1,4,2-оксадиазинил.

Дополнительные примеры семичленных колец представляют собой азепинил, оксепинил, тиепинил и 1,2,4-триазепинил.

Дополнительные примеры восьмичленных колец представляют собой циклооктил, циклооктенил и циклооктадиенил.

Примеры бициклических колец, состоящих из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных пяти-и/или шестичленных колец, необязательно содержащих от одного до четырех гетероатомов, представляют собой индолизинил, индолил, изоиндолил, индолинил, циклопента(б)пиридинил, пирано(3,4-б)пирролил, бензофурил, изобензофурил, бензо(б)тиенил, бензо(с)тиенил, 1Н-индазолил, индоксазинил, бензоксазолил, антранилил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,8-нафтиридинил, птеридинил, инденил, изоинденил, нафтил, тетралинил, декалинил, 2Н-1-бензопиранил, пиридо(3,4-б)пиридинил, пиридо(3,2-б)пиридинил, пиридо(4,3-б)-пиридинил, 2Н-1,3-бензоксазинил, 2Н-1,4-бензоксазинил, 1Н-2,3-бензоксазинил, 4Н-3,1-бензоксазинил, 2Н-1,2-бензоксазинил и 4Н-1,4-бензоксазинил.

Циклическая кольцевая группа может быть присоединена к другой группе более чем одним способом. Если конкретное расположение связей не указано, включены все возможные расположения. Например, термин "пиридил" включает 2-, 3- или 4-пиридил, и термин "тиенил" включает 2- или 3-тиенил.

Термин "выделенная молекула нуклеиновой кислоты" означает одно- или двухцепочечный полимер оснований дезоксирибонуклеотидов или рибонуклеотидов, считываемых от 5'-конца к 3'-концу (например, последовательность нуклеиновой кислоты GDF15, предложенная в настоящем изобретении), или аналог указанного полимера, который был отделен от по меньшей мере приблизительно 50 процентов полипептидов, пептидов, липидов, углеводов, полинуклеотидов или других веществ, с которыми данную нуклеиновую кислоту обнаруживают в природе, когда суммарную нуклеиновую кислоту выделяют из клеток источника. Предпочтительно выделенная молекула нуклеиновой кислоты по существу свободна от любых других загрязняющих молекул нуклеиновой кислоты или других молекул, которые обнаружены в природном окружении нуклеиновой кислоты, препятствующих ее применению для получения полипептида или применению в терапии, диагностике, профилактике или исследовании.

Термин "выделенный полипептид" означает полипептид (например, полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF15, предложенные в настоящем изобретении), который был отделен от по меньшей мере приблизительно 50 процентов полипептидов, пептидов, липидов, углеводов, полинуклеотидов или других веществ, с которыми данный полипептид обнаруживают в природе, когда его выделяют из клеток источника. Предпочтительно выделенный полипептид по существу свободен от любых других загрязняющих полипептидов или других загрязняющих веществ, которые обнаружены в его природном окружении, препятствующих его применению в терапии, диагностике, профилактике или исследовании.

Термин "кодирующий" означает полинуклеотидную последовательность, кодирующую одну или несколько аминокислот. Данный термин не требует наличия старт- или стоп-кодона. Аминокислотная последовательность может кодироваться в любой из различных рамок считывания, которые содержит полинуклеотидная последовательность.

Термины "идентичный" и процент "идентичности" в контексте двух или более последовательностей нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются аналогичными. "Процент идентичности" означает процент идентичных остатков среди аминокислот или нуклеотидов в сравниваемых молекулах; "процент идентичности" рассчитывают на основе размера наименьшей молекулы среди молекул, подвергаемых сравнению. Для данных расчетов с учетом пропусков ("gap") в выравниваниях (в случае наличия таковых) можно прибегнуть к конкретной математической модели или компьютерной программе (т.е. "алгоритму"). Способы, которые можно применять для расчета идентичности выровненных нуклеиновых кислот или полипептидов, включают способы, описанные в руководствах Computational Molecular Biology, (Lesk, A. M., ed.), (1988) New York: Oxford University Press; Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, D. W., ed.), 1993, New York: Academic Press; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, G., (1987) Sequence Analysis in Molecular Biology, New York: Academic Press; Sequence Analysis Primer, (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press; и Carillo et al., (1988) SIAM J. Applied Math. 48:1073.

При расчете процента идентичности последовательности, подвергаемые сравнению, выравнивают таким способом, который обеспечивает максимальное совпадение последовательностей. Компьютерная

программа, которую используют для определения процента идентичности, представляет собой пакет программ GCG, который включает GAP (Devereux et al., (1984) Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI). Компьютерный алгоритм GAP используют для выравнивания двух полипептидов или полинуклеотидов, для которых проводят определение процента идентичности последовательности. Последовательности выравнивают для максимального совпадения соответствующих аминокислот или нуклеотидов данных последовательностей ("сходного участка", который определяется алгоритмом). Вместе с алгоритмом используют штраф за введение пропуска ("gap opening penalty", который рассчитывают как умноженная на 3 средняя диагональ, где "средняя диагональ" представляет собой среднюю величину диагонали используемой матрицы сравнения; "диагональ" представляет собой балл или количественный показатель, назначаемый за каждое полное совпадение аминокислот в соответствии с конкретной матрицей сравнения) и штраф за удлинение пропуска ("gap extension penalty", который обычно составляет 1/10 долю от штрафа за введение пропуска), а также матрицу сравнения, такую как PAM 250 или BLOSUM 62. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения в данном алгоритме также используется стандартная матрица сравнения (см. публикацию Dayhoff et al., (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352 для матрицы сравнения PAM 250; публикацию Henikoff et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919 для матрицы сравнения BLOSUM 62).

Рекомендуемые параметры для определения процента идентичности полипептидной или нуклеотидной последовательности с применением программы GAP являются следующими:

Алгоритм: Needleman et al., 1970, J. Mol. Biol. 48:443-13;

Матрица сравнения: BLOSUM 62 из Henikoff et al., 1992, выше;

Штраф за пропуск в последовательности ("Gap Penalty"): 12 (штрафы за концевые пропуски отсутствуют);

Штраф за длину пропуска ("Gap Length Penalty"): 4;

Порог подобия ("Threshold of Similarity"): 0.

Определенные схемы выравнивания для выравнивания двух аминокислотных последовательностей могут привести к совпадению только короткого участка двух последовательностей, и данный небольшой выровненный участок может обладать очень высокой идентичностью последовательности даже при отсутствии значительной взаимосвязи между двумя полноразмерными последовательностями. Соответственно, выбранный метод выравнивания (например, программа GAP) можно при необходимости откорректировать, чтобы обеспечить выравнивание, которое охватывает по меньшей мере 50 последовательных аминокислот целевого полипептида.

Термин "полипептид GDF15" означает существующий в природе GDF15 или GDF15 "дикого типа", который экспрессируется у млекопитающих, включая, без ограничения, человека, кролика, обезьяну (например, яванского макака), собаку, крысу, мышь или свинью. Согласно одному аспекту настоящего изобретения полипептид GDF15 означает любой полноразмерный GDF15, например, SEQ ID NO: 4, который состоит из 308 аминокислотных остатков и который кодируется нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 3; любую форму, содержащую активный домен и продомены полипептида, например, SEQ ID NO: 8, которая состоит из 279 аминокислотных остатков и кодируется нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 7 и в которой 29 аминокислотных остатков на аминокислотном конце полноразмерного GDF15 (т.е. остатки, образующие сигнальный пептид) были удалены; и любую форму GDF15, содержащую активный домен, из которой были удалены продомен и сигнальная последовательность, например, SEQ ID NO: 12, которая состоит из 112 аминокислотных остатков и кодируется нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 11, из которой были удалены сигнальная последовательность и продомен. Полипептиды GDF15 могут содержать, но не обязательно содержат аминокислотную метионин, который может быть введен генно-инженерным способом или в результате процесса экспрессии в бактерии.

Термин "мутантный полипептид GDF15" означает полипептид GDF15 (например, согласно SEQ ID NO: 4, 8 или 12), который был модифицирован. Такие модификации включают, но не ограничены ими, замены одной или нескольких аминокислот, в том числе замены несуществующими в природе аминокислотами, несуществующими в природе аналогами аминокислот и миметиками аминокислот, делеции или добавления. Согласно одному аспекту настоящего изобретения термин "мутантный полипептид GDF15" означает полипептид GDF15, в котором по меньшей мере один остаток, который в норме присутствует в данном положении существующего в природе полипептида GDF15, был удален или замещен остатком, который в норме не присутствует в данном положении существующего в природе полипептида GDF15. В некоторых случаях необходимо заменить единичный остаток, который в норме присутствует в данном положении в последовательности существующего в природе полипептида GDF15, более чем одним остатком, который в норме не присутствует в данном положении; в других случаях может быть необходимо сохранить последовательность существующего в природе полипептида GDF15 и встроить один или несколько остатков в данное положение белка; в других случаях может быть необходимо удалить данный остаток полностью; все данные конструкции охватываются термином "мутантный полипептид GDF15".

Согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения мутантный полипептид GDF15 содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 85 процентов идентична существующему в природе полипептиду GDF15 (например, SEQ ID NO: 4, 8 или 12). Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения мутантный полипептид GDF15 содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90 процентов или приблизительно на 95, 96, 97, 98 или 99 процентов идентична аминокислотной последовательности существующего в природе полипептида GDF15 (например, SEQ ID NO: 4, 8 или 12). Такие мутантные полипептиды GDF15 предпочтительно, но не обязательно, обладают по меньшей мере одной активностью существующего в природе полипептида GDF15, такой как способность уменьшать уровни глюкозы, инсулина, триглицеридов или холестерина в крови; способность уменьшать массу тела; способность улучшать толерантность к глюкозе, толерантность к липидам или чувствительность к инсулину; или способность уменьшать уровень глюкозы в моче и выведение белка.

Термин "область GDF15" охватывает полипептиды GDF15 и мутантные полипептиды GDF15 и последовательности, определенные выше.

Полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF15 являются предпочтительно биологически активными. В некоторых случаях для лечения или облегчения метаболического нарушения у субъекта применяют полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF15 вида или происходящий из вида, отличного от вида субъекта. В некоторых случаях для лечения или облегчения метаболического нарушения у субъекта применяют полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF15 того же вида или происходящий из того же вида, что и субъект.

Термин "нативная Fc" означает молекулу или последовательность, содержащую последовательность, отличную от последовательности антиген-связывающего фрагмента, полученную в результате расщепления целого антитела, которая представлена в мономерной или мультимерной форме. Исходный иммуноглобулин - источник нативной Fc - предпочтительно получен из человека и может представлять собой любой иммуноглобулин, однако предпочтительными являются IgG1 и IgG2. Нативные Fc состоят из мономерных полипептидов, которые могут быть объединены в димерные или мультимерные формы в результате ковалентного (т.е. посредством дисульфидных связей) и нековалентного связывания. Количество внутримолекулярных дисульфидных связей между мономерными субъединицами нативных молекул Fc варьирует от 1 до 4 в зависимости от класса (например, IgG, IgA, IgE) или подкласса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgA2). Примером нативной Fc является связанный дисульфидной связью димер, полученный в результате расщепления IgG папаином (см. публикацию Ellison et al. (1982), *Nucleic Acids Res.* 10: 4071-9). Термин "нативная Fc" в настоящем изобретении является общим для мономерной, димерной и мультимерной форм.

Термин "вариант Fc" означает молекулу или последовательность, которая является модифицированной относительно нативной Fc. Такие модификации включают, но не ограничены ими, замены одной или нескольких аминокислот, в том числе замены несуществующими в природе аминокислотами, несуществующими в природе аналогами аминокислот и миметиками аминокислот, делеции или добавления. Таким образом, термин "вариант Fc" включает молекулу или последовательность, которая представляет собой гуманизованную нативную Fc, отличную от Fc человека. Более того, нативная Fc содержит сайты, которые могут быть удалены, поскольку данные сайты отвечают за структурные свойства или биологическую активность, которые не требуются для гибридных молекул согласно настоящему изобретению. Таким образом, термин "вариант Fc" включает молекулу или последовательность, в которой отсутствуют один или несколько сайтов или остатков нативной Fc, влияющие на или вовлеченные в (1) образование дисульфидной связи, (2) несовместимость с избранной клеткой-хозяином (3) N-терминальную гетерогенность после экспрессии в избранной клетке-хозяине, (4) гликозилирование, (5) взаимодействие с компонентом, (6) связывание с Fc-рецептором, отличным от рецептора реутилизации, или (7) антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC). Варианты Fc описаны более подробно ниже. Согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения вариант Fc содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 85 процентов идентична нативной Fc. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения вариант Fc содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90 процентов или приблизительно на 95, 96, 97, 98 или 99 процентов идентична нативной Fc.

Термин "Fc-домен" охватывает молекулы и последовательности нативной Fc и варианта Fc, как определено выше. Как и в случае вариантов Fc и нативных Fc, термин "Fc-домен" включает молекулы в мономерной или мультимерной форме.

Термин "мультимер" применительно к Fc-доменам или молекулам, содержащим Fc-домены, означает молекулы, содержащие две или более полипептидных цепей, соединенных ковалентным образом, нековалентным образом или посредством как ковалентных, так и нековалентных взаимодействий. Молекулы IgG, как правило, образуют димеры; IgM - пентамеры; IgD - димеры; и IgA мономеры, димеры, тримеры или тетрамеры. Мультимеры могут быть получены путем использования последовательности и полученной в результате активности нативного Ig - источника Fc либо путем получения производных

такой нативной Fc.

Термин "димер" применительно к Fc-доменам или молекулам, содержащим Fc-домены, означает молекулы, содержащие две полипептидные цепи, соединенные ковалентным образом, нековалентным образом или посредством как ковалентных, так и нековалентных взаимодействий.

Термин "шарнир" или "шарнирная область" в настоящем изобретении включает подвижный полипептид, содержащий аминокислоты, расположенные между первым и вторым константными доменами антитела. "Шарнирная область" в настоящем изобретении означает последовательность области, составляющей 6-62 аминокислоты в длину и присутствующей только в IgA, IgD и IgG, которая охватывает остаток цистеина, образующие мостики между двумя тяжелыми цепями.

"Полипептидный линкер" означает короткий полипептид, обычно составляющий от 1 до 30 аминокислотных остатков в длину, который ковалентным образом связывает два полипептида вместе, как правило, посредством пептидных связей.

В настоящем изобретении термин "полипептид HSA" охватывает существующий в природе сывороточный альбумин человека "дикого типа". Данный термин также включает различные биологически активные фрагменты и варианты, гибридные белки и модифицированные формы белка HSA дикого типа. Такие биологически активные фрагменты или варианты, гибридные белки и модифицированные формы белка HSA дикого типа содержат по меньшей мере часть аминокислотной последовательности, обладающей значительной идентичностью последовательности белка HSA дикого типа. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения такие биологически активные фрагменты или варианты, гибридные белки и модифицированные формы белка HSA дикого типа содержат аминокислотную последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85 процентов идентичную последовательности дикого типа HSA. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения такие биологически активные фрагменты или варианты, гибридные белки и модифицированные формы белка HSA дикого типа содержат аминокислотную последовательность, по меньшей мере приблизительно на 90 процентов или приблизительно на 95, 96, 97, 98 или 99 процентов идентичную последовательности HSA дикого типа.

II. Fc-слияния, содержащие полипептиды GDF15 или мутантные полипептиды GDF15, а также полинуклеотиды.

В настоящем изобретении предложен ряд белков, гибридных с Fc, содержащих полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF15. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения гибридные белки содержат нативную Fc. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения гибридные белки содержат Fc-домен, который был сконструирован.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Fc-гибридные белки, содержащие полипептид GDF15 (или мутантный полипептид GDF15), связаны с другой полипептидной цепью, состоящей из или содержащей Fc-домен, с образованием гетеродимера. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения два таких гетеродимера объединяются с образованием гетеротетрамера. Некоторые из данных полипептидных конструкций (т.е. Fc-гибридные белки, содержащие полипептид GDF15 (или мутантный полипептид GDF15), и мультимеры, содержащие один или несколько таких Fc-гибридных белков, содержащих полипептид GDF15 (или мутантный полипептид GDF15)) исследовали эмпирическим способом, как описано в примерах, представленных в настоящем изобретении ниже.

Антитела относятся к классу белков иммуноглобулинов, который включает IgG, IgA, IgE, IgM и IgD. Наиболее многочисленным классом иммуноглобулинов в сыворотке человека является IgG (Deisenhofer J 1981 Biochem 20:2361-2370; Huber R 1984 Behring Inst Mitt 76:1-14; Roux KH 1999 Int Arch Allergy Immunol 120:85-99). Структура IgG включает четыре цепи, две легкие и две тяжелые цепи; каждая легкая цепь содержит по два домена, и каждая тяжелая цепь содержит по четыре домена. Антиген-связывающий сайт расположен в Fab-домене (fragment antigen binding, антиген-связывающий фрагмент), который содержит вариабельный домен легкой (VL) и вариабельный домен тяжелой (VH) цепи, а также константный домен легкой (LC) и константный домен тяжелой (CH1) цепи. Область доменов CH2 и CH3 тяжелой цепи называют Fc (fragment crystallizable, кристаллизуемый фрагмент). Молекулу IgG можно рассматривать как гетеротетрамер, содержащий две тяжелые цепи, которые поддерживаются вместе дисульфидными связями (-S-S-) в шарнирной области, и две легкие цепи. Количество дисульфидных связей в шарнирной области среди подклассов иммуноглобулинов варьирует (Papadea C 1989 Crit Rev Clin Lab Sci 27:27-58). Сайт связывания FcRn расположен в Fc-домене антитела (Martin WL 2001 Mol Cell 7:867-877), и, таким образом, свойство увеличенного периода полужизни антитела в сыворотке обеспечивается Fc-фрагментом. Fc-домен сам по себе можно рассматривать в качестве гомодимера, который состоит из тяжелых цепей, содержащих домены CH2 и CH3.

Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения гибридные белки, описанные в настоящем изобретении, содержат Fc-домен IgG, полученный из Fc-домена IgG человека дикого типа. Под Fc IgG человека "дикого типа" подразумевают последовательности аминокислот, которая в природе присутствует в популяции человека. Разумеется, поскольку последовательности Fc могут незначительно варьировать среди индивидуумов, в последовательности дикого типа могут быть введены одно или несколько изменений, и данная последовательность все еще будет относиться

к объему настоящего изобретения. Например, Fc-домен может содержать дополнительные изменения, не связанные с настоящим изобретением, такие как мутация в сайте гликозилирования или встраивание не-природной аминокислоты. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения полипептид, содержащий CH3-область, представляет собой молекулу IgG и также содержит CH1- и CH2-домен. Примеры последовательностей IgG человека включают константные области IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Fc-домен также может содержаться в константной области тяжелой цепи IgA, IgD, IgE и IgM.

Некоторые Fc-гибридные белки, содержащие полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF15, и мультимеры, содержащие такие Fc-гибридные белки, включают описанные ниже.

#### II.A. Конструкции DhMonoFc.

Определения "Mono-" или "MonoFc-домен" в настоящем изобретении означают Fc-домен, который был сконструирован для уменьшения или предотвращения образования гомодимеров. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения MonoFc-домен получают посредством введения мутации тирозина на треонин (Y349T) и мутаций двух лизинов на аспарагиновую кислоту (K392D и K409D) в нативной Fc или варианте Fc.

C-терминальный лизин (K447) в MonoFc может быть необязательно удален. Данная модификация может иметь преимущество, например, когда пептид является гибридным с C-концом для уменьшения протеолиза гибридного белка.

Предложен гибридный белок, содержащий MonoFc-домен и область GDF15. Как правило, N-конец области GDF15 соединен напрямую или посредством полипептидного линкера с C-концом MonoFc-домена. Однако согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец MonoFc-домена соединен напрямую или посредством полипептидного линкера с C-концом области GDF15.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит два таких гибридных белка, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер представляет собой гомодимер. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения димер представляет собой гетеродимер.

Определения "DhMono-" или "DhMonoFc-домен" в настоящем изобретении означают Fc-домен, из которого была удалена шарнирная область целиком либо ее часть и который был сконструирован для уменьшения или предотвращения образования гомодимеров. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложен DhMonoFc-домен, в котором была введена мутация тирозина на треонин (Y349T) и мутации двух лизинов на аспарагиновую кислоту (K392D и K409D) в нативной Fc или варианте Fc, из которых была удалена шарнирная область целиком либо ее часть.

C-терминальный лизин (K447) в DhMonoFc может быть необязательно удален. Данная модификация может иметь преимущество, например, когда пептид является гибридным на C-конце, для уменьшения протеолиза гибридного белка.

Предложен гибридный белок, содержащий DhMonoFc-домен и область GDF15. Как правило, N-конец области GDF15 соединен напрямую или посредством полипептидного линкера с C-концом DhMonoFc-домена. Однако согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец DhMonoFc-домена соединен напрямую или посредством полипептидного линкера с C-концом области GDF15.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит два таких гибридных белка, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер представляет собой гомодимер. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения димер представляет собой гетеродимер.

#### II.A.1 DhMonoFc-GDF15.

Определение "MonoFc-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, N-конец которого соединен напрямую с C-концом MonoFc-домена.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два таких гибридных белка, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

(a) два MonoFc-домена (в каждом мономере), содержащие последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTI SKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:22),

```

и

(b) два полипептида GDF15(в каждом мономере), содержащие последовательность SEQ ID NO: 12.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
 AIEKTIISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTTPPVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE  
 ALHNYHTQKSL SLS PGARNGDHCP LGGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
 SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN  
 PMLVIQKTDGTGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:46),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagctcttctcttcccc  
 caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc  
 gtggtggtggagctgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta  
 cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgaggaggagc  
 agtacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag  
 gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccct  
 cccagccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgag  
 aaccacaggtgaccacccctgccccatcccggaggagatgaccaagaac  
 caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc  
 cgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc  
 ctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacc  
 gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
 gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc  
 cgggtgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcttgcctgc  
 cgtctgcacacggtccgctcgtcgtggaagacctgggctgggcccattg  
 ggtgctgtcggcagggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcc  
 cgagccagttccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg  
 caccgctgaagcccacacggtgccagcgcctgctgctgcccggcag  
 ctacaatcccattgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgtcc  
 agacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:45).

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 46.

#### II.A.2 DhMonoFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Определение "DhMonoFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, связанный с DhMonoFc-доменом посредством полипептидного линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 18 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом DhMonoFc-домена.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два таких гибридных белка, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

- (a) два DhMonoFc-домена (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 22,
- (b) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12,

и

- (c) два полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность:

GGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:18),

причем каждый линкер соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом DhMonoFc-домена.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):



APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGKEYKCKVSNKALP  
 PIEKTIKAKAQPREPQVTTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSTMHE  
 ALHNNHTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGARNGDDCPLPGRC  
 CRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVIMCIGACPSQFRAANMHAQIKTS  
 LHLKPKDTPAPCCVPASYNPMLVLIQKTDTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID

NO: 27) ,

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagctcttctcttcccccaaaacc  
 caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggccacatgctggtgg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggcaagttcaactggtacgtggac  
 ggcgtggagggtcataatgcaagacaaagccgcggaggagcagtaaa  
 cagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggctccaacaaagccctccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaagccaaaggcagcccgagaccaca  
 ggtgaccaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggta  
 gcctgacctgctgtgcaaaaggcttctatcccagcagatcgccgtggg  
 tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgctccgct  
 gctggactccgacggtccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctccgtgatgcatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
 aggtggtggatccggaggcgggtggaagcggagggtggatctggaggcg  
 gtggaagcgcgcaacggagacgactgctccgctcgggcccggcgttgc  
 tgccgtctgcacacggtccgcgctcgctggaagacctgggctgggcccga  
 ttgggtgctgtcgccacggagggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgct  
 gcccgagccagttccgggcgcaaacatgcacgcgagatcaagacgagc  
 ctgcaccgctgaagcccacacgggtgacacggccctgctgctgcccgc  
 cagctacaatcccatggctcattcaaaagaccgacaccgggtgtcgc  
 tccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID

NO: 26) .

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 27.

II.B. NemiFc.

Определения "Nemi-" или "NemiFc-домен" в настоящем изобретении означают полипептидную цепь, содержащую первый Fc-домен, соединенный напрямую или посредством полипептидного линкера со вторым Fc-доменом. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения первый Fc-домен и второй Fc-домен содержат одинаковую последовательность. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения первый Fc-домен и второй Fc-домен содержат различные последовательности. Как правило, первый и второй Fc-домены соединены ковалентным образом связанными посредством дисульфидных связей между соответствующими шарнирными областями данных доменов.

С-терминальный лизин (K447) может быть необязательно удален в первом Fc-домене, во втором Fc-домене или в обоих доменах. Данная модификация может иметь преимущество, например, когда пептид является гибридным на С-конце, для уменьшения протеолиза гибридного белка.

Предложен гибридный белок, содержащий NemiFc-домен и область GDF15. Как правило, N-конец области GDF15 соединен напрямую или посредством полипептидного линкера с С-концом NemiFc-домена. Однако согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец NemiFc-домена соединен напрямую или посредством полипептидного линкера с С-концом области GDF15.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит два таких гибридных белка, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер представляет собой гомодимер. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения димер представляет собой гетеродимер. Графическое представление варианта реализации гомодимера, состоящего из двух гибридных белков GGG-Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-Fc-S(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15, см. на фиг. 3.

GGGFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-Fc-S(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Определение "GGGFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-Fc-S(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный бе-

лок, содержащий полипептид GDF15, соединенный с HemiFc-доменом посредством первого полипептидного линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 30 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом HemiFc-домена. HemiFc-домен содержит первый Fc-домен, соединенный со вторым Fc-доменом посредством полипептидного линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 18 и который соединяет N-конец первого Fc-домена с C-концом второго Fc-домена (который содержит три остатка глицина, присоединенные к его N-концу).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два таких гибридных белка, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

(а) два вторых Fc-домена (в каждом мономере), содержащих последовательность (часть шарнирной области включена в скобки):

GGG (ERKSSVECP~~PCP~~) APPVAGPSVFLFPPKPKD~~TL~~MISRTPEVTCV~~VV~~  
 DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS~~V~~LT~~V~~VH~~Q~~D~~W~~L  
 NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY~~T~~LPPSREEMTKN~~Q~~V~~S~~  
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~T~~TPMLDSDG~~S~~FFLYSKLT~~V~~DK  
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:28),

(b) два первых Fc-домена (в каждом мономере), содержащих последовательность (часть шарнирной области включена в скобки):

(ERKSSVECP~~PCP~~) APPVAGPSVFLFPPKPKD~~TL~~MISRTPEVTCV~~V~~D~~V~~S  
 HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS~~V~~LT~~V~~VH~~Q~~D~~W~~LNGK  
 EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY~~T~~LPPSREEMTKN~~Q~~V~~S~~LT~~C~~  
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~T~~TPMLDSDG~~S~~FFLYSKLT~~V~~DKSRW  
 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:29).

(c) два вторых полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 18, которые соединяют N-конец первого Fc-домена с C-концом второго Fc-домена,

(d) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12,  
 и

(e) два первых полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность:

SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:30),

которые соединяют N-конец полипептида GDF15 с C-концом первого Fc-домена.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (часть шарнирной области включена в скобки; последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

GGG (ERKSSVECP~~PCP~~) APPVAGPSVFLFPPKPKD~~TL~~MISRTPEVTCV~~V~~V  
 DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS~~V~~LT~~V~~VH~~Q~~D~~W~~L  
 NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY~~T~~LPPSREEMTKN~~Q~~V~~S~~  
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~T~~TPMLDSDG~~S~~FFLYSKLT~~V~~DK  
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGSGGGSGGG  
GS (ERKSSVECP~~PCP~~) APPVAGPSVFLFPPKPKD~~TL~~MISRTPEVTCV~~V~~D~~V~~  
 VSHEDPEVQFNWYVDCVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS~~V~~LT~~V~~VH~~Q~~D~~W~~LN  
 GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY~~T~~LPPSREEMTKN~~Q~~V~~S~~L  
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~T~~TPMLDSDG~~S~~FFLYSKLT~~V~~DKS  
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGG  
GSARNGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGAC  
 PSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD~~T~~GV~~S~~L  
 QTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:32),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggaggtggagagcgcaaatcttctgtcgagtgccaccgtgccagcacc  
 acctgtggcaggaccgtcagtcttctcttcccccaaaacccaaggaca  
 cccatcatgatctcccgaccctgaggtcacgtgctggtggacgtg  
 agccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaaaccacgggaggagcagttcaacagcacgt  
 tccgtgtggtcagcgtcctcacggttggtgaccaggactggctgaacggc  
 aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaggcctcccagccccatcga  
 gaaaacctctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
 cccgtccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
 tgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagacaactacaagaccacacctcccagctggact  
 ccgacggctccttcttctctacagcaagctcacggtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgca  
 caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggtggcg  
 gtagcgggtggcgagggttcaggtggcgcggaagcgggtggaggaggttca  
 gagcggaaatccagcgttgaatgtcctccgtgccctgctccaccgctcgc  
 ggggcctagtgtcttcttcttccctccaaaaccaaaggatacactgatga  
 tcagccggacccccgaggttacgtgctgctgctgatgtctcccacgag  
 gatccagaggtccaattcaactggtacgtggacggggtcgaggtgcataa  
 tgcaaagacaaagccacgggaagagcagtttaactctactttccgctgg  
 tttctgtgctgaccgtggtgaccaagattggctcaacggcaaggagtac  
 aagtgcaagtaagcaataaggggtccctgccccattgagaagactat  
 ctccaagacaaagggacagccacgcgagccacaagtctatacactcccc  
 cttcccgcaagaaatgaccaagaatcaggttagcctgacatgcttggtt  
 aagggtttctacccctctgacatagccgtggagtgggagagcaatggaca  
 accagagaacaactacaagaccacccacccatgctggatagcgacgggt  
 cattcttctgtatagtaagcttacggtgacaagtcccgggtggcaaca  
 ggaaatgtctttcatgctctgtgatgcacgagcccttgcataatcacta  
 tactcagaagagcttgagcctcagccccgatctggaggtggcggatccg  
 gggcggtggaagcggaggtggtggatcgggagggcgggtggaagcgcgcg  
 aacggcgaccactgtccgctcgggcccggacgttgctgccgtctgcacac  
 ggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgc  
 cacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagttc  
 cgggcccgaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctgaa  
 gcccgacacggtgccagcgcctgctgctgcccggcagctacaatccca  
 tgggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatgat  
 gacttgtagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:31).

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 32.

#### II.C. DhHemiFc.

Определения "DhHemi-" или "DhHemiFc-домен" в настоящем изобретении означают полипептидную цепь, содержащую первый Fc-домен, из которого была удалена шарнирная область целиком либо ее часть (домен "DhFc"), соединенный напрямую или посредством полипептидного линкера со вторым DhFc-доменом. Согласно конкретным вариантам реализации настоящего изобретения удаляют 12 N-терминальных аминокислот в шарнирной области, например, ERKSSVECPCP (SEQ ID NO: 15). Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения первый DhFc-домен и второй DhFc-домен содержат одинаковую последовательность. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения первый DhFc-домен и второй DhFc-домен содержат различные последовательности.

Предложен гибридный белок, содержащий DhHemiFc-домен и область GDF15. Как правило, N-конец области GDF15 соединен напрямую или посредством полипептидного линкера с C-концом

DhHemiFc-домена. Однако согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец DhHemiFc-домена соединен напрямую или посредством полипептидного линкера с С-концом области GDF15.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен димер, который содержит два таких гибридных белка, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения димер представляет собой гомодимер. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения димер представляет собой гетеродимер.

GGGDhFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-DhFc-S(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Определение "GGGDhFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-DhFc-S(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, соединенный с DhHemiFc-доменом посредством первого полипептидного линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 30 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с С-концом HemiFc-домена. HemiFc-домен содержит первый DhFc-домен, соединенный со вторым DhFc-доменом посредством полипептидного линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 34 и который соединяет N-конец первого DhFc-домена с С-концом второго DhFc-домена (который содержит три остатка глицина, присоединенные к его N-концу).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два таких гибридных белка, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

(a) два вторых DhFc-домена (в каждом мономере), содержащих последовательность:

GGGAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL  
PAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:33),

(b) два первых DhFc-домена (в каждом мономере), содержащих последовательность:

APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG  
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP  
IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA  
LHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:35),

(c) два вторых полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность:

GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:34),

которые соединяют N-конец первого DhFc-домена с С-концом второго DhFc-домена,

(d) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12,

и

(e) два первых полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 30, которые соединяют N-конец полипептида GDF15 с С-концом первого DhFc-домена.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

GGGAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL  
PAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSAPPVAGP  
SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK  
TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK  
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE  
NNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ  
KSLSLSPGGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSARNGDHCPLGPRCRLHTVR  
ASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD  
TVPARCCVPASYNPMVLIQKTDTVGSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:37),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggcggaggagctccgccgggtggctggaccctcagtggtcctctttccacc  
 gaagccgaaggacacccttatgattagccggaccccagaggtcacttgcg  
 tcgtcgtggacgtgtcccatgaggatcccgaagtgcagtttaactggat  
 gtggacggagtgagggtccataacgccaaagaccaagccaaggaagaaca  
 gttcaatagcaccttccgggtgggtgtccgtgctcaccgtggtgcatcaag  
 actggtggaatggcaaagagtacaaatgtaagggtgtcaaacaaggggctc  
 ccagcccctattgaaaagaccatctcaaagactaaggacagccacgcga  
 acctcaagtgtataccctcccgccttcacgcgaagaaatgactaagaatc  
 aggtcagccttacttgtctggtcaagggttctacccgagcgacattgca  
 gtcgaatgggagagcaatgggtcagccagagaataactacaagaccactcc  
 tcccatgcttgatagcgatggaagctttttcctttacagcaagcttactg  
 tggataagtctcgctggcaacagggaaatgtgttcagctgttcagtgatg  
 catgaagcactccacaatcattacaccagaagtcactcagcctctcacc  
 cggagggagggcggttctggtggaggggtctggaggtggagggagcg  
 gcgagggcggtctggcggtgggtggtctgagaggaagtcacagtgga  
 tgcccaccatgccctgctcctcccgtggccggtccgagcgtgtttctctt  
 cccacctaagcccaaggacactctgatgatctcacggactccggaagtga  
 cttgtgtggtgggtggacgtgtctcatgaggaccctgaagtgcagttcaac  
 tggtagctggagggcggtggaggtgcacaatgctaagaccaagcctagaga  
 ggaacagttcaattccacctttcgcgtggtgagcgtcctgaccgtcgtgc  
 accagactggcttaacggaaaggaatacaagtgaaggtgtccaacaaa  
 ggccttccagctcccattgagaaaaccatctctaaaactaagggtcaacc  
 aagggaaacccaagtctacaccctcccctccgtctagagaagagatgacca  
 aaaaccaggtgtccctgacctgtctggtgaagggattttaccctcagac  
 atcgccgtggagtggaagcaacggacagcccgaacaactataagac  
 taccctcctatgctggactcagacggatctttcttctctatagcaagc  
 tcactgtggacaaaatccagatggcaacaaggaatgtgttctcatgcagc  
 gtgatgcacgaggctcttcacaaccactatacccagaagagcctgtctct  
 ttcacctggttccggaggtggtgggagcgaggggggtgatcaggtggtg  
 gagggtccggagggcggagatccgcacggaatggcgaccactgtccactg  
 ggacccggaagatgttgtcgctccacaccgtgagggcctctctggagga  
 ccttggctgggcccactgggtcctgtcacctcgggaggtccaagtcacca  
 tgtgtatcggagcctgccccagccaattcagagcagcaaatatgcacgca  
 cagattaagaccagcctgcatcggttaaacctgatactgtgcccggctcc  
 ttgttgcgtgccagcatcttacaaccgatggtgctgatccagaaaaccg  
 ataccggtgtctccctccagacttacgacgacctccttgcaaaggactgc  
 cattgcatc (SEQ ID NO:36).

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два мономера, содержащие последовательность SEQ ID NO: 37.

#### II.D. Knob/Hole.

Определения "knob-" или "knobFc-домен" в настоящем изобретении означает Fc-домен, содержащий мутацию "knob" ("выступ"). Определения "hole-" или "holeFc-домен" в настоящем изобретении означают нативную Fc или вариант Fc, содержащий мутацию "hole" ("впадина").

Мутации "knob" могут быть получены посредством замены небольших аминокислот боковых цепей большими аминокислотами, а мутации "hole" могут быть получены посредством замены больших аминокислот боковых цепей меньшими аминокислотами. См., например, публикации Ridgway JBB 1996, Protein Eng. 9:617-621; Merchant AM 1998, Nature Biotech. 16:677-681.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения домен "knobFc" получают посредством введения в последовательность Fc-домена мутации треонина на триптофан (T366W). Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения домен "holeFc" получают посредством введения в

последовательность Fc-домена мутации треонина на серин (T366S), мутации лейцина на аланин (L368A) и мутации тирозина на валин (Y407V).

С-терминальный лизин (K447) может быть необязательно удален в knobFc-домене, holeFc-домене или в обоих доменах. Данная модификация может иметь преимущество, например, когда пептид является гибридным на С-конце, для уменьшения протеолиза гибридного белка.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения домен "DhknobFc" получают посредством введения в последовательность Fc-домена, из которого была удалена шарнирная область целиком либо ее часть, мутации треонина на триптофан (T366W). Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения домен "DhholeFc" получают посредством введения в последовательность Fc-домена, из которого была удалена шарнирная область целиком либо ее часть, мутации треонина на серин (T366S), мутации лейцина на аланин (L368A) и мутации тирозина на валин (Y407V).

С-терминальный лизин (K447) может быть необязательно удален в DhknobFc, DhholeFc, или в обоих доменах. Данная модификация может иметь преимущество, например, когда пептид является гибридным на С-конце, для уменьшения протеолиза гибридного белка.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с holeFc-доменом напрямую или посредством полипептидного линкера, и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую knobFc-домен. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с knobFc-доменом напрямую или посредством полипептидного линкера, и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую holeFc-домен.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с DhholeFc-доменом напрямую или посредством полипептидного линкера, и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую DhknobFc-домен. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с DhknobFc-доменом напрямую или посредством полипептидного линкера, и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую DhholeFc-домен.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, содержащий два таких гетеродимера, в которых гетеродимеры соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между областями GDF15 соответствующих первых полипептидных цепей данных гетеродимеров. Графическое представление варианта реализации гетеротетрамера, содержащего два гетеродимера, в котором каждый гетеродимер содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, который соединен с DhknobFc-доменом посредством полипептидного линкера, и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую DhholeFc-домен, см. на фиг. 1.

DhknobFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhholeFc.

Определение "DhknobFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhholeFc" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, соединенный с DhknobFc-доменом посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 18 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с С-концом DhknobFc-домена, и (ii) полипептидную цепь, содержащую DhholeFc-домен.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, содержащий димер двух гетеродимеров DhknobFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhholeFc, в котором первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два DhknobFc-домена (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:16),

```

(b) два DhholeFc-домена (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:281),

```



```

gcacctgaactcctgggggacccgtcagtccttctcttccccccaaaacc
caaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtagtaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccagggtca
gcctgagctgcgcgggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttctcctcgtcagcaagctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
atga (SEQ ID NO:21)

```

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 20, и два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 17.

II.E. Charged pair ("заряженная пара", delHinge).

Определение "CpmFc(+) домен" в настоящем изобретении означает Fc-домен, содержащий "положительно" заряженную пару мутаций. Определение "CpmFc(-) домен" в настоящем изобретении означает Fc-домен, содержащий "отрицательно" заряженную пару мутаций. Следует отметить, что использование терминов "положительный" и "отрицательный" предназначено для удобства описания (т.е. для описания природы заряженной пары мутаций в Fc-доменах) и не означает, что последовательность или конструкция в целом обязательно имеет положительный или отрицательный заряд.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения "положительно" заряженную пару мутаций получают посредством введения в последовательность Fc-домена мутации глутаминовой кислоты на лизин (E356K) и мутации аспарагиновой кислоты на лизин (D399K). Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения "отрицательно" заряженную пару мутаций получают посредством введения в последовательность Fc-домена мутаций двух лизинов на аспарагиновую кислоту (K392D, K409D).

При инкубации вместе остатки аспартата связываются с остатками лизина посредством электростатического взаимодействия, что облегчает образование гетеродимеров между доменами CpmFc(+) и доменами CpmFc(-) и уменьшает или предотвращает образование гетеродимеров между последовательностями CpmFc(+) или между последовательностями CpmFc(-).

С-терминальный лизин (K447) может быть необязательно удален в домене CpmFc(+), домене CpmFc(-) или в обоих доменах. Данная модификация может иметь преимущество, например, когда пептид является гибридным на С-конце, для уменьшения протеолиза гибридного белка.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения домен "DhCpmFc(+)" получают посредством введения в последовательность Fc-домена, из которого была удалена шарнирная область целиком либо ее часть, мутации глутаминовой кислоты на лизин (E356K) и мутации аспарагиновой кислоты на лизин (D399K). Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения домен "DhCpmFc(-)" получают посредством введения в последовательность Fc-домена, из которого была удалена шарнирная область целиком либо ее часть, мутаций двух лизинов на аспарагиновую кислоту (K392D, K409D).

При инкубации вместе остатки аспартата связываются с остатками лизина посредством электростатического взаимодействия, что облегчает образование гетеродимеров между доменами DhCpmFc(+) и доменами DhCpmFc(-) и уменьшает или предотвращает образование гомодимеров между последовательностями DhCpmFc(+) или между последовательностями DhCpmFc(-).

С-терминальный лизин (K447) может быть необязательно удален в DhCpmFc(+), DhCpmFc(-) или в обоих доменах. Данная модификация может иметь преимущество, например, когда пептид является гибридным на С-конце, для уменьшения протеолиза гибридного белка.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с доменом CpmFc(+), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен CpmFc(-). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец области GDF15 соединен с С-концом домена CpmFc(+) напрямую или посредством полипептидного линкера. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения N-конец домена CpmFc(+) соединен с С-концом области GDF15 напрямую или посредством полипептидного линкера.

Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который

содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с доменом CpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен CpmFc(+). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец области GDF15 соединен с C-концом домена CpmFc(-) напрямую или посредством полипептидного линкера. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения N-конец домена CpmFc(-) соединен с C-концом области GDF15 напрямую или посредством полипептидного линкера.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с доменом DhCpmFc(+), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(-). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец области GDF15 соединен с C-концом домена DhCpmFc(+), напрямую или посредством полипептидного линкера. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения N-конец домена DhCpmFc(+), соединен с C-концом области GDF15 напрямую или посредством полипептидного линкера.

Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с доменом DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец области GDF15 соединен с C-концом домена DhCpmFc(-) напрямую или посредством полипептидного линкера. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения N-конец домена DhCpmFc(-) соединен с C-концом области GDF15 напрямую или посредством полипептидного линкера.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, содержащий димер, состоящий из двух таких гетеродимеров, в котором две первые полипептидные цепи гетеродимеров соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей. Графическое представление варианта реализации тетрамера, содержащего два гетеродимера, в котором каждый гетеродимер содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, соединенную посредством полипептидного линкера с доменом DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+), см. на фиг. 4.

#### II.E.1 DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-).

Определение "DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, который соединен с доменом DhCpmFc(+), посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 40 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(+), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(-).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, содержащий димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-), в которых две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD

GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA

PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYKTTTPPVLSKSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE

ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:38),

(b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD

GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA

PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE

ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:282),

(c) два полипептида GDF15 (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GSATGGSGSVASSGSGSATHL (SEQ ID NO:40),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(+) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной

чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSVME  
 ALHNHYTQKSLSLSPGGSGSATGGSGSVASSGSGSATHLARNGDHCPLGP  
 GRCCRLHTVRASLEDLWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQI  
 KTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHC

I (SEQ ID NO:42),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttctctgtttcctccaaagcc  
 gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgctgctgctg  
 tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac  
 ggagtggaagtgcataacgccaagaccaaaccccgcaagaacagtataa  
 tagcacctaccgctggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc  
 ttaatgggaaggaatacaagtgaaggtgtccaacaaggccctccccgct  
 cccatcgaaaagaccatctcaaggcaaggggcaaccaagggaacctca  
 agtgtacaccctgcctccgagcaggaaggagatgaccaagaaccagggtca  
 gcctgacttgctcgtgaagggttctatcccagcgatattgctgtggaa  
 tgggagtaaatggccagcccagagaataactacaaaactaccccaccgct  
 gctgaaatctgatgggtccttcttcttactccaagctgaccgtggaca  
 agagccgctggcaacaaggcaatgtcttttagctgctcagtgatgatgag  
 gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtcacctggcgg  
 atccggttctgctactggtggttccggtccgctcgcaagctctggttcag  
 gcagtgcgactcatctggcacggaacggggaccattgtcccctgggacct  
 ggtcggctgctgcccggcttcacaccgtcagagcctctctggaggaccttg  
 atgggctgattgggtgctgagccctcgggaggtgcaagtcaccatgtgca  
 tcggggcctgccttagccagttccgcgagccaacatgcacgctcagatc  
 aaaacctctcttcacagactgaagcccacaccgtgccagcaccttgctg  
 tgtgcccggcctttataaccccatggctcctcattcagaaaaccgacaccg  
 gagtgtcacttcagacttacgatgacctcctggccaaggactgccactgc  
 ata (SEQ ID NO:41).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMSVME  
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:39),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcgcccgaactgctggcgcccgagcgtgttctgtttccgcccgaacc  
 gaaagataccctgatgattagccgacccccggaagtgacctgctggtgg  
 tggatgtgagccatgaagatccggaagtgaaatctaactggtatgtggat  
 ggcgtggaagtgcataacgcaaaccaaacccgcgcaagaacagtataa  
 cagcacctatcgctggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc  
 tgaacggcaagaatataaatgcaagtgagcaacaagcgtgccggcg  
 ccgattgaaaaaaccttagcaaaagcgaaggccagccgcgcaaccgca

gggtgtataccctgccgcccagccgcgaagaaatgacccaaaaccaggtga  
gcctgacctgctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa  
tgggaaagcaacggccagccgaaaacaactatgataccaccccgccggt  
gctggatagcgatggcagctttttctgtatagcgatctgaccgtggata  
aaagccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcatgaa  
gctgctgataaccattataccagaaaagcctgagcctgagccccgggcaa  
a (SEQ ID NO:43).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 42, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 39.

#### II.E.2 DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, содержащий димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:283),

(b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:48),

и

(c) два полипептида GDF15 (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGVSLSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:50),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc  
 caaggacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgctggtgg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggctggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtacaa  
 cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtacaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
 gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
 tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
 gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc  
 gcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccggcgcttgctgccgtctgc  
 acacggtccgcgctgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctg  
 tcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagcca  
 gttccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc  
 tgaagcccgcacgggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaat  
 cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgctcctcagacct  
 tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:49).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:47),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc  
 caaggacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgctggtgg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggctggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtacaa  
 cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtacaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
 gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
 tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt  
 gctgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa  
 atga (SEQ ID NO:51).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 50, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

II.E.3 DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую существующий в природе вариант GDF15, который содержит мутацию аспарагина на аспарагиновую кислоту (N3D) ("GDF15(N3D)") и

N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+). Мутация N3D может уменьшать гетерогенность, вызванную деа-мидированием.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, содержащий димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,

(b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 48, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

ARDGDHCPLGPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPS

QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQT

YDDLAKDCHCI (SEQ ID NO: 52) .

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD

GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA

PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE

ALHNYHTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVLS

SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN

PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO: 54) ,

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggacccgtcagtccttctcttcccccaaaacc

caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtgggtgg

tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac

ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagcagtagc

cagcagtagcagtagcagtagcagtagcagtagcagtagcagtagcagtagc

tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc

cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca

ggtgtacaccctgcccccatcccggaggagatgaccaagaaccagggtca

gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag

tgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgt

gctggactccgacggctccttctctctatagcgacctcaccgtggaca

agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag

gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc

gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggttctgctgccgtctgc

acacggctccgcgctcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctg

tcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagacca

gttccggggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc

tgaagccccgacacggtgccagcgccctgctgctgcccggcagctacaat

cccatgggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgtccagacct

tgatgacttggtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO: 53) .

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые со-

держат последовательность SEQ ID NO: 54, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

II.E.4 DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую вариант GDF15, в котором первые три аминокислоты удалены ("GDF15(Ndel3)" и N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+). Вариант Ndel3 может уменьшать деамидирование N3 и гетерогенность, вызванную изомеризацией D3.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,

(b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 48, и

(c) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R

A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D

L L A K D C H C I (SEQ ID NO: 55).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D

G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A

P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E

W E S N G Q P E N N Y D T T P P V L D S D G S F F L Y S D L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E

A L H N H Y T Q K S L S L S P G G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R

E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V

L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (SEQ ID NO: 57),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

g c a c c t g a a c t c c t g g g g g a c c g t c a g t c t t c c t c t t c c c c c a a a a c c

c a a g g a c a c c c t c a t g a t c t c c c g g a c c c t g a g g t c a c a t g c g t g g t g g

t g g a c g t g a g c c a g a a g a c c c t g a g g t c a a g t t c a a c t g g t a c g t g g a c

g g c g t g g a g g t g c a t a a t g c c a a g a c a a a g c c g c g g g a g g a g c a g t a c a a

c a g c a c g t a c c g t g t g g t c a g c g t c c t c a c c g t c c t g c a c c a g g a c t g g c

t g a a t g g c a a g g a g t a c a a g t g c a a g g t c t c c a a c a a a g c c c t c c c a g c c

c c c a t c g a g a a a a c c a t c t c c a a a g c c a a a g g g c a g c c c c g a g a a c c a c a

g g t g t a c a c c c t g c c c c a t c c c g g g a g g a g a t g a c c a a g a a c c a g g t c a

g c c t g a c c t g c c t g g t c a a a g g c t t c t a t c c c a g c g a c a t c g c c g t g g a g

t g g g a g a g c a a t g g g c a g c c g g a g a a c a a c t a c g a c a c c a c g c c t c c c g t

g c t g g a c t c c g a c g g c t c t t c t t c t a t a g c g a c c t a c c g t g g a c a

a g a g c a g g t g g c a g c a g g g a a c g t c t t c t c a t g c t c c g t g a t g c a t g a g

g c t c t g c a c a a c c a c t a c a c g c a g a a g a g c c t c t c c c t g t c t c c g g g t g g

a g a c c a c t g t c c g c t c g g g c c c g g g c g t t g c t g c c g t c t g c a c a c g g t c c

g c g c g t c g c t g g a a g a c c t g g g c t g g g c c g a t t g g g t g c t g t c g c c a c g g

g a g g t g c a a g t g a c c a t g t g c a t c g g c g c g t g c c c g a g c c a g t t c c g g g c

g g c a a a c a t g c a c g c g c a g a t c a a g a c g a g c c t g c a c c g c c t g a a g c c c g

a c a c g g t g c c a g c g c c c t g c t g c g t g c c c g c c a g c t a c a a t c c c a t g g t g

c t c a t t c a a a g a c c g a c a c c g g g t g t c g c t c c a g a c c a t a t g a t g a c t t

g t t a g c c a a a g a c t g c c a c t g c a t a (SEQ ID NO: 56).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная

цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 57, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

II.E.5 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), соединенный с доменом DhCpmFc(-) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 58 и который соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,

(b) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 48,

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GGGG (SEQ ID NO: 58),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом домена DhCpmFc(-) посредством пептидных связей.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первый полипептид содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKD<sup>TL</sup>MI<sup>S</sup>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTI<sup>SK</sup>AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV<sup>F</sup>SCSV<sup>M</sup>H  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGARDGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDL<sup>G</sup>WA  
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD<sup>T</sup>VPAPCCVP  
ASYNPMVLIQKTD<sup>T</sup>GVSLQTYD<sup>LL</sup>LAKDCHCI (SEQ ID NO: 60),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagta<sup>ca</sup>  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacaccctgccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca

agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
aggtggtggagcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggtt  
gctgccgtctgcacacggtccgctcgcgctcgggcccggcggtt  
gattgggtgctgtcggccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgc  
gtgcccgagccagttccggggcgcaaacatgcacgcgagatcaagacga  
gcctgcaccgcctgaagcccgcacacggtgccagcgcctgctgctgccc  
gccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgcaccgggggtgct  
gctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID

NO: 59) .

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 60, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

#### II.E.6 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>S-GDF15:DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>S-GDF15:DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, который соединен с доменом DhCpmFc(-) посредством полипептидного линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 61 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>S-GDF15:DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,

(b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 48,

(c) два полипептида GDF15 (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность: GGGGS (SEQ ID NO: 61),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-) посредством пептидных связей.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первый полипептид содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE  
ALHNYHTQKSLSLSPGGGGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGW  
ADWVLSPREVQVTMCI GACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCV  
PASYNPMVLIQKTD<sup>TT</sup>GVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO: 63),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcctcctcttccccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctgtggtg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtagaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacaccctgccccatccccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtg  
aggtggtggatccgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggccccggc  
gttgctgccgtctgcacacgggtccgcgctcgtggaagacctgggctgg  
gccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgg  
cgcgtgccccgagccagttccggggcgcaaacatgcacgcgcagatcaaga  
cgagcctgcaccgcctgaagcccgcacgggtgccagcgccctgctgctg  
ccccccagctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccggggt  
gtcgctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcatat  
ga (SEQ ID NO: 62).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения второй полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 63, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

#### II.E.7 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, который соединен с доменом DhCpmFc(-) посредством полипептидного линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 64 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

- (a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,
- (b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 48,
- (c) два полипептида GDF15 (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12, и
- (d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GGGSGGGGS (SEQ ID NO: 64),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом последовательности DhCpmFc(-) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSVSMHE  
 ALHNYHTQKSLSLSPGGGGGGGGGSA<sup>U</sup>ARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASL  
 EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV  
 APCCVPASYNPMVLIQKTD<sup>T</sup>TGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO: 66),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctg<sup>g</sup>gggggac<sup>c</sup>gtcagtcctcctcctcccccaaaacc  
 caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtgg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccg<sup>c</sup>gggaggagcagtaca  
 cagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtcaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca  
 gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
 tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
 gctggactccgacggctccttctcctctatagcgacctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
 aggtggtggatccggaggcgtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtc  
 cgctcgggcccggcggttctgctg<sup>c</sup>cgctctgcacacggtccg<sup>c</sup>gcgtcgtg  
 gaagacctgggctggg<sup>c</sup>cgattgggtgctg<sup>c</sup>gccacgggaggtgcaagt  
 gaccatgtgcatcggcgcgtgcccagaccagttccggg<sup>c</sup>ggcaaacatgc  
 acg<sup>c</sup>gcagatcaagacgagcctgcaccg<sup>c</sup>cctgaagccc<sup>c</sup>gacacggtgcca  
 g<sup>c</sup>gcctgctg<sup>c</sup>gtgccc<sup>c</sup>gagctacaatccc<sup>c</sup>atggtgctcattcaaaa  
 gaccgacaccggggtg<sup>c</sup>gtcgtccagacctatgatgacttgtagccaaa  
 actgccactgcata (SEQ ID NO: 65).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 66, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

II.E.8 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), соединенный с доменом DhCpmFc(-) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 64 и который соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

- (a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,
- (b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 48,
- (c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52, и
- (d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 64, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом домена DhCpmFc(-)

) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFNFSVMHE
ALHNYHTQKSLSLSPGGGGSGGGGSARDGDHCPLGPGRCRLHTVTRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTQYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO: 68),

```

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

```

gcacctgaactcctctgggggaccgtcagtcctcctctcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccacgcagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtgtacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgctgggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcgtggaagcgcgcgcgacggagaccactgtc
cgctcgggcccggcgcttgctgcccgtctgcacacggctccgcgctcgctg
gaagacctgggctgggcccattgggtgctgtgccacgggagggtgcaagt
gaccatgtgcatcgccgctgcccagccagttccggggcgcaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccacacggtgcca
gcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccattggtgctcattcaaaa
gaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaag
actgccactgcata (SEQ ID NO: 67).

```

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 68, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

#### II.E.9 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>P-GDF15:DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)-GDF15:DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, который соединен с доменом DhCpmFc(-) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 69 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)-GDF15:DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,

(b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO:

48,

(с) два полипептида GDF15 (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:  
GGGGP (SEQ ID NO: 69),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGPARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGW
ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCV
PASYNPMVLIQKTDGTGVSQTGDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO: 71),

```

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

```

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcctcctcttcccccaaaacc
caaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgtagctggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagcagtaaa
cagcacgtaccgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatgggagcgggagaaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacccgcgcaacggagaccactgtccgctcgggccccggc
gttctgcccgtctgcacacgggtccgcgctcgtggaagacctgggctgg
gcccattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctggtcatcgg
cgctgccccgagccagttccgggcgcaaacatgcacgcgcagatcaaga
cgagcctgcaccgctgaagcccgcacgggtgccagcgcctgctgctg
cccgccagctacaatcccaggtgctcattcaaaagaccgacaccgggt
gtcgctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID

```

NO: 70) .

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 71, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

II.E.10 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, который соединен с доменом DhCpmFc(-) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 72 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую цепь, содержащую последовательность DhCpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,

(b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 48,

(c) два полипептида GDF15 (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GGGGPGGGGP (SEQ ID NO: 72),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGPPARNGDHCPLGPRCCRLHTVRSLS  
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV

APCCVPASYNPMVLIQKTDGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO: 74),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtagtcttctcttcccccaaaacc  
caaggacacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgctggtgg  
tggagctgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagaca  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtcaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtca  
gcctgacctgcctgggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcagggaaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
aggtggtggacctggaggcgtggaccagcgcaacggagaccactgtc  
cgctcggggccggcggttgcctgctgcacacggtccggcgctcgtg  
gaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgccacgggaggtgcaagt  
gacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccggggcgcaaacatgc  
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacgggtgcca  
gcccctgctgctgcccggccagctacaatcccattggtgctcattcaaaa  
gaccgacaccggggtgctcctccagacctatgatgacttgtagccaaag  
actgccactgcatatga (SEQ ID NO: 73).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 74, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

II.E.11 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>Q-GDF15:DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>Q-GDF15:DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетероди-

мер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, который соединен с доменом DhCpmFc(-) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 75 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>Q-GDF15:DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) две цепи DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,

(b) две цепи DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 48,

(c) два полипептида GDF15 (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GGGGQ (SEQ ID NO: 75),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  
RIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGQARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGW  
ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCV  
PASYNPMVLIQKTDGTGVSLSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO: 77),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggacccgtcagtcctcctccccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tggactgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagcagtaaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatgggcagccgagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcactgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
aggtggtggacagggcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggc  
gttctgcccgtctgcacacgggtccgctcgtcgtggaagacctgggtgg  
gccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgg  
cgctgcccagaccagttccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaaga  
cgagcctgcaccgctgaagcccgcacgggtgccagcgcctgctgcgtg  
cccgccagctacaatccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggt  
gtcgtccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcatat  
ga (SEQ ID NO: 76).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная

цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 77, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

II.E.12 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, который соединен с доменом DhCpmFc(-) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 78 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,

(b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 48,

(c) два полипептида GDF15 (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GGGGQGGGGQ (SEQ ID NO: 78),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGQGGGGQARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASL  
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV  
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO: 80),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc  
caaggacacccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgctggtgg  
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtacaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctgggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgg  
aggtgggtggacagggaggcgggtggacagggcgcaacggagaccactgtc  
cgctcgggccccggcggtgctgccgtctgcacacggctccgcgctcgctg  
gaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgccacgggaggtgcaagt  
gaccatgtgcatcgccgctgcccagccagttccggggcggaacaatgca  
acgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccagacaggtgcca  
gcgacctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaa  
gaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaaag  
actgccactgcatatga (SEQ ID NO: 79).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 80, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

II.E.13 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), соединенный с доменом DhCpmFc(-) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 78 и который соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,

(b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 48,

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 78, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом домена DhCpmFc(-) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGQARDGDHCPLGPRCCRLHTVRASL  
 EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP  
 APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:82),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcaacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctctccccccaaaacc  
 caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtgg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagcaca  
 cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtacaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccagggtca  
 gcctgacctgctggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggag  
 tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
 gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
 aggtgggtggacagggagggcgtggacagggcgcgcgacggagaccactgtc  
 cgctcggggccggcggttgctgcccgtctgcacacggctccgcgctcgctg  
 gaagacctgggtgggcccattgggtgctgctgccacgggaggtgcaagt  
 gaccatgtgcatcggcgcgtgcccagaccagttccggggcggcaaacatgc  
 acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccgcacaggtgcca  
 gcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccattggtgctcattcaaaa  
 gaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaaag  
 actgccactgcata (SEQ ID NO:81).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 82, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

II.E.14 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+).

Определение "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(NdeI3), соединенный с доменом DhCpmFc(-) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 78 и который соединяет N-конец полипептида GDF15(NdeI3) с C-концом домена DhCpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

- (a) два домена DhCpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 283,
- (b) два домена DhCpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 48,
- (c) два полипептида GDF15(NdeI3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55, и
- (d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID

NO: 78, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15(Ndel3) с C-концом домена DhCpmFc(-) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGDHCPGPRCCRLHTVRSLEDL  
GWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPC  
CVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:84),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttcttcccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtagaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
aggtggtggacagggagggcgtggacagggagaccactgtccgctcgggc  
ccgggctgtgctgcccgtctgcacacggctccgcgctcgctggaagacctg  
ggctgggcccattgggtgctgctgcccagggaggtgcaagtgaccatgtg  
catcggcgctgcccagccagttccggggcgcaaacatgcacgcgcaga  
tcaagacgagcctgcaccgctgaagcccgcacaggtgccagcgcctgc  
tgcgtgcccgcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaagaccgacac  
cgggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccact  
gcata (SEQ ID NO:83).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 51.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 84, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 47.

II.F. "Charged pair" ("заряженная пара", delHinge) "cysteine clamp" ("цистеиновый хомут").

Мутацию "cysteine clamp" ("цистеиновый хомут") можно ввести в Fc-домен, такой как домен CpmFc(+), домен CpmFc(-), домен DhCpmFc(+) или домен DhCpmFc(-). Мутация "cysteine clamp", как правило, включает введение цистеина в CH3-домен Fc-домена в конкретном положении посредством мутации так, что при инкубации с другим Fc-доменом, также содержащим цистеин, введенный в CH3-домен в конкретном положении посредством мутации, между двумя Fc-доменами (например, между доменом CpmFc(+), содержащим мутацию "cysteine clamp", и доменом CpmFc(-), содержащим мутацию "cysteine clamp", или между доменом DhCpmFc(+), содержащим мутацию "cysteine clamp", и доменом DhCpmFc(-), содержащим мутацию "cysteine clamp") может образоваться дисульфидная связь ("цистеиновый хомут"). Fc-домен может содержать одну или несколько таких мутаций "cysteine clamp".

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения "cysteine clamp" получают посредством введения мутации серина на цистеин (S354C) в первом Fc-доме и мутации тирозина на цистеин

(Y349C) во втором Fc-домене.

Определение домен "DhCpmFc(-)(S354C)" в настоящем изобретении означает домен DhCpmFc(-), содержащий мутацию серина на цистеин (S354C). Определение домен "DhCpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает домен DhCpmFc(+), содержащий мутацию серина на цистеин (S354C). Определение домен "DhCpmFc(-)(Y349C)" в настоящем изобретении означает домен DhCpmFc(-), содержащий мутацию серина на цистеин (Y349C). Определение домен "DhCpmFc(+)(Y349C)" в настоящем изобретении означает домен DhCpmFc(+), содержащий мутацию серина на цистеин (Y349C).

Определение домен "CpmFc(-)(S354C)" в настоящем изобретении означает домен CpmFc(-), содержащий мутацию серина на цистеин (S354C). Определение домен "CpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает домен CpmFc(+), содержащий мутацию серина на цистеин (S354C). Определение домен "CpmFc(-)(Y349C)" в настоящем изобретении означает домен CpmFc(-), содержащий мутацию серина на цистеин (Y349C). Определение домен "CpmFc(+)(Y349C)" в настоящем изобретении означает домен CpmFc(+), содержащий мутацию серина на цистеин (Y349C).

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения "cysteine clamp" получают посредством введения мутации лейцина на цистеин (L351C) в первом и Fc-домене.

Определение домен "DhCpmFc(-)(L351C)" в настоящем изобретении означает домен DhCpmFc(-), содержащий мутацию серина на цистеин (L351C). Определение домен "DhCpmFc(+)(L351C)" в настоящем изобретении означает домен DhCpmFc(+), содержащий мутацию серина на цистеин (L351C).

Определение домен "CpmFc(-)(L351C)" в настоящем изобретении означает домен CpmFc(-), содержащий мутацию серина на цистеин (L351C). Определение домен "CpmFc(+)(L351C)" в настоящем изобретении означает домен CpmFc(+), содержащий мутацию серина на цистеин (L351C).

C-терминальный лизин (K447) может быть необязательно удален в домене CpmFc(+), домене CpmFc(-) или в обоих доменах. Данная модификация может иметь преимущество, например, когда пептид является гибридным на C-конце, для уменьшения протеолиза гибридного белка.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с доменом CpmFc(+), содержащим мутацию "cysteine clamp", и (ii) вторую полипептидную цепь, которая содержит домен CpmFc(-), содержащий мутацию "cysteine clamp". Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец области GDF15 соединен с C-концом домена CpmFc(+), содержащего мутацию "cysteine clamp", напрямую или посредством полипептидного линкера. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения N-конец домена CpmFc(+), содержащего мутацию "cysteine clamp", соединен с C-концом области GDF15 напрямую или посредством полипептидного линкера.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с доменом CpmFc(-), содержащим мутацию "cysteine clamp", и (ii) вторую полипептидную цепь, которая содержит домен CpmFc(+), содержащий мутацию "cysteine clamp". Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец области GDF15 соединен с C-концом домена CpmFc(-), содержащего мутацию "cysteine clamp", напрямую или посредством полипептидного линкера. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения N-конец домена CpmFc(-), содержащего мутацию "cysteine clamp", соединен с C-концом области GDF15 напрямую или посредством полипептидного линкера.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с доменом DhCpmFc(+), содержащим мутацию "cysteine clamp", и (ii) вторую полипептидную цепь, которая содержит домен DhCpmFc(-), содержащий мутацию "cysteine clamp". Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец области GDF15 соединен с C-концом домена DhCpmFc(+), содержащего мутацию "cysteine clamp", напрямую или посредством полипептидного линкера. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения N-конец домена DhCpmFc(+), содержащего мутацию "cysteine clamp", соединен с C-концом области GDF15 напрямую или посредством полипептидного линкера.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую область GDF15, соединенную с доменом DhCpmFc(-), содержащим мутацию "cysteine clamp", и (ii) вторую полипептидную цепь, которая содержит домен DhCpmFc(+), содержащий мутацию "cysteine clamp". Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец области GDF15 соединен с C-концом домена DhCpmFc(-), содержащего мутацию "cysteine clamp", напрямую или посредством полипептидного линкера. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения N-конец домена DhCpmFc(-), содержащего мутацию "cysteine clamp", соединен с C-концом области GDF15 напрямую или посредством полипептидного линкера.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, содержащий димер, состоящий из двух таких гетеродимеров, в котором две первые полипептидные цепи гетеродимеров соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей. Графическое представление варианта реализации тетрамера, содержащего

два гетеродимера, в котором каждый гетеродимер содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, соединенный посредством полипептидного линкера с доменом DhCpmFc(+)(L351C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(-)(L351C), см. на фиг. 5.

II.F.1 DhCpmFc(+)(S354C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(Y349C).

Определение "DhCpmFc(+)(S354C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(Y349C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена DhCpmFc(+)(S354C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(-)(Y349C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C354 первой полипептидной цепи и C349 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(+)(S354C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(Y349C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 85),

(b) два домена DhCpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 284),

и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO: 88),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gccccagagctgcttggtagaccatccgtgttcctgtttcctccaaagcc  
gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgcgtcgctcg  
tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac  
ggagtggaagtgcataacgccaagaccaaaccgcaagaacagtacaa  
tagcacctaccgctggtagcgtccttactgtgctccaccaggactggc  
ttaatgggaaggaatacaagtgtaaggtgtccaacaaggccctccccgct  
cccatcgaaaagaccatctcaaggcaaggggcaaccaagggaacctca

agtgtacaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaaccagggtca  
 gcctgacttgctcgtgaagggttctatcccagcgatattgctgtggaa  
 tgggagtc aaatggccagcccgagaataactacaaaactaccccaccctg  
 gctgaaatctgatgggtccttcttcttactccaagctgaccgtggaca  
 agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgatgatgag  
 gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtcacctggcgc  
 gcgacgagagaccactgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgc  
 acacgggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctg  
 tcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagcca  
 gttccgggcgcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgcc  
 tgaagcccgcacgggtgccagcgcctgctgctgcccgccagctacaat  
 cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgctcctccagaccta  
 tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:87).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVME  
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:86),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttcttcccccaaaacc  
 caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgg  
 tggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcccggaggagcagtaca  
 cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtgcaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtca  
 gcctgacctgctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcctggag  
 tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
 gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatgag  
 gctctgcacaaccactacagcagaagagcctctccctgtctccgggtaa  
 а (SEQ ID NO:89).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 88, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 86.

II.F.2 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C).

Определение "DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена DhCpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C349 первой полипептидной цепи и C354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:  
 APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTPPVLKS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:285),

(b) два домена DhCpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:  
 APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:91),

и

(c) два полипептида GDF15 (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
 SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
 PMVLIQKTDGTGSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:93),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgctcagctcttctcttccccccaaaacc  
 caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgaggaggagcagtaaa  
 cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtgcaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca  
 gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
 tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctccgt  
 gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc  
 gcgcaacgggagaccactgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgc  
 acacggtccgcgctcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctg  
 tcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccagcca  
 gttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc  
 tgaagcccgaacggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaat  
 cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacct  
 tgatgactgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:92).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVSMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:90),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttctgtttcctccaaagcc  
 gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgctgctgctg  
 tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac  
 ggagtggaagtgcataacgccaagaccaaacccccgcaagaacagtacaa  
 tagcacctaccgctggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc  
 ttaatgggaaggaatacaagtgaagggtgtccaacaaggccctccccgct  
 cccatcgaaaagaccatctcaaggcaaggggcaaccaagggaacctca  
 agtgtacaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaaccagggtca  
 gcctgacttgctcgtgaagggttctatcccagcgatattgctgtggaa  
 tgggagtcfaatggccagcccagagaataactacaaaactaccaccctg  
 gctgaaatctgatgggtccttcttcttactccaagctgaccgtggaca  
 agagccgctggcaacaaggcaatgtcttttagctgctcagtgatgatgag  
 gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctccgggtaa  
 a (SEQ ID NO:94).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 93, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 90.

II.F.3 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C).

Определение "DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена DhCpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C349 первого полипептида и C354 второго полипептида.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей. Мутация N3D может быть введена в последовательность GDF15, например, для устранения гетерогенности, вызванной N-деамидированием.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 285,

(b) два домена DhCpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 91, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVSMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
 SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
 PMVLIQKTDGTGVSLSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:96),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc  
 caaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgctggtg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggctgagggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtaca  
 cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtgcaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
 gcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
 tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
 gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc  
 gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggttgcctgctgctgc  
 acacggtccgcgctgctggaagacctgggctgggcccgattgggtgctg  
 tcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgccgctgcccagcca  
 gttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc  
 tgaagcccgcacgggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaat  
 cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacct  
 tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:95).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 94.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 96, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 90.

II.F.4 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C).

Определение "DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена DhCpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C349 первой полипептидной цепи и C354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей. Удаление 3 N-терминальных аминокислот (Ndel3) в последовательности GDF15 можно применять, например, для устранения гетерогенности, вызванной деамидированием аспарагинов или изомеризацией аспарагиновой кислоты.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 285,

(b) два домена DhCpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 91, и

(c) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPGGRCCRLHTVRSLEDLGWADWVLSFR  
 EVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMV  
 LIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:98),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtcctcctcctcccccaaac  
 caaggacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtggtg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtaca  
 cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtgcaccctgccccatccccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
 gcctgacctgcctggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggag  
 tgggagagcaatgggacggcggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
 gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
 agaccactgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgcacacggctc  
 gcgctcgctggaagacctgggctgggcccgattgggtgctgtcgccacgg  
 gaggtgcaagtgacatgtgcatcgggcgcgtgcccagccagttccgggc  
 ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc  
 acacggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtg  
 ctcatcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgactt  
 gttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:97).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 94.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 98, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 90.

II.F.5 DhCpmFc(-)(Y349C)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C).

Определение "DhCpmFc(-)(Y349C)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), соединенный с доменом DhCpmFc(-)(Y349C) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 58 и который соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом домена DhCpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C349 первой полипептидной цепи и C354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(Y349C)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 285,

(b) два домена DhCpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 91,

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 58, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом домена DhCpmFc(-)(Y349C) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTI S KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGARDGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWA  
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVP  
ASYNPMVLIQKTD TGVS LQTYDDL LAKDCHCI (SEQ ID NO:100),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtcctcctcctcccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtggg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagcagta  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcc  
cccacgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtgcaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccagggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
gctggactccgacggctccttctcctctatagcgacctaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacgcgagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
tggaggtggtgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggctt  
gctgccgtctgcacacggctccgcgctcgtggaagacctgggctgggcc  
gattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgc  
gtgcccagaccagttccgggcccgaacatgcacgcgagatcaagacga  
gcctgcaccgctgaagcccgcacgggtgccagcgccctgctgctgccc  
gccagctacaatcccaggtgctcattcaaaagaccgacaccgggggtgct  
gctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID  
NO: 99) .

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 94.

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гетеротетрамер, который содержит два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 100, и два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 90.

II.F.6 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C).

Определение "DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), соединенный с доменом DhCpmFc(-)(Y349C) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 64 и который соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом домена DhCpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен

DhCpmFc(+)(S345C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между С349 первой полипептидной цепи и С354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер:

(a) два домена DhCpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 285,

(b) два домена DhCpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 91,

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 64, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с С-концом домена DhCpmFc(-)(Y349C) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первый полипептид содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  
PIEKTIISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGARDGDHCPLGPGRCRLHTVRSAL  
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV  
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:102),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtcctcctcctcccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatcctccggaccctgaggtcacatgctggtgg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagcaca  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtgcaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
gctggactccgacggctccttctcctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
aggtggtggatccggaggggtggaagcgcgcgcgacggagaccactgtc  
cgctcggggcccggcgcttgcctgctgcacacgggtccgcgctgctg  
gaagacctgggctggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt  
gaccatgtgcatcgcgctgcccagccagttccgggcccgaacatgc  
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccacacgggtgcca  
gcgccctgctgctgcccggcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaa  
gaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaa  
actgccactgcata (SEQ ID NO:101).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, которая кодируется последователь-

ностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 94.

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гетеротетрамер, который содержит два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 102, и два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 90.

II.F.7 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C).

Определение "DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), соединенный с доменом DhCpmFc(-)(Y349C) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 78 и который соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с С-концом домена DhCpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между С349 первой полипептидной цепи и С354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 285,

(b) два домена DhCpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 91,

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 78, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с С-концом домена DhCpmFc(-)(Y349C) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первый полипептид содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPSPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGQARDGDHCPLGPRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVS LQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:104),

```

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc  
 caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtgg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgaggaggagcagtacaa  
 cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtgcaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
 gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
 tgggagagcaatgggacgcccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
 gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
 aggtggtggacagggagggcgtggacagggcgcgagcggagaccactgtc  
 cgctcggggcccggcgctgctgcccgtctgcacacggctccgcgctgctg  
 gaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt  
 gaccatgtgcatcggcgctgcccagccagttccggggcggaacatgc  
 acgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccagacaggtgcca  
 gcgcccctgctgctgcccggcagctacaatcccattggtgctcattcaaaa  
 gaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaaag  
 actgccactgcata (SEQ ID NO:103).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 94.

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гетеротетрамер, который содержит два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 104, и два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 90.

II.F.8. DhCpmFc(-)(L351C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C).

Определение "DhCpmFc(-)(L351C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, который соединен с доменом DhCpmFc(-)(L351C) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 64 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-)(L351C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(L351C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C351 первой полипептидной цепи и C351 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(L351C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

- (a) два домена DhCpmFc(+)(L351C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:  
 APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVSMNE  
 ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:286),

- (b) два домена DhCpmFc(-)(L351C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:106),

(с) две цепи полипептида GDF15 (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 64, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhCpmFc(-)(L351C) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (последовательность линкера подчеркнута двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGSSARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASL  
 EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV  
 APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:108),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcgccggaactgctggcgcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaacc  
 gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtgcctgctggtgg  
 tggatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggat  
 ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcaagaacagtataa  
 cagcacctatcgctggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc  
 tgaacggcaaaagaatataaatgcaaagtgagcaacaagcgtgccggcg  
 ccgattgaaaaaacattagcaaaagcgaaggccagccgcgcaaccgca  
 ggtgtataacctgcccgccgagccgcaagaaatgacaaaaaccaggtga  
 gcctgacctgctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgctggtgaa  
 tgggaaagcaacggccagccggaaaacaactatgataccaccccgccggt  
 gctggatagcgtgagcagctttttctgtatagcgatctgaccgtggata  
 aaagccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcatgaa  
 gcgctgcataaccattataaccagaaaagcctgagcctgagccggcg  
 cggcgggcgagcggcgggcgggcgagcgcgcaacggcgatcattgcc  
 cgctgggcccggcgctgctgccgcctgcataaccgtgcgcgagcctg  
 gaagatctgggctggcggtgggtgctgagccgcgcaagtgcaggt  
 gaccatgtgcatggcgctgcccagccagtttcgcgcggaacatgc  
 atgcgagattaaaaccagcctgcatgcctgaaaccggataaccgtgccg  
 gcgccgtgctgctgcccggcgagctataaccgatggtgctgattcagaa  
 aaccgataccggcgtgagcctgcagacctatgatgatctgctggcgaaag  
 attgccattgcatt (SEQ ID NO:107).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTPPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:105),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctgtgtg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagaccgaggaggagcagtacaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacacctgtccccatcccggaggagatgaccaagaaccagggtca  
gcctgacctgctgtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa  
a (SEQ ID NO:109).

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гетеротетрамер, который содержит два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 108, и два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 105.

#### II.G. HSA.

Определения "HSA" или "сывороточный альбумин человека" в настоящем изобретении означают гибридный белок, содержащий область GDF15, соединенную напрямую или посредством полипептидного линкера с полипептидом сывороточным альбумином человека (HSA). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит два или более полипептидов HSA.

Как правило, N-конец области GDF15 соединен напрямую или посредством полипептидного линкера с C-концом полипептида HSA. Однако согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-конец полипептида HSA соединен напрямую или посредством полипептидного линкера с C-концом области GDF15.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два таких гибридных белка, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков. Графическое представление варианта реализации такого гомодимера см. на фиг. 6. В качестве альтернативы, предложен гетеродимер, который содержит один такой гибридный белок и полипептид GDF15 или мутантный полипептид GDF, соединенные посредством межцепочечной дисульфидной связи между областью GDF15 гибридного белка и полипептидом GDF15 или мутантным полипептидом.

#### II.G.1 Гетеродимер HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:GDF15.

Определение "HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:GDF15" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15, соединенный с полипептидом HSA посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 18 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом полипептида HSA, и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15.

Как правило, первая и вторая полипептидные цепи соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гетеродимер содержит:

- (a) один полипептид HSA (в первом мономере), содержащий последовательность:  
DANKSEVAHRFKDLGEEFNKALVLI AFAQYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFA  
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQEPERNE  
CFLQHKDDNPNLPRLV RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFY

APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDELDRDEGKASSAKQRLKC  
 ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL  
 LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA  
 DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA  
 KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE  
 YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
 FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKLVAAASQAALGL (SEQ ID NO:110), и

и (b) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12,

(c) один полипептидный линкер (в первом мономере), содержащий последовательность SEQ ID NO: 18, который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом полипептида HSA посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первый полипептид содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

DAHKSEVAHRFKDLGEEFNFKALVLI AFAQYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFA  
 KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE  
 CFLQHKDDNPNLPRLVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFY  
 APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDELDRDEGKASSAKQRLKC  
 ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL  
 LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA  
 DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA  
 KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE  
 YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
 FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKLVAAASQAALGLGGGGSGGGSGGGGS  
GGGGSARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCI  
 GACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTG  
 VSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:112),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga  
aaatttcaaagccttggtggtgattgcctttgctcagtatcttcagcagt  
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca  
aaaacatgtggtgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca  
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct  
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa  
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgag  
accagaggttgatgtgatgtgcaactgcttttcatgacaatgaagagacat  
ttttgaaaaaataacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat  
gccccggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga  
atggttgcaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg  
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtgt  
gccagtctccaaaaatttgagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc  
tcgctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagt  
tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctg  
cttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaa  
tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt  
tgaaaaatcccactgcattgccaagtggaaaaatgatgagatgcctgct  
gacttgcttccattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa  
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttccctgggcatgtttttgtatgaat  
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc  
aagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca  
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttggtggaagagc  
ctcagaatttaatacaacaaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag  
tacaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtaccca  
agtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg  
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa  
gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac  
gccagtaagtgcagagtcaccaaagtctgcacagaatccttggtgaaca  
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaa  
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc  
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttggtgagctcgtga  
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat  
ttcgcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctg  
ctttgccgaggagggtaaaaaacttggtgcgccagtcaggccgccttag  
gcttaggaggtggtggatccggaggcgggtggaagcggaggtggtggatct  
ggaggcgggtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggccccg  
gcggttgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgtggaagacctgggct  
gggcccgattgggtgctgtcgcacaggaggtgcaagtgaccatgtgcatc  
ggcgctgcccagccagttccggggcggcaaacatgcacgcgcagatcaa  
gacgagcctgcaccgcctgaagccccgacacgggtgccagcgcctgctgcg  
tgcccgcagctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccggg  
gtgtcgtccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcat  
atga (SEQ ID NO:111).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная

цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 11.

Как обсуждалось выше, предложен гетеродимер, который содержит первую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 112, и вторую полипептидную цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12.

#### II.G.2 HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Определение "HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, соединенный с полипептидом HSA посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 18 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом полипептида HSA.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два гибридных белка HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

- (a) два полипептида HSA (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 110;
- (b) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12;

и

(c) два полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 18, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом полипептида HSA посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111.

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 112.

#### II.G.3 HSA-GSPAPAPGS-GDF15.

Определение "HSA-(GSPAPAPGS)-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, соединенный с полипептидом HSA посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 113 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом полипептида HSA.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два гибридных белка HSA-(GSPAPAPGS)-GDF15, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

- (a) два полипептида HSA (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 110;
- (b) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12;

и

- (c) два полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность:

GSPAPAPGS (SEQ ID NO: 113),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF-15 с C-концом полипептида HSA посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

DANKSEVAHRFKDLGGEENFKALVLI~~IAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA~~

KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE

CFLQHKDDNPPLPRLVLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY  
 APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDELREDEGKASSAKQRLKC  
 ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL  
 LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPA  
 DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA  
 KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  
 YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
 FAAFVEKCKADDKETCFEAEGKKLVAASQAALGLGSPAPAPGSARNGDH  
 CPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAAN  
 MHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLOTYDDLAA  
 KDCHCI (SEQ ID NO:115),

**которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:**

gatgcaacaagagtgaggttgctcatcgatttaagatttgggagaaga  
 aaatttcaaagccttggtgattgctcctttgctcagtatcttcagcagt  
 gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgc  
 aaaacatgtggtgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca  
 tacccttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct  
 atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa  
 tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaacctccccgattggtgag  
 accgagaggttgatgtgatgtgcaactgcttttcatgacaatgaagagacat  
 ttttgaaaaataacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat  
 gccccggaactccttttcttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga  
 atggtgccaagctgctgataaagctgcctgcctggtgccaagctcgatg  
 aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtgt  
 gccagtctccaaaatttggagaaagagctttcaagcatgggcagtagc  
 tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagtttccaagt  
 tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgcatggagatctg  
 cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa  
 tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt  
 tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct  
 gacttgcttccattagctgctgattttgttgaagtaaggatgtttgcaa  
 aaactatgctgaggcaagatgtcttccctggcatgtttttgtatgaat  
 atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc

aagacatatgaaaccactctagagaagtgtgtgccgctgcagatcctca  
 tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttggtggaagagc  
 ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag  
 tacaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca  
 agtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg  
 gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa  
 gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtggtgcatgagaaaa  
 gccagtaagtgcagagtcaccaaagtctgcacagaatccttggtgaaca  
 ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa  
 gagttaaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc  
 tgagaaggagagacaaaacagaaacaaactgcacttggtgagctcgtga  
 aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctggttatggatgat  
 ttcgcagctttttgtagagaagtgtgcaaggctgacgataaggagacctg  
 ctttgccgaggagggtaaaaaacttggtgctggccagtcaggccgccttag  
 gcttaggatccccagctccagctccaggaagcgcgcgcaacggagaccac  
 tgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtc  
 gctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcggcacgggaggtgc  
 aagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcccgaac  
 atgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccgcacacggt  
 gccagcgcctgtgctgctgcccgccagctacaatcccattggtgctcattc  
 aaaagaccgacaccggggtgctcgtccagacctatgatgacttgtagcc  
 aaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:114).

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 115.

#### II.G.4 HSA-GS(PAPAP)<sub>2</sub>GS-GDF15.

Определение "HSA-GS(PAPAP)<sub>2</sub>GS-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, соединенный с полипептидом HSA посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 116 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом полипептида HSA.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два гибридных белка HSA-GS(PAPAP)<sub>2</sub>GS-GDF15, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

- (a) два полипептида HSA (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 110;
- (b) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12;

и

- (c) два полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность:

GSPAPAPPAPAPGS (SEQ ID NO:116),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF-15 с C-концом полипептида HSA посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQQCFEDHVKLVNEVTEFA  
 KTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE  
 CFLQHKKDDNPNLPRLVPEVDMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY  
 APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELREDEGKASSAKQRLKC  
 ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL  
 LECADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLEKSHCIAEVENDEMPA  
 DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLRLA  
 KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  
 YKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
 FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSPAPAPPAPAPGSA  
 RRGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLWADWVLSPREVQVTCIGACPSQ  
 FRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLOTY  
 DLLAKDCHCI (SEQ ID NO:118),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga  
 aaatttcaaagccttggtgattgctcttgcagtatcttcagcagt  
 gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca  
 aaaacatggtgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca  
 tacccttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct  
 atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa  
 tgcttcttgaacacaaagatgacaacccaaacctccccgattggtgag  
 accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat  
 ttttgaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat  
 gccccggaactccttttcttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga  
 atggtgccaagctgctgataaagctgcctgcctggtgccaagctcgatg  
 aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtgt  
 gccagtctcaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtgc  
 tcgctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagttccaagt  
 tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgcatggagatctg  
 cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa  
 tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt  
 tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct  
 gacttgcttcattagctgctgattttgttgaagtaaggatgtttgcaa  
 aaactatgctgaggcaaaggatgtcttctgggcatgtttttgatgaat  
 atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc  
 aagacatatgaaacctctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca  
 tgaatgctatgccaagtgctgatgaatttaacctctgtggaagagc  
 ctcaagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag  
 tacaattccagaatgagctattagttcgttacaccaagaaagtacccca  
 agtgtcaactccaactctttagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg  
 gcagcaaatgttgaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa  
 gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgtgcatgagaaaac  
 gccagtaagtacagagtcaccaaagctgcacagaatccttggatgaaca  
 ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa

gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc  
 tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga  
 aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat  
 ttccgagctttttagagaaagtgtgcaaggctgacgataaggagacctg  
 ctttgccgaggaggtaaaaaacttgttgcggccagtcaggccgccttag  
 gcttaggatccccagctccagctccaccgacacctgcccctggaagcgcg  
 cgcaacggagaccactgtccgctcgggcccggggttctgctgcccgtctgca  
 cacggtccgctgctgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgt  
 cgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccagaccag  
 ttccgggcccgaacatgcacgagcagatcaagacgagcctgcaccgcct  
 gaagcccgcacgggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatc  
 ccatgggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgcctccagacctat  
 gatgactttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:117).

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 118.

#### II.G.5 HSA-GSAAQAAQQGS-GDF15.

Определение "HSA-GSAAQAAQQGS-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, соединенный с полипептидом HSA посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 119 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом полипептида HSA.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два гибридных белка HSA-GSAAQAAQQGS-GDF15, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

- (a) два полипептида HSA (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 110;
- (b) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12;

и

- (c) два полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность:  
 GSAAQAAQQGS (SEQ ID NO:119),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом полипептида HSA посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA  
 KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE  
 CFLQHKDDPNLPRLVPEVDMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFY  
 APELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  
 ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL  
 LECADDRADLAKY ICENQDSISSKLEKCEKPLLEKSHCIAEVNDEMPPA  
 DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA  
 KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  
 YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
 FAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSAAQAAQQGSARNG  
 DHCPLGPGRCRRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCI GACPSQFRA  
 ANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVS LQTYDDL  
 LAKDCHCI (SEQ ID NO:121),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gatgcacacaagagtgaggttgcctcatcgatttaagatttgggagaaga  
aaatttcaaagccttgggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt  
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaaatgaagtaactgaatttgca  
aaaacatgtgttgcctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca  
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct  
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa  
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctccccgattgggtgag  
accagaggttgatgtgatgtgcaactgcttttcatgacaatgaagagacat  
ttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat  
gccccggaactccttttcttctgctaaaaggatataaagctgcttttacaga  
atggtgccaagctgctgataaagctgcctgctgttgccaagctcagtg  
aacttcgggatgaagggaggcttctgctgccaacagagactcaagtgt  
gccagtctccaaaatttggagaagagctttcaaagcatgggcagtagc  
tcgctgagccagagatttcccaaagctgagtttgacagaagtttccaagt  
tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgcatggagatctg  
cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa  
tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt  
tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct  
gacttgccttattagctgctgattttgtgaaagtaaggatgtttgcaa  
aaactatgctgagggcaaaggatgtcttctgggcatgtttttgatgaat  
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc  
aagacatatgaaacctctagagaagtgctgtgcccgtgcagatcctca  
tgaatgctatgccaagtgctgatgaatttaacctcttggtggaagagc  
ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag  
tacaatttcagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca  
agtggtcaactccaactctttagaggtctcaagaaacctagaaaaagtg  
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa  
gactatctatccgtggctcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac  
gccagtaagtacagagtcaccaaagtctgcacagaatccttgggtgaaca  
ggcgacctgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa  
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc  
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcaacttgttgagctcgtga  
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat  
ttcgcagctttttagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctg  
ctttgccgaggggtaaaaaacttgttgccgagtcagggcccttag  
gcttaggatccgccgctcaggctgcacagcaaggaagcgcgcgcaacgga  
gacctgtccgctcgggcccggcgcttgcctgctgcacacgggtccg  
cgctgctggaagacctgggctgggcccagattgggtgctgtcgccacggg  
aggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccgggcg  
gcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccga  
cacggtgccagcgcctgctgctgcccggcagctacaatcccattggtgc  
tcattcaaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttg  
ttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:120).

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 121.

#### II.G.6 HSA-GS(AAQAAQQ)<sub>2</sub>GS-GDF15.

Определение "HSA-GS(AAQAAQQ)<sub>2</sub>GS-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, соединенный с полипептидом HSA посредством линкера, кото-

рый содержит последовательность SEQ ID NO: 122 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом полипептида HSA.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два гибридных белка HSA-GS(AAQAAQQ)<sub>2</sub>GS-GDF15, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

- (a) два полипептида HSA (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 110;
- (b) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12;

и

- (c) два полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность:

GSAAQAAQQAAQAAQQGS (SEQ ID NO:122),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF-15 с C-концом полипептида HSA посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

DAHKSEVAHRFKDLGEEENFKALVLI AFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA  
 KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE  
 CFLQHKDDNPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLLKKYLYE IARRHPYFY  
 APELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC  
 ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL  
 LECADDRADLAKY ICENQDS ISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA  
 DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLLA  
 KTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  
 YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
 FAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSAAQAAQAAQAAQ  
QGSARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA  
 CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVS  
 LQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:124),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gatgcacacaagagtggaggtgctcatcgatttaagatttgggagaaga  
 aaatttcaaagccttggtgattgcctttgctcagatcttcagcagt  
 gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgatgaagtaactgaatttga  
 aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca  
 tacccttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct  
 atgggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa

tgcttcttgaacacaaagatgacaacccaacctccccgattggtgag  
 accagaggttgatgtgatgtgactgcttttcatgacaatgaagagacat  
 ttttgaaaaataacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat  
 gccccggaactccttttcttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga  
 atgttgccaagctgctgataaagctgctgctgttgccaaagctcgatg  
 aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtgt  
 gccagtctccaaaaatttgagaaagagctttcaagcatgggtagtagc  
 tcgctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagtttccaagt  
 tagtgacagatcttaccaaagtcacacggaatgctgcatggagatctg  
 cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa  
 tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt  
 tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaaatgatgagatgcctgct  
 gacttgcttccattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa  
 aaactatgctgaggcaaaggatgtcttctggtgcatgtttttgatgaat  
 atgcaagaaggcatcctgattactctgctgctgctgctgagacttgcc  
 aagacatatgaaaccactctagagaagtgtgtgcccgtgcagatcctca  
 tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttggtggaagagc  
 ctcaagaatttaatacaacaaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag  
 tacaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtaccca  
 agtgtcaactccaactctttagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg  
 gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa  
 gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgtgcatgagaaaaac  
 gccagtaagtgcagagtcaccaaagctgcacagaatccttggtgaaca  
 ggcgacctgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttccaaa  
 gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc  
 tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga  
 aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat  
 ttcgcagctttttagagagaagtgtgcaaggctgacgataaggagacctg  
 ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgccgagtcaggcccttag  
 gcttaggatccgcccctcaggctgcacagcaagcagcccaagcagctcag  
 caggggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccggcggtg  
 ctgccgtctgcacacggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggccc  
 attgggtgctgtcgcacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcg  
 tgcccagaccagttccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaagacgag  
 cctgcaccgctgaagcccgcacggtgccagcgcctgctgctgcccg  
 ccagctacaatcccaggtgctcattcaaaagaccgcacccggggtgctg  
 ctccagacctatgatgactttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID

NO:123) .

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 124.

#### II.G.7 HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15.

Определение "HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, соединенный с полипептидом HSA посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 125 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом полипептида HSA.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два гибридных белка HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

- (а) два полипептида HSA (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 110;
- (б) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12;

и

(с) два полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность:

GGNAEAAAKEAAAKEAAAAGG (SEQ ID NO:125),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF-15 с С-концом полипептида HSA посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

DANKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA  
 KTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE  
 CFLQHKDDNPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY  
 APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKC  
 ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL  
 LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA  
 DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA  
 KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFQELGE  
 YKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMPCAE  
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
 FAAFVEKCKADDKETCFAEEGKLVAAASQAALGLGGNAEAAAKEAAAKE  
AAAKEAAAAGGARNGDHCPLGPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVLSPRE  
 VQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVL  
 IQKTDTGVSLSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:127),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga  
 aaatttcaaagccttggtgattgccttgctcagtatcttcagcagt  
 gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaaatgaagtaactgaatttgca  
 aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca  
 tacccttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct  
 atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa  
 tgcttcttgcaacacaaaagatgacaacccaaacctccccgattggtgag  
 accagaggttgatgtgatgtgcaactgcttttcatgacaatgaagagacat  
 ttttgaaaaataacttataatgaaattgccagaagacatccttacttttat  
 gccccggaactccttttcttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga  
 atggttgcaagctgctgataaagctgcctgctgctgctgctgctgctgctg  
 aacttcgggatgaaggggaaggcttctgtctgccaacagagactcaagtgt  
 gccagctctccaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc  
 tcgctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagtttccaagt  
 tagtgacagatcttaccaaagctccacacggaatgctgcatggagatctg  
 cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa  
 tcaagattcgatctccagtaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt  
 tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct  
 gacttgcttcattagctgctgattttgttgaagtaaggatggttgcaa  
 aaactatgctgaggcaaggatgtcttctctggcatgtttttgtatgaat  
 atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc  
 aagacatatgaaacctctagagaagtgctgtgcccgtgcagatcctca  
 tgaatgctatgccaaggttcgatgaatttaacctcttggtggaagagc  
 ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag

```
tacaaattccagaatgctgctattagttcgttacaccaagaagtacccca  
agtgtcaactccaactcctgttagaggtctcaagaaacctagaaaagtgg  
gcagcaaatggtgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa  
gactatctatccgtggctcctgaaccagttatgtgtggttgcatgagaaaa  
gccagtaagtgcagagtcaccaaagctgcaagaaatccttggtgaaca  
ggcgaccatgcttttcagctcctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa  
gagttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc  
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcaacttgttgagctcgtga  
aacacaagcccaaggcaacaaagagcaactgaaagctgttatggatgat  
ttcgcagcttttgtagagaagtgtgcaaggctgacgataaggagacctg  
ctttgccgaggagggtaaaaacttgttgccggccagtcaggccgccttag  
gcttaggaggcaacgccgaggctgccgtaaggaagccgctgccaaggag  
gccgcagcaaaagaggctgcagctaaagccggaggagcgcgcaacggaga  
cactgtccgctcggggcccgggttctgctcctgcacacgggtccgcg  
cgtcgtggaagacctgggctggccgattgggtgctgtcgccacgggag  
gtgcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccagccagttccgggccc  
aaacatgcacgagcagatcaagacgagcctgacccgctgaaagccgaca  
cggtgccagcgcctgctgctgcccgccagctacaatcccatggtgctc  
attcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgtt  
agccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:126).
```

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 127.

#### II.G.8 HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>6</sub>-GDF15.

Определение "HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>6</sub>-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, соединенный с полипептидом HSA посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 128 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с С-концом полипептида HSA.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два гибридных белка HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>6</sub>-GDF15, соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

- (a) два полипептида HSA (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 110;
- (b) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12;

и

- (c) два полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность:  
GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:128),

каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF-15 с С-концом полипептида HSA посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

DAHKSEVAHRFKDLGEEFKALVLI AFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA  
DAHKSEVAHRFKDLGEEFKALVLI AFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA  
KTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE  
CFLQHKDDNPNLPRLVREVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY  
APELFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDELREDEGKASSAKQRLKC  
ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL  
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPA  
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA  
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFQOLGE  
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
DYL SVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
FAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGSGGGGSGGGGS  
GGGSGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLS  
PREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNP  
MVLIQKTDTGVS LQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:130),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaagatttgggagaaga  
aaatttcaaagccttggtggttgattgccttgctcagtatcttcagcagt  
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaaatgaagtaactgaatttgca  
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca  
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct

atgggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa  
 tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctccccgattgggtgag  
 accagaggttgatgtgatgtgactgcttttcatgacaatgaagagacat  
 ttttgaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat  
 gccccggaactccttttcttgctaaaaggtataaaagctgcttttacaga  
 atggttgccaagctgctgataaagctgctgctgttgccaagctcgatg  
 aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtgt  
 gccagctctcaaaaatttgagaaagagctttcaagcatgggcagtagc  
 tcgctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagttccaagt  
 tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctg  
 cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa  
 tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt  
 tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgctgct  
 gacttgcttcttagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa  
 aaactatgctgaggcaaaaggatgtcttctgggcatgtttttgatgaat  
 atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc  
 aagacatatgaaaccactctagagaagtgtgtgcccgtgcagatcctca  
 tgaatgctatgccaaggttcgatgaatttaaacctcttgaggagagc  
 ctcaagaatttaatacaaaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag  
 taaaaattccagaatgctgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca  
 agtgtcaactccaactccttgtagaggctcaagaaacctaggaaaagtgg  
 gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa  
 gactatctatccgtggctcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac  
 gccagtaagtgcagagtcaccaaagtctgcacagaatccttggtgaaca  
 ggcgacctgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa  
 gaggtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc  
 tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttggtgagctcgtga  
 aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat  
 ttgcgagcttttgtagagaagtgtgcaaggctgacgataaggagacctg  
 ctttgccgaggggtaaaaaacttggtgcccagtcaggccgccttag  
 gcttaggaggtgggtgctctggaggcgggtggaagcggaggcgggtggatcc  
 ggaggcgggtggaagcggaggtgggtgatctggaggcgggtggaagcgcgcg  
 caacggagaccactgtccgctcgggcccgggcttgctgccgtctgcaca  
 cgggtccgcgcgctcgtggaagacctgggctgggcccgattgggtgctgtcg  
 ccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccgagccagtt  
 ccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctga  
 agcccgacacgggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatccc  
 atgggtgctcattcaaaaagaccgacaccggggtgtcgtccagacctatga  
 tgacttgtagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:129).

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 130.

#### II.G.9 HSA-GS(AAQAAQQ)<sub>2</sub>GS-GDF15(N3D).

Определение "HSA-GS(AAQAAQQ)<sub>2</sub>GS-GDF15(N3D)" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15(N3D), соединенный с полипептидом HSA посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 122 и который соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом полипептида HSA.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два гибридных белка HSA-GS(AAQAAQQ)<sub>2</sub>GS-GDF15(N3D), соединенных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

(а) два полипептида HSA (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 110;

(b) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52; и

(с) два полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 122, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с С-концом полипептида HSA посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCP FEDHVKLVNEVTEFA  
 KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE  
 CFLQHKKDDNPNLPRLVPEVDVMCTAFHDNEETF LKKYLYE IARRHPYFY  
 APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC  
 ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL  
 LECADDRADLAKY ICENQDS ISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPA  
 DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA  
 KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFQOLGE  
 YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
 FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSAAQAAQAAQAAQ  
QGSARDGDHCPLGPGRCCLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA  
 CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVS  
 LQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:242),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gatgcacacaagagtgaggtgctcatcgatttaagatttg  
 gagaagaaaatttcaaagccttggtgattgcctttgctcagtatctt  
 cagcagtgctcatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactga  
 atttgcaaaaacatgtgttctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaat  
 cacttcataccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttctg  
 gaaacctatggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagag  
 aatgaatgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaacctccccgat  
 tggtgagaccagaggttgatgtgatgtgactgcttttcatgacaatgaa  
 gagacattttgaaaaatacttataatgaaattgccagaagacatcctta  
 cttttatgccccggaactcctttctttgctaaaaggtataaagctgctt  
 ttacagaatggtgccaagctgctgataaagctgcctgcctggttgccaaag  
 ctcgatgaacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagact  
 caagtgtgccagctctcaaaaatttgagaaagagctttcaagcatggg  
 cagtagctcgctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagtt  
 tccaagttagtgcagatcttaccaaagccacacggaatgctgcatgg  
 agatctgcttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatact  
 gtgaaaatcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaatgctgtgaaaa  
 cctctgttgaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaaatgatgagat  
 gcctgctgacttgcttattagctgctgattttggtgaaagtaaggatg  
 tttgcaaaaactatgctgaggcaaggatgtcttctgggcatgttttg  
 tatgaatatgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgag  
 acttgccaagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcag  
 atcctcatgaatgctatgccaagtggttcgatgaatttaaacctcttctg

```

gaagagcctcagaatttaatacaaacaaaattgtgagctttttgagcagct
tgagaggtacaaaattccagaatgagctattagttcgttacaccaagaaag
taccccaagtgtcaactccaactcctttagtagaggtctcaagaaacctagga
aaagtgggcagcaaatgttgaacatcctgaagcaaaaagaatgcctcg
tgacagaagactatctatccgtggctcctgaaccagttatgtgtgttgcatg
agaaaacgccagtaagtgacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttg
gtgaacagggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgt
tcccaaagagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgca
cactttctgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgag
ctcgtgaaacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttat
ggatgatttcgcagcttttttagagagaagtgctgcaaggctgacgataagg
agacctgctttgccgaggaggtaaaaaacttggtgctggccagtcaggcc
gccttaggcttaggatccgctcaggtgcacagcaagcagcccaagc
agctcagcaggaagcgcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgc
ggcgttgctgccgtctgcacacgggtccgctcgcgtggaagacctgggc
tgggccgattgggtgctgtgccacgggaggtgcaagtacccatgtgcat
cggcgcgtgcccagccagttccggggcgcaaacatgcacgcgcagatca
agacgagcctgcaccgctgaagccgacacgggtgccagcgcctgctgc
gtgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgg
ggtgctcgtccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgca
ta (SEQ ID NO:241).

```

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два гибридных белка, содержащих последовательность SEQ ID NO: 242.

И.Н. Конструкции с мутациями для корректирования аффинности связывания с Fc $\gamma$ R.

Было обнаружено, что определенные мультимеры с мутацией "charged pair" (delHinge) демонстрируют связывание с рецептором Fc $\gamma$  (Fc $\gamma$ R), в частности, с Fc $\gamma$ RI и Fc $\gamma$ RIII. См., например, пример 7. В некоторых случаях аффинность связывания с Fc $\gamma$ R была сравнима с аффинностью, наблюдаемой для мультимеров, содержащих шарнирную область. Данный факт стал неожиданностью, поскольку рецептор Fc $\gamma$  взаимодействует с шарнирной областью, а данные мультимеры представляют собой мультимеры "delHinge", как описано выше, в которых отсутствует шарнирная область целиком или ее часть. Мутационный анализ остатков Fc, вовлеченных в связывание с Fc $\gamma$ R, позволил предположить, что основной сайт взаимодействия расположен в шарнирной области и CH2-домене (Tamm A, 1997, Int. Rev. Immunol. 16:57-85). См. также публикации Radaev S, et al., J. Biol. Chem. 276:16469-16477; Sondermann, P, et al., 2000, Nature 406:267-273.

Антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC), иммунный ответ, опосредованный преимущественно клетками естественными киллерами (natural killer, NK), у человека зависит от взаимодействия Fc $\gamma$ R, в особенности Fc $\gamma$ RIIIA человека, с Fc-доменом антитела или Fc-содержащего белка. При ADCC связывание Fc с Fc $\gamma$ RIII на поверхности клетки NK активирует клетку NK, которая высвобождает перфорины и гранзимы.

Соответственно, предложены конструкции, содержащие дополнительные модификации для модулирования взаимодействия конструкции с Fc $\gamma$ R. Согласно одному ряду вариантов реализации настоящего изобретения мутацию аспарагина на глицин (N297G) вводят в нативную Fc или вариант Fc, в том числе в различные Fc-домены, описанные выше. В результате мутации N297G удаляют консервативный сайт N-гликозилирования в CH2-домене.

Согласно другому ряду вариантов реализации настоящего изобретения дополнительные N-терминальные аминокислотные остатки удаляют из Fc-домена, из которого была удалена шарнирная область целиком или ее часть. Например, аминокислотную последовательность:

```

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDLWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:303)

```

получают посредством делеции аминокислотных остатков, N-терминальных относительно G236 Fc-домена IgG1 дикого типа. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения C-терминальный лизин (K447) в данном варианте Fc может быть необязательно удален. Аминокислотную последовательность:

```
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:304)
```

получают посредством делеции аминокислотных остатков, N-терминальных относительно G237 Fc-домена IgG1 дикого типа. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения C-терминальный лизин (K447) в данном варианте Fc может быть необязательно удален. Аминокислотную последовательность:

```
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:305)
```

получают посредством делеции аминокислотных остатков, N-терминальных относительно P238 Fc-домена IgG1 дикого типа. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения C-терминальный лизин (K447) в данном варианте Fc может быть необязательно удален.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(-), в который была введена мутация аспарагина на глицин (N297G) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(-)(N297G)"). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(+), в который была введена мутация аспарагина на глицин (N297G) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(+)(N297G)").

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(-)(Y349C), в который была введена мутация аспарагина на глицин (N297G) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)"). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(+)(S354C), в который была введена мутация аспарагина на глицин (N297G) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)").

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(+)(Y349C), в который была введена мутация аспарагина на глицин (N297G) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(+)(N297G)(Y349C)"). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(-)(S354C), в который была введена мутация аспарагина на глицин (N297G) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(-)(N297G)(S354C)").

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(+)(L351C), в который была введена мутация аспарагина на глицин (N297G) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)"). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(-)(L351C), в который была введена мутация аспарагина на глицин (N297G) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)").

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(-), в который была введена мутация аланина на цистеин (A287C) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(-)(A287C)"). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(+), в который была введена мутация аланина на цистеин (A287C) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(+)(A287C)").

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(-), в который была введена мутация лейцина на цистеин (L306C) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(-)(L306C)"). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(+), в который была введена мутация лейцина на цистеин (L306C) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(+)(L306C)").

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(-)(A287C), в который была введена мутация тирозина на цистеин (Y349C) (в настоящем изобретении данный домен называют "DhCpmFc(-)(A287C)(Y349C)"). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен DhCpmFc(+)(A287C), в который была введена мутация тирозина на



Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен GG-Dh2CpmFc(+), в который была введена мутация тирозина на цистеин (Y349C) (в настоящем изобретении данный домен называют "GG-Dh2CpmFc(+)(Y349C)"). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен GG-Dh2CpmFc(-), в который была введена мутация серина на цистеин (S354C) (в настоящем изобретении данный домен называют "GG-Dh2CpmFc(-)(S354C)").

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен Dh2CpmFc(-), в котором к N-концу был добавлен глицин (в настоящем изобретении данный домен называют "Dh3CpmFc(-)(N297G)"). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен Dh2CpmFc(+), в котором к N-концу был добавлен глицин (в настоящем изобретении данный домен называют "Dh3CpmFc(+)(N297G)").

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен Dh3CpmFc(-), в который была введена мутация тирозина на цистеин (Y349C) (в настоящем изобретении данный домен называют "Dh3CpmFc(-)(Y349C)"). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен домен Dh3CpmFc(+), в который была введена мутация серина на цистеин (S354C) (в настоящем изобретении данный домен называют "Dh3CpmFc(+)(S354C)").

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения в DhMonoFc-домен введена мутация аспарагина на глицин (N297G) (в настоящем изобретении называют "DhMonoFc(N297G)").

II.H.1 DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G).

Определение "DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена DhCpmFc(-)(N297G), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(N297G).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 287),

(b) два домена DhCpmFc(-)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 132),

и

(c) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLLHTV RASLEDLGWADWVLS PR  
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMV  
LIQKTDGTGVS LQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO: 134),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctggggggaccggtcagtccttctcttcccccaaaacc  
 caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtgg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtacgg  
 gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtacaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
 gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
 tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
 gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
 agaccactgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgcacacggctcc  
 ggcgctcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacgg  
 gagggtgcaagtgacctgctgcatcgccgctgcccagccagttccgggc  
 ggcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccg  
 acacggtgccagcgcctgctgctgcccagctacaatcccaggtg  
 ctcatcctcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgactt  
 gttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:133) .

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:131) ,

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctggggggaccggtcagtccttctcttcccccaaaacc  
 caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtgg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtacgg  
 gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtacaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
 gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
 tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt  
 gctgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa  
 atga (SEQ ID NO:135) .

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 134, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 131.

II.H.2 DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G).

Определение "DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую последовательность GDF15(N3D), N-конец которой соединен напрямую с C-концом домена DhCpmFc(-)(N297G), и (ii)

вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(N297G).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 287,

(b) два домена DhCpmFc(-)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 132, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:137),

```

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

```

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcctcctccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtacgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccggaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgctgtgcaaggtcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacctggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggttgctgacctgctg
acacggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccgattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagcca
gttccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgcacaggtgccagcgcctgctgctgcccagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacct
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:136).

```

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 135.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 137, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 131.

II.H.3 DhCpmFc(-)(N297G)-G4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G).

Определение "DhCpmFc(-)(N297G)-G4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид

GDF15(N3D), соединенный с доменом DhCpmFc(-)(N297G) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 58 и который соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом домена DhCpmFc(-)(N297G), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(N297G).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(N297G)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 287,

(b) два домена DhCpmFc(-)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 132,

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52, и

(d) два полипептидных линкера (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 58, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15(N3D) с C-концом домена DhCpmFc(-)(N297G) посредством пептидной связи.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGARDGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWA
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVP
ASYNPMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:139),

```

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

```

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtcctcctcctcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtgaggtgcataatgccaagacaagccgaggagcagtagcagcagc
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagcc
cccacgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctcctcctcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggagcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggt
gctgccgtctgcacacggctccgcgctcgctggaagacctgggctgggcc
gattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgggcg
gtgcccagaccagttccggcggaacatgcacgcgagatcaagacga
gcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgcctgctgctgccc
gccagctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgct
gctccagacctatgatgacttgtagcacaagactgccactgcata (SEQ ID

```

NO:138).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 135.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые со-

держат последовательность SEQ ID NO: 139, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 131.

II.H.4 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C).

Определение "DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(N297G)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между С349 первой полипептидной цепи и С354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSAFELYSLKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:288),

```

(b) два домена DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTTPVLDSDGSAFELYSDLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:141),

```

и

(c) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTTPVLDSDGSAFELYSDLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRRLHTVRASLEDLGWADWVLSR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMV
LIQKTDGTGVSLSQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:143),

```

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccggtcagtccttctctcccccaaaacc  
 caaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgctggtgg  
 tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
 ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagcagtacgg  
 cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
 tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
 ggtgtgcaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtca  
 gcctgacctgcctgggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggag  
 tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
 gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctaccgtggaca  
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatgag  
 gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
 agaccactgtccgctcgggcccggcggttgetgcccgtctgcacaecgtcc  
 gcgctcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcggcacgg  
 gaggtgcaagtgaccatgtgcatcgccgctgcccagccagttccgggc  
 ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc  
 acacggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccattggtg  
 ctcatcctcaaaagaccgacaccgggtgtcgtccagacctatgatgactt  
 gttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:142).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME  
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:140),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gccccagagctgcttgggtggaccatccgtgttctctctcccaagcc  
 gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgcgtcgtcg  
 tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac  
 ggagtggaagtgcataacgccaagaccaaaccccgcaagaacagtacgg  
 gacacctaccgctggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc  
 ttaatgggaaggaatacaagtgaaggtgtccaacaaggccctccccgct  
 cccatcgaaaagaccatctcaaaggcaaggggcaaccaagggaaacctca  
 agtgtacaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaaccagggtca  
 gcctgacttgtctcgtgaagggttctatcccagcgatattgctgtggaa  
 tgggagtcaaatggccagcccgagaataactacaaaactacccccccgt  
 gctgaaatctgatgggtccttcttcttactccaagctgaccgtggaca  
 agagccgctggcaacaaggcaatgtcttttagctgctcagtgatgatgag  
 gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctccgggtaa  
 a (SEQ ID NO:144).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 143, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 140.

II.H.5 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C).

Определение "DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(N297G)(S354C).

Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между С349 первой полипептидной цепи и С354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(а) два домена DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 288,

(b) два домена DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C), содержащих последовательность SEQ ID NO: 141, и

(с) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:146),

```

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

```

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtagcg
gagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccacgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgccccatcccgggagagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgagcaggagaccactgtccgctcgggccggcgttgctgcccgtctgc
acacggtccgcgctgctggaagacctgggctggccgattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccagacca
gttccggggcggcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccagacaggtgccagcgcctgctgctgcccggcagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacctat
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:145).

```

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 144.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 146, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 140.

II.Н.6 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) -GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C).

Определение "DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена DhCpmFc(-)

)(N297G)(L351C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(N297G)(L351C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C351 первой полипептидной цепи и C351 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:289),

```

(b) два домена DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:148),

```

и

(c) два полипептида GDF15(Nde13) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCCLHTVSRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVSQTYYDLDLAKDCHCI (SEQ ID NO:150),

```

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcgcccgaactgctggcgcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaacc  
gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtacctgctggtgg  
tgatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggat  
ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcggaagaacagtatgg  
cagcacctatcgctggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc  
tgaacggcaagaatataaatgcaaagtgagcaacaaagcgtgccggcg  
ccgattgaaaaaacattagcaaagcgaaggccagccgcggaaccgca  
ggtgtatacctgcccgcgagccgcaagaaatgacaaaaaccaggtga  
gcctgacctgctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa  
tggaagcaacggccagccggaacaactataaaaccaccccgccggt  
gctgaaaagcgatggcagctttttctgtatagcaaactgaccgtggata  
aaagccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcatgaa  
gcgctgcataaccattataccagaaaagcctgagcctgagcccgggcgc  
gcgcaacggcgatcattgcccgctggccccggcgctgctgccgctgc  
ataccgtgcgcgagcctggaagatctgggctggcggttgggtgctg  
agccccgcggaagtgcaggtgaccatgtgattggcgctgcccagcca  
gttcgcgcggaacatgcatgcgagattaaaaccagcctgcatcgcc  
tgaaaccggataccgtgccggcgccgtgctgctgcccggcgagctataac  
ccgatggtgctgattcagaaaaccgataccggcgctgagcctgcagaccta  
tgatgatctgctggcgaagattgccattgcatt (SEQ ID NO:149).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTIKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTPVLLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE  
ALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:147),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagctcttctcttcccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtgg  
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcccggaggagcagtacgg  
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacacctgtccccatcccggaggagatgaccaagaaccagggtca  
gcctgacctgctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgaggagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa  
a (SEQ ID NO:151).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 150, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 147.

II.H.7 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C).

Определение "DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) посредством пептидной связи, и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен

DhCpmFc(+)(N297G)(L351C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между С351 первой полипептидной цепи и С351 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(а) два домена DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 289,

(б) два домена DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 148, и

(с) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGHDHCPGGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:153),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcgccggaactgctgggcccggccgagcgtgtttctgtttccgcccgaacc  
gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtacactgctggtgg  
tggatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggat  
ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcaagaacagtatgg  
cagcacctatcgcgtggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc  
tgaacggcaagaataataaatgcaaagtgagcaacaaagcgtgcccggc  
ccgattgaaaaaacattagcaaaagcgaaggccagccgcgcaaccgca  
ggtgtatacctgcccgcgagccgcaaaagaatgacaaaaaccaggtga  
gcctgacctgcctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa  
tgggaaagcaacgcccagccggaacaactataaaaccaccccgccggt  
gctgaaaagcgtgagcgttttttctgtatagcaaaactgaccgtggata  
aaagccgctggcagcagggcaacgtgttttagctgcagcgtgatgcatgaa  
gcgctgcataaccattatacccagaaaagcctgagcctgagcccggcgcc  
gcgcgatggcgatcattgcccgcgtggcccggccgctgctgcccgcctgc  
ataccgtgcgcgagcctggaagatctgggctgggcccggattgggtgctg  
agcccgcgcaagtgcaggtgaccatgtgcatggcgctgcccagcca  
gtttcgcgccgcaacatgcatgcgagattaaaaccagcctgcatcgcc  
tgaaccggataccgtgcccggcgcctgctgctgctgcccggcagctataac  
ccgatgggtgctgattcagaaaaccgataccggcgtgagcctgcagaccta  
tgatgatctgctggcgaaagattgccattgcatt (SEQ ID NO:152).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 151.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 153, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 147.

II.Н.8 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C).

Определение "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена DhCpmFc(-)(N297G)(A287C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(N297G)(L306C).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(N297G)(L306C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

```
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPV LKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:290),
```

(b) два домена DhCpmFc(-)(N297G)(A287C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

```
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPV L DSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:268),
```

и

(c) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

```
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPV L DSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTV RASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMV
LIQKTDGTGVS LQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:269),
```

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttctcttcccc  
 caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc  
 gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta  
 cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgcgaggagc  
 agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag  
 gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggctccaacaaagccct  
 cccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
 aaccacaggtgtacaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaac  
 caggtcagcctgacctgctgtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc  
 cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc  
 ctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctacc  
 gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
 gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc  
 cgggtggagaccactgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgcac  
 acggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtc  
 gccacgggaggtgcaagtaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt  
 tccggcgcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaaccgctg  
 aagcccgacacgggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcc  
 catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcctcagacctatg  
 atgactgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:270).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHVNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVTLHQDLNGLKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVSMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:267),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttctcttcccc  
 caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc  
 gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta  
 cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgcgaggagc  
 agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag  
 gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggctccaacaaagccct  
 cccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
 aaccacaggtgtacaccctgccccatcccggaaggagatgaccaagaac  
 caggtcagcctgacctgctgtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc  
 cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgc  
 ctcccgtgctgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctacc  
 gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
 gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc  
 cgggtaaa (SEQ ID NO:271).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 269, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 267.

II.Н.9 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C).

Определение "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена DhCpmFc(-)

)(N297G)(A287C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(N297G)(L306C).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(N297G)(L306C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 290,

(b) два домена DhCpmFc(-)(N297G)(A287C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 268, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:272),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtcctcctcctccccc  
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc  
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta  
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgaggaggagc  
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag  
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct  
cccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
aaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaac  
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc  
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc  
ctcccgtgctggactccgacggctccttctcctctatagcgacctcacc  
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc  
cgggtgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcttgcctgc  
cgtctgcacacggctccgctcgtcgtggaagacctgggctgggcccattg  
ggctgtgtgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcc  
cgagccagttccgggcccgaacatgcacgcgcatcaagacgagcctg  
caccgcctgaagcccagacacgggtgccagcgcctgctgctgcccggcag  
ctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgtcc  
agacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:273).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 271.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 272, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 267.

II.H.10 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C).

Определение "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена

DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:291),

(b) два домена DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLDSGDSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:275),

и

(c) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLDSGDSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSR  
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMV  
LIQKTDTGVSLLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:276),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcctcctctcccc  
caaaaccaaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgc  
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta  
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgaggagagc  
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag  
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagcct  
cccagccccatcgagaaaaccatctccaaagcacaagggcagccccgag  
aaccacaggtgtgcaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaac  
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc  
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc  
ctcccgtgctggactccgacggctccttctcctctatagcgacctcacc  
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc  
cgggtggagaccactgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgcac  
acggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgctc  
gccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt  
tccgggaggcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctg

aagccccgacacgggtgccagcgcctgctgctgccccccagctacaatcc  
 catggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatg  
 atgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:277).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHDWLNKEYKCKVSNKALPAP  
 PIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYKTTPV LKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:274),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagctcttctcttcccccc  
 caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc  
 gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta  
 cgtggacggcgtggaggtgcataaattgcaagacaaagccgcgggaggagc  
 agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtgctccaccag  
 gactggcttaatgggaaggaatacaagtgaagggtgtccaacaaggccct  
 ccccgctcccatcgaaaagaccatctcaaggcaaggggcaaccaaggg  
 aacctcaagtgtaaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaac  
 caggtcagcctgacttgtctcgtgaagggttctatcccagcgatattgc  
 tgtggaatgggagtc aaatggccagcccagagaataactacaaaactacc  
 cacccgctgctgaaatctgatgggtccttcttcttactccaagctgacc  
 gtggacaagagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgat  
 gcatgaggctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctc  
 cgggtaaa (SEQ ID NO:278).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 276, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 274.

II.H.11 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C).

Определение "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 291,

(b) два домена DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 275, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIISKAKQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTTPPVLSDSGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
 ALHNYHTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
 SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
 PMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:279),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagctcttctcttcccc  
 caaaaccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc  
 gtgggtggtagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta  
 cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgaggaggagc  
 agtacggcagcagctaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag  
 gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccct  
 cccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
 aaccacaggtgtgcaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaac  
 caggtcagcctgacctgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatcgc  
 cgtggagtgggagagcaatggggcagccggagaacaactacgacaccacgc  
 ctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctacc  
 gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
 gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc  
 cgggtgcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggggttctgc  
 cgtctgcacacggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccattg  
 ggtgctgtgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgctgcc  
 cgagccagttccggggcgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg  
 caccgctgaagcccgaacgggtgccagcgcctgctgctgcccgccag  
 ctacaatccccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgtcc  
 agacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:280).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 274, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 278.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 279, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 274.

II.H.12 Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+).

Определение "Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена Dh2CpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена Dh2CpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 SKAKQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNYHT  
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:292),

(b) два домена Dh2CpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT  
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:155),

и

(с) два полипептида GDF15(NdeI3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT  
 QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC  
 IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
 GVSLQTYDDLAKDCHI (SEQ ID NO:157),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagctcttctctccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
 ccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtgacgtgagccacgaagacc  
 ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
 aagacaaagccgaggagagcagtagacaacagcacgtaccgtgtggtcag  
 cgtcctcacctcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
 gcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
 aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatc  
 ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag  
 gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg  
 gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt  
 ctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
 acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg  
 cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc  
 cgggcgttgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctggaagacctgg  
 gctgggcccattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctatgtgc  
 atcggcgcgtgccgagccagttccggggcgcaaacatgcacgcgcagat  
 caagacgagcctgcaccgctgaagcccgcacgggtgccagcgcctgct  
 gcggtcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacc  
 ggggtgctcgtccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactg  
 cata (SEQ ID NO:156).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTPVVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:154),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttctctccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
 ccggacccttgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagacc  
 ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
 aagacaaagccgaggaggagcagtacaacagcagctaccgtgtggtcag  
 cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
 gcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
 aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatc  
 ccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaag  
 gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg  
 gagaacaactacaagaccacgctcccgtgctgaagtccgacggctcctt  
 ctctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
 acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg  
 cagaagagcctctccctgtctccgggtaaata (SEQ ID NO:158)

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 157, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 154.

II.H.13 Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+).

Определение "Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена Dh2CpmFc(-) посредством пептидной связи, и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена Dh2CpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 292,

(b) два домена Dh2CpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 155, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGARDGDHCP LGGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV  
 TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQK  
 TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:160),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
 ccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagacc  
 ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
 aagacaaagccgaggaggagcagtagacaacagcacgtaccgtgtggtcag  
 cgtcctcacctcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
 gcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
 aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatc  
 ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaag  
 gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg  
 gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt  
 ctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
 acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg  
 cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgacggagaccactgtcc  
 gctcgggccccggcgttgctgccgtctgcacacggctccgcgctcgtgg  
 aagacctgggctgggcccattgggtgctgctgccacgggaggtgcaagt  
 accatgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccgggcccgaacatgca  
 cgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccagacacggtgccag  
 cgcctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaag  
 accgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaaga  
 ctgccactgcata (SEQ ID NO:159).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 158.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 160, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 154.

II.H.14 Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(S354C).

Определение "Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Nde13), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена Dh2CpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C349 первой полипептидной цепи и C354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена Dh2CpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT  
 QKLSLSLSPG (SEQ ID NO:293),

(b) два домена Dh2CpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT  
 QKLSLSLSPG (SEQ ID NO:162),

и

(с) два полипептида GDF15(NdeI3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGGDHCPLGPRCCRLHTVRSLEDLGWADWVLSPREVQVTMC  
 IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDT  
 GVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:164),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctc  
 ccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc  
 ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
 aagacaaagccgaggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag  
 cgtcctcaccgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
 gcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
 aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgccccatc  
 ccgggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag  
 gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatggcgagccg  
 gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt  
 ctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
 acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg  
 cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc  
 cggcgcttgctgccgtctgcacacgggtccgcgctcgtggaagacctgg  
 gctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgctgc  
 atcggcgctgccccgagccagttccggggcgcaaacatgcacgcgcagat  
 caagacgagcctgcaccgcctgaagcccacacgggtgccagcgcctgct  
 gcggtgccgcccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacc  
 ggggtgctcgtccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactg  
 cata (SEQ ID NO:163).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:161),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccatccgtgttctctgtttcctccaaagccgaaggacaccctgatgatctc  
 aagaactccggaagtgacttgctgctgctggacgtgtcacatgaggatc  
 cagaggtcaagttcaattggtatgtggacggagtggaaagtcataacgcc  
 aagaccaaaccggaagaacagtagacaatagcacctaccgctggtgag  
 cgtccttactgtgctccaccaggactggcttaatgggaaggaatacaagt  
 gtaaggtgtccaacaaggccctccccgctcccacgaaaagaccatctca  
 aaggcaaaggggcaaccaaggaacctcaagtgtacaccctgcctccgtg  
 caggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacttgtctcgtgaagg  
 gcttctatcccagcgatattgctgtggaatgggagtc aaatggccagccc  
 gagaataactacaaaactaccaccgctgctgaaatctgatgggtcctt  
 ctctcttactccaagctgaccgtggacaagagccgctggcaacaaggca  
 atgtcttttagctgctcagtgatgcatgaggctctccataatcactacact  
 cagaagtcactgtccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:165).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 164, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 161.

II.H.15 Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C).

Определение "Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена Dh2CpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между С349 первой полипептидной цепи и С354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена Dh2CpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 293,

(b) два домена Dh2CpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 162, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT  
 QKSLSLSPGARDGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV  
 TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQK  
 TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:167),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
 ccggaccctgaggtcacatgcgtgggtgggacgtgagccacgaagacc  
 ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
 aagacaaagccgaggagagcagtagacaacagcacgtaccgtgtggtcag  
 cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
 gcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
 aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgccccatc  
 ccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacctgctgtgcaaag  
 gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggagaccg  
 gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt  
 ctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
 acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg  
 cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgacggagaccactgtcc  
 gctcgggcccggcggttctgctgcccgtctgcacacgggtccgcgctcgtgg  
 aagacctgggtgggcccagattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtg  
 accatgtgcatcggcgctgcccagccagttccggggcgcaaacatgca  
 cgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccacacgggtgccag  
 cgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaag  
 accgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaaga  
 ctgccactgcata (SEQ ID NO:166).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения второй мономер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 165.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 167, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 161.

II.H.16 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):CpmFc(+)(N297G).

Определение "CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена CpmFc(-)(N297G), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен CpmFc(+)(N297G).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):CpmFc(+)(N297G), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена CpmFc(+)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность (часть шарнирной области включена в скобки):

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKE  
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLSKDSGFFLYSKLTVDKSRWQ  
 QGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:294),

(b) два домена CpmFc(-)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность (часть шарнирной области включена в скобки):

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH  
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQ  
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:169), и

(с) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH  
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQ  
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCLHTRVRSLE  
 DLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPA  
 PCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:171),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcc  
 tggggggaccgtcagtcctcctcttcccccaaaacccaaggacaccctc  
 atgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggacgtgagcca  
 cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc  
 ataatgccaaagacaaagccgaggagcagtacggcagcacgtaccgt  
 gtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaagga  
 gtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaa  
 ccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg  
 cccccatcccgggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct  
 ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatg  
 ggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgac  
 ggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggca  
 gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc  
 actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccg  
 ctcgggcccggttctgctgcccgtctgcacacggtccgcgctgctgga  
 agacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtga  
 ccatgtgcatcggcgctgcccagaccagttccggggcgcaaacatgcac  
 gcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacacggtgccagc  
 gccctgctgctgcccggcagctacaatcccatggtgctcattcaaaaga  
 ccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaagac  
 tgccactgcata (SEQ ID NO:170).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH  
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKS DGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:168),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcc  
 tggggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacccaaggacaccctc  
 atgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggagcgtgagcca  
 cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc  
 ataatgccaagacaaagccgcggaggagcagtacggcagcacgtaccgt  
 gtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaagga  
 gtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaa  
 ccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg  
 cccccatcccgaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct  
 ggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatg  
 ggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgac  
 ggctccttcttctctatagcaagctcacctggacaagagcaggtggca  
 gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc  
 actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:172).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 171, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 168.

II.H.17 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):CpmFc(+)(N297G).

Определение "CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена CpmFc(-)(N297G), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен CpmFc(+)(N297G).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):CpmFc(+)(N297G), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена CpmFc(+)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 294,

(b) два домена CpmFc(-)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 169, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
 YKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSGDSFFLYSDLTVDKSRWQ  
 QGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCRLHTVRA  
 SLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD  
 T VPARCCVPASYNPMVLIQKTD TGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:174),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcc  
 tggggggaccgtcagtccttctcttcccccaaaacccaaggacaccctc  
 atgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagcca  
 cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc  
 ataatgccaagacaagccgcgggaggagcagtagcggcagcagcgtaccgt  
 gtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaagga  
 gtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaa  
 ccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg  
 cccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct  
 ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatg  
 ggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgac  
 ggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggca  
 gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacc  
 actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgctgctgacggagac  
 cactgtccgctcgggccccggcgttgctgccgtctgcacacggctccgctg  
 gtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgcccacgggagg  
 tgcaagtgacctgtgcatcgccgctgcccagccagttccggggcgca  
 aacatgcacgctcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccagac  
 ggtgccagcgcctgctgctgcccagctacaatccccatggtgctca  
 ttcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgta  
 gccaaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:173) .

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты, содержащей последовательность SEQ ID NO: 172.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 174, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 168.

II.H.18 Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G).

Определение "Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена Dh2CpmFc(-)(N297G), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+)(N297G).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена Dh2CpmFc(+)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTTTPVPLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:295) ,

(b) два домена Dh2CpmFc(-)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:176) ,

и

(c) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNYT  
 QKLSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVLSPREVQVTMC  
 IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
 TGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:178),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtcctcctcctccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
 ccggaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagacc  
 ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
 aagacaaaagccgaggaggagcagtagcgggagcacgtaccgtgtggtcag  
 cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
 gcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
 aaagccaaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatc  
 ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaag  
 gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg  
 gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt  
 cttcctctatagcgacctaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
 acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg  
 cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc  
 cgggcgttgctgccgtctgcacacggctccgcgctcgtggaagacctgg  
 gctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgc  
 atcggcgcgtgcccagccagttccgggcggaacatgcacgcgcagat  
 caagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgcctgct  
 gctgcccggcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacc  
 ggggtgtcgctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactg  
 cata (SEQ ID NO:177) .

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTTPPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNYT  
 QKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:175),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttctctcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
 cgggaccctgaggtcacatgctggtgggtggacgtgagccacgaagacc  
 ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
 aagacaaagccgcgaggagcagtagcgggagcagtagcctggtggtcag  
 cgtcctcacctgctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
 gcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
 aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatc  
 ccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcгааг  
 gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg  
 gagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgacggctcctt  
 ctctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
 acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg  
 cagaagagcctctccctgtctccgggtaaata (SEQ ID NO:179).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 178, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 175.

II.H.19 Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G).

Определение "Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена Dh2CpmFc(-)(N297G), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+)(N297G).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена Dh2CpmFc(+)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 295,

(b) два домена Dh2CpmFc(-)(N297G) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 176, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGARDGDHCPPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV  
 TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMLIQK  
 TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:181),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
 ccggacccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagacc  
 ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
 aagacaaagccgcgaggagcagtagggagcagtagcctgctggtcag  
 cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
 gcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
 aaaqccaaagggcagccccgaqaaccacaqgtgtacaccctgccccatc  
 ccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacctgcctggtcaaa  
 gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg  
 gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt  
 ctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
 acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg  
 cagaagagcctctccctgtctccgggtgctgctgacggagaccactgtcc  
 gctcgggcccgggcttctgctgctgctgcacacgggtccgctgctgctgg  
 aagacctgggctgggcccattgggtgctgctgcccagggaggtgcaagt  
 acctgtgcatcggcgtgcccagccagttccggggcggcaaacatgca  
 cgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccagacaggtgccag  
 cgccctgctgctgcccagcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaag  
 accgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaaga  
 ctgccactgcata (SEQ ID NO:180).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 179.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 181, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 175.

II.H.20 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C).

Определение "Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с C-концом полипептида Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C349 первой полипептидной цепи и C354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTTTPPVLSKDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT  
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:296),

(b) два домена Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMEALHNHYT  
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:183),

и

(с) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMEALHNHYT  
 QKSLSLSPGGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC  
 IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
 GVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:185),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
 ccggacccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagacc  
 ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
 aagacaaagccgcgaggagcagtagcggcagcagcgtaccgtgtggtcag  
 cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
 gcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
 aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgccccatc  
 ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag  
 gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccc  
 gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt  
 ctctctatagcgacctaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
 acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg  
 cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc  
 cggcgcttgctgcccgtctgcacacgggtccgcgctcgtggaagacctgg  
 gctgggccgattgggtgctgctgccacgggaggtgcaagtgacctatgctc  
 atcggcgctgcccagccagttccggcggaacaatgcacgcgcagat  
 caagacgagcctgcaccgcctgaagcccagacaggtgccagcgcctgct  
 gcgtgcccgcagctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacacc  
 ggggtgctcgtccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactg  
 cata (SEQ ID NO:184).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTTPPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:182),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccatccgtgttctctgtttctccaaagccgaaggacaccctgatgatctc  
 aagaactccggaagtgacttgcgtcgtcgtggacgtgtcacatgaggatc  
 cagaggtcaagttcaattggtatgtggacggagtggaagtgcataacgcc  
 aagaccaaaccggaagaacagtagcgggagcacctaccgctgggtgag  
 cgtccttactgtgctccaccaggactggcttaatgggaaggaatacaagt  
 gtaaggtgtccaacaaggcctccccgctcccatcgaaaagaccatctca  
 aaggcaaaggggcaaccaagggaacctcaagtgtacaccctgcctccgtg  
 caggaaggagatgaccaagaaccaggctcagcctgacttgtctcgtgaagg  
 gcttctatcccagcgatattgctgtggaatgggagtcaaatggccagccc  
 gagaataactacaaaactaccaccctgctgaaatctgatgggtcctt  
 ctctctttactccaagctgaccgtggacaagagccgctggcaacaaggca  
 atgtcttttagctgctcagtgatgcatgaggctctccataatcactacact  
 cagaagtcaactgtccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:186).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 185, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 182.

II.H.21 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C).

Определение "Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C349 первого полипептида и C354 второго полипептида.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 296,

(b) два домена Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 183, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDNLGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNYHT  
 QKLSLSLSPGARDGDHCPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVLSPREVQV  
 TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQK  
 TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:188),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgctcagtccttctcttcccccaaaaccaaggacaccctcatgatctc

ccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagacc  
 ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
 aagacaaagccgcgggaggagcagtagcgggagcacgtaccgtgtggtcag  
 cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
 gcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
 aaagcceaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgccccatc  
 ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaag  
 gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggagccg  
 gagaacaactacgacaccagcctcccgtgctggactccgacggctcctt  
 cttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
 acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg  
 cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgacggagaccactgtcc  
 gctcgggcccggcgttgctgccgtctgcacacggctccgcgctcgtgg  
 aagacctgggctggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtg  
 accatgtgcatcgccgctgcccagccagttccgggcggaacatgca  
 cgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccacacgggtgccag  
 cggcctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaag  
 accgacaccgggtgctgctccagacctatgatgactgttagcceaaga  
 ctgccactgcata (SEQ ID NO:187).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 186.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 188, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 182.

II.H.22 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C).

Определение "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C287 первого мономера и C306 второго мономера.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит:

(a) два домена Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTTTPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:297),

(b) два Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:192),

и

(c) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ

ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC  
 IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDT  
 GVSLSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:194),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttctcttcccccaaaacccaaggacaccctca  
 tgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac  
 gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca  
 taattgcaagacaaagccgaggagcagtagcgcagcacgtaccgtg  
 tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag  
 tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaac  
 catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgc  
 ccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctg  
 gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg  
 gcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacg  
 gctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag  
 caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca  
 ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgc  
 tcgggccccggcgttgtgctgctgacacgggtccgcgctcgctggaa  
 gacctgggctgggccgattgggtgctgtgccacgggaggtgcaagtgac  
 catgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccgggaggcaaacatgcacg  
 cgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccagacgggtgccagcg  
 ccctgctgctgcccggcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagac  
 cgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaagact  
 gccactgcata (SEQ ID NO:193) .

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTPPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:191),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttctcttcccccaaaacccaaggacaccctca

tgatctccccggaccctgaggtcacatgCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC  
 gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca  
 taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtagcggcagcacgtaccgtg  
 tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag  
 tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaac  
 catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgc  
 ccccatccccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctg  
 gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg  
 gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgacg  
 gctccttcttctctatagcaagctcacctggacaagagcaggtggcag  
 caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca  
 ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:195) .

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 194, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 191.

II.H.23 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) -GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C).

Определение "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C287 первой полипептидной цепи и C306 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит:

(a) два домена Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 297,

(b) два домена Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 192, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI S  
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGARDGDHCP LGGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV  
 TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQK  
 TDTGVS LQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:197),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttcttcccccaaaacccaaggacacctca  
 tgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccac  
 gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca  
 taattgcaagacaaagccgaggagcagtagcggcagcacgtaccgtg  
 tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag  
 tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaac  
 catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgc  
 ccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggctcagcctgacctgcctg  
 gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg  
 gcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacg  
 gctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag  
 caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca  
 ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgctgctgacggagacc  
 actgtccgctcgggcccgggcttgctgccgtctgcacacggtccgctg  
 tcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgcccacgggaggt  
 gcaagtgacctgtgcatcgggcgtgcccagccagttccgggcccga  
 acatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacag  
 gtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccattggtgctcat  
 tcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgtag  
 ccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:196).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 195.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 197, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 191.

II.H.24 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C).

Определение "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Nde13), N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C287 первой полипептидной цепи и C306 второй полипептидной цепи и между C349 первой полипептидной цепи и C349 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит:

(a) два домена Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTTTPVFLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:298),

(b) два домена Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLDWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:199),

и

(с) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLDWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRSLEDLGDWADWVLSPREVQVMTM  
 IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
 TGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:201),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttctcttcccccaaaacccaaggacaccctca  
 tgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtgacgtgagccac  
 gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca  
 taattgcaagacaaagccgaggagcagtagcgcagcacgtaccgtg  
 tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggtgaatggcaaggag  
 tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaac  
 catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgaccctgc  
 ccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctg  
 gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg  
 gcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacg  
 gctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag  
 caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca  
 ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgc  
 tcgggcccggcgttctgctgcccgtctgcacacggtccgcgctcgtggaa  
 gacctgggctgggccgattgggtgctgtgccacgggaggtgcaagtgac  
 catgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccgggcccgaacatgcacg  
 cgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacggtgccagcg  
 ccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagac  
 cgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgttagccaaagact  
 gccactgcata (SEQ ID NO:200).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLDWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:198),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttctcttcccccaaaacccaaggacaccctca  
 tgatctccggaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccac  
 gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca  
 taattgcaagacaaagccgcgggagggagcagtagcggcagcacgtaccgtg  
 tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactgggtgaatggcaaggag  
 tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaac  
 catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgc  
 ccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg  
 gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg  
 gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgacg  
 gctccttcttctctatagcaagctcacctggacaagagcaggtggcag  
 caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca  
 ctacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:202).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 201, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 198.

II.Н.25 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C).

Определение "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первый мономер, содержащий полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между С287 первой полипептидной цепи и С306 второй полипептидной цепи и между С349 первой полипептидной цепи и С349 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит:

(а) два домена Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 298,

(b) два домена Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 199, и

(с) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность (SEQ ID NO: 52).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLDWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
 KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
 ENNYDTTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNYT  
 QKLSLSLSPGARDGDHCPPLGPGRCRLHTVSRASLEDLGWADWVLSPREVQV  
 TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQK  
 TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:204),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ccgtcagtccttctcttcccccaaaacccaaggacaccctca  
 tgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccac  
 gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca  
 taattgcaagacaagccgcgaggagcagtagcggcagcacgtaccgtg  
 tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag  
 tacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagcccccatcgagaaaac  
 catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgc  
 ccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg  
 gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg  
 gcagccggagaacaactacgacaccagcctcccgtgctggactccgacg  
 gctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag  
 caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca  
 ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgacggagacc  
 actgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgcacacggtccgcgcg  
 tcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacgggaggt  
 gcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccagccagttccgggcgcaa  
 acatgcacgcgacagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacg  
 gtgccagcgccctgctgctgcccgccagctacaatcccatggtgctcat  
 tcaaaagaccgacaccggggtgctcgctccagacctatgatgacttgtag  
 ccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:203).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 202.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 204, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 198.

II.H.26 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):GG-Dh2CpmFc(+).

Определение "GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):GG-Dh2CpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена GG-Dh2CpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен GG-Dh2CpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):GG-Dh2CpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена GG-Dh2CpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNN  
 YTQKLSLSLSPG (SEQ ID NO:299),

(b) два домена GG-Dh2CpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYDTTPVLDSKSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNN  
 YTQKLSLSLSPG (SEQ ID NO:206),

и

(c) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная

цепь содержит аминокислотную последовательность:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYDTTPPVLDSGSEFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNNH  
 YTQKLSLSLSPGGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT  
 MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKT  
 DTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:208),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggtgccccgcagtccttctcttccccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctccccgaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg  
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
 gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
 ccctgccccatccccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
 tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact  
 ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatgaggctctgca  
 caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact  
 gtccgctcgggccccggcggttctgctgccgtctgcacacggtccgcgctcg  
 ctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacgggaggtgca  
 agtgaccatgtgcatcggcgctgcccagccagttccgggcggaaca  
 tgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccacacggtg  
 ccagcgcctgctgctgctgcccagctacaatcccatggtgctcattca  
 aaagaccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgttagcca  
 aagactgccactgcata (SEQ ID NO:207).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VH21, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MEWSVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT  
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSGSEFLYSDLTVDKSR  
 WQQGNVFSVMSVHEALHNNHNTQKLSLSLSPGGDHCPLGPRCCRLHTVRAS  
 LEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTP  
 PAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:243),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggaatggagctgggtctttctcttcttctcctgtcagtaacgactgggtg  
ccactccgggtggcccgctcagtcttctcttcccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtgggtgggacgtg  
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
 gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
 ccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
 tgctgtgcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact  
 ccgacggctccttcttctctatagcgacctaccgtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca  
 caaccactacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact  
 gtccgctcgggcccggcggttgctgcccgtctgcacacgggtccgcgctcg  
 ctggaagacctgggtggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgca  
 agtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccgggcccgaaca  
 tgacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccagacaggtg  
 ccagcgcctgctgctgctgcccagctacaatcccatggtgctcattca  
 aaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagcca  
 aagactgccactgcata (SEQ ID NO:244).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMEALHNNH  
 YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:205),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggtggcccgctcagtcttctcttcccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtgggtgggacgtg  
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
 gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
 ccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
 tgctgtgcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagt  
 ccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca  
 caaccactacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID

NO:209).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VH21, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDV  
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLT  
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR  
 WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:245),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggaatggagctgggtctttctcttcttctcctgtcagtaacgactgggtg  
ccactccggtggcccgctcagtccttcttctcccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg  
 agccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagcacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagctcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcga  
 gaaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
 ccctgccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
 tgctgtgtaaaaggcttctatcccagcagatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagt  
 ccgacggclcccllcllcllclalagcaagclcaccglggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca  
 caaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (SEQ ID

NO:246) .

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 208, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 205.

II.H.27 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+).

Определение "GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена GG-Dh2CpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен GG-Dh2CpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена GG-Dh2CpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 299,

(b) два домена GG-Dh2CpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 206, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYDTTTPVLDSGDSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  
 YTQKSLSLSPGARDGDHCLPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREV  
 QVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLI  
 QKTDGTGVS LQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:211),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggtggcccgtagctcttctcttcccccaaaacccaaggaca  
 cctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg  
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagcagtagacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcacgctcctgcaccaggactggtgaatggc  
 aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcga  
 gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
 ccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
 tgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact  
 ccgacggctccttcttctctatagcgacctcacggtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca  
 caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacg  
 gagaccactgtccgctcgggcccgggcttctgctgcccgtctgcacacggtc  
 cgcgcgtcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgccacg  
 ggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccggg  
 cggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc  
 gacacggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccaggt  
 gctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgtccagacctatgatgact  
 tgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:210).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VH21, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT  
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR  
 WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCP LGGRCRLHTV  
 RASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKP  
 DTVPAAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVS LQTYD DLLAKDCHCI (SEQ ID

NO:247),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggaatggagctgggtctttctcttcttctcctgtcagtaacgactgggtg  
 ccaactccgggtggcccgctcagttcttcttcttcccccaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtgggtggacgtg  
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaaagccggggaggagcagtacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgggtgaatggc  
 aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
 gaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
 ccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacc  
 tgctgtgcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgtgctggact  
 ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca  
 caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgagcg  
 gagaccactgtccgctcgggcccgggcttctgctccgtctgcacacggct  
 cgcgctcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacg  
 ggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccggg  
 cggcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgctgaagccc  
 gacacgggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccatggt  
 gctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgtccagacctatgatgact  
 tgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:248).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 209.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VH21, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 245, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 246.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 211, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 205.

II.H.28 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C).

Определение "GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Nde13), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен GG-Dh2CpmFc(+)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C349 первой полипептидной цепи и C354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH

NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT

ISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

QPENNYKTTTPVLSKDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH

YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:300),

(b) две цепи GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYDTTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH  
 YTQKLSLSLSPG (SEQ ID NO:213),

и

(с) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYDTTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH  
 YTQKLSLSLSPGGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT  
 MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKT  
 DTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:215),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggtggcccgctcagtccttctcttccccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg  
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtagacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
 gaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca  
 ccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
 tgctgtgcaaggtctctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact  
 ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca  
 caaccactacagcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact  
 gtccgctcgggcccggcggttctgctgcccgtctgcacacgggtccgcgctcg  
 ctggaagacactgggctgggcccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgca  
 agtgaccatgtgcatcgccgctgcccagccagttccgggcccgaaca  
 tgcaagcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccacacgggtg  
 ccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattca  
 aaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagcca  
 aagactgccactgcata (SEQ ID NO:214).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VH21, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLT  
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR  
 WQQGNVFCFSVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPGGDHCPLGPRCCRLHTVRAS  
 LEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTP  
 PAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:249),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggaatggagctgggtctttctcttcttctcctgtcagtaacgactgggtg  
ccactccgggtggcccgctcagttcttcttcccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg  
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
 gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca  
 ccctgccccatcccgggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
 tgctgtgcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact  
 ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca  
 caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact  
 gtccgctcgggccccggcggttctgctgcccgtctgcacacgggtccgcgctcg  
 ctggaagacctgggtgggcccattgggtgctgtcggcacgggaggtgca  
 agtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccgggcccgaaca  
 tgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtg  
 ccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattca  
 aaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagcca  
 aagactgccactgcata (SEQ ID NO:250).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYKTTTPVLKSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNH  
 YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:212),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggtggcccgctcagttcttcttcccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg  
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
 gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
 ccctgccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
 tgctgtgcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagt  
 ccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca  
 caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID  
 NO:216).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VH21, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDMLISRTPEVTCVVVDV  
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNG  
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLT  
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLKSDGSAFLYSLKLTVDKSR  
 WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:251),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggaatggagctgggtctttctcttcttctcctgtcagtaacgactgggtgt  
ccactccgggtggcccgctcagtccttcttctcccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgggtggacgtg  
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaaagccgaggagcagtagacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
 gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
 ccctgccccatgccggaaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacc  
 tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgcacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaacaactacaagaccagcctcccgtgctgaagt  
 ccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca  
 caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID

NO:252) .

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 215, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 212.

II.H.29 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C).

Определение "GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен GG-Dh2CpmFc(+)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между C349 первой полипептидной цепи и C354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 300,

(b) два домена GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 213, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYDTTPPVLDSGDSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNN  
 YTQKLSLSLSPGARDGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREV  
 QVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLI  
 QKTDGTGVS LQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:218),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggtgccccgcagtccttctcttccccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg  
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaaagccgaggagcagtagcacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
 gaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca  
 ccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
 tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact  
 ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca  
 caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacg  
 gagaccactgtccgctcgggccgggcttgcgtgccgtctgcacacggtc  
 cgcgctcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacg  
 ggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccggg  
 cggcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc  
 gacacggtgccagcgcctgtgctgcccgcagctacaatcccatggt  
 gctcattcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgact  
 tgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:217).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VH21, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDV  
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLT  
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSGDSFFLYSDLTVDKSR  
 WQQGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPGARDGDHCPGPRCCRLHTV  
 RASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKP  
 DTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVS LQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:253),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggaatggagctgggtctttctcttcttctcctgtcagtaacgactgggtgt  
 ccactccgggtggcccgctcagttcttcttcccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg  
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
 gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca  
 ccctgccccatcccgggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
 tgctgtgcaaaagcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact  
 ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca  
 caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgacg  
 gagaccactgtccgctcgggccgggcttgctgccgtctgcacacggtc  
 cgcgctgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacg  
 ggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccgagccagttccggg  
 cggcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgctgaagccc  
 gacacggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccattggt  
 gctcattcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgact  
 tgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:254).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 218.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VH21, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 251, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 252.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 218, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 212.

II.H.30 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+).

Определение "Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Nde13), N-конец которого соединен напрямую с С-концом домена Dh3CpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh3CpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена Dh3CpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN

AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI

SKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ

PENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHY

TQKLSLSLSPG (SEQ ID NO:301),

(b) два домена Dh3CpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
 PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHY  
 TQKSLSLSPG (SEQ ID NO:220),

и

(с) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
 PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHY  
 TQKSLSLSPGGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTM  
 CIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
 TGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:222),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggcccgtcagtccttctcttcccccaaaaaccca  
 aggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtggtg  
 gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
 cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtacaaca  
 gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
 aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagcccc  
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
 tgtacaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
 ctgacctgctggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtg  
 ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc  
 tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag  
 agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc  
 tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag  
 accactgtccgctcgggcccggttctgctgcccgtctgcacacgggtccgc  
 gcgtcgctggaagacctgggctgggcccgattgggtgctgctgccacggga  
 ggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccagccagttccgggagg  
 caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccagc  
 acggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccaggtgct  
 cattcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgt  
 tagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:221).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VK1, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSGDSFFLYSDLTVDK  
 SRWQQGNVFSQSVMEALHNYHTQKSLSLSPGGDHCPGGRCCRLHTVR  
 ASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD  
 TVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:255),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggacatgaggggtgcccgcctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagaggtgcgcgctgtggcccgcagtccttcttcccccaaaaccca  
 aggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtggtg  
 gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
 cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtaaca  
 gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
 aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc  
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
 tgtacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
 ctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg  
 ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc  
 tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag  
 agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc  
 tctgcacaaccactacgcgagaagagcctctccctgtctccgggtggag  
 accactgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgcacacggtccgc  
 gcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgccaccggga  
 ggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggccc  
 caaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcac  
 acggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccattggtgct  
 cattcaaaagaccgacaccggggtgctcctccagacctatgatgacttgt  
 tagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:256).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
 PENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNY  
 HTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:219),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggccccgtcagtccttctcttccccccaaaaccca  
 aggacaccctcatgatctccccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggtg  
 gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
 cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggaggagcagtacaaca  
 gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
 aatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaagccctcccagcccc  
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
 tgtacaccctgccccatccccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
 ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgcacatcgccgtggagtg  
 ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgc  
 tgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaag  
 agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagggc  
 tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa  
 (SEQ ID NO:223).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VK1, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVS  
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLKSDGSAFFLYSKLTVDK  
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:257),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagaggtgcgcgctgtggcccgtcagtccttcttccccccaaaaccca  
 aggacaccctcatgatctccccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggtg  
 gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
 cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggaggagcagtacaaca  
 gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
 aatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaagccctcccagcccc  
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
 tgtacaccctgccccatccccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
 ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgcacatcgccgtggagtg  
 ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgc  
 tgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaag  
 agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagggc  
 tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID  
 NO:258).

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 222, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 219.

II.H.31 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+).

Определение "Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена Dh3CpmFc(-), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh3CpmFc(+).

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, кото-

рый содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена Dh3CpmFc(+) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 301,

(b) два Dh3CpmFc(-) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 220, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

GPSVFLFPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT I  
SKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
PENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHY  
TQKSLSLSPGARDGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQ  
VTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQ  
KTDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:225),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagctcttctcttccccccaaaaccca  
aggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctgtgggtg  
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtagacaaca  
gcacgtaccgtgtggctcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcccc  
catcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
tgtacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
ctgacctgctgtgcaaggtcttatcccagcgacatcgccgtggagtg  
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc  
tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag  
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagggc  
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgc  
gcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcgcttgctgccgtctgcac  
acggtccgcgctgctggaagacctgggctgggcccgattgggtgctgct  
gccacgggaggtgcaagtgacatgtgcatcggcgctgcccagaccagt  
tccggcgccaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctg  
aagcccgacacgggtgccagcgcctgctgctgcccgccagctacaatcc  
catggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatg  
atgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:224).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VK1, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MDMRVPAQLLGLLLWLRGARGCPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDK  
 SRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCP L G PGRCCRLH  
 TVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRL  
 KPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVS L QTYDDLAKDCHCI (SEQ ID

NO: 259) ,

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagaggtgcgcgctgtggccgctcagctcttctcttcccccaaaaccca  
 aggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtg  
 gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
 cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtagacaaca  
 gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
 aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc  
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
 tgtacaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggctcagc  
 ctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg  
 ggagagcaatgggacggcggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc  
 tggactccgacggctccttctctctatagcgacctcaccgtggacaag  
 agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggg  
 tctgcacaaccactacagcagaagagcctctccctgtctccgggtgctg  
 gcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggtgctgacctgctgac  
 acggtccgctgctgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgct  
 gccacgggaggtgcaagtgacctgctgcatcgggcgcgtgcccagaccagt  
 tccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg  
 aagcccgcacgggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcc  
 catggtgctcattcaaaagaccgacaccgggggtgctgctccagacctatg  
 atgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO: 260) .

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 219, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 223.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VK1, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 257, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 258.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 225, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 219.

II.H.32 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)(S354C).

Определение "Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(Ndel3), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена Dh3CpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh3CpmFc(+)(S354C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между С349 первого полипептида и С354 второго полипептида.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями

GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(а) два домена Dh3CpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 SKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
 PENNYKTTTPVVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY  
 TQKLSLSLSPG (SEQ ID NO: 302),

(b) два домена Dh3CpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность:

GPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 SKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
 PENNYDTTTPVVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY  
 TQKLSLSLSPG (SEQ ID NO: 227),

и

(с) два полипептида GDF15(Ndel3) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 55.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

GPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 SKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
 PENNYDTTTPVVLDS DGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY  
 TQKLSLSLSPGGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTM  
 CIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
 TGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO: 229),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
 gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagctcttctcttcccccaaaaccca  
 aggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctgctgggtggg  
 gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
 cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtagacaaca  
 gcacgtaccgtgtggcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
 aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc  
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
 tgtgcaccctgccccatccccggaggagatgaccaagaaccagggtcagc  
 ctgacctgcctggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtg  
 ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc  
 tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag  
 agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagggc  
 tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag

accactgtccgctcgggccggcggttgcctgcccgtctgcacacggtccgc  
 gcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtgccacggga  
 ggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccgggccc  
 caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgc  
 acggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgct  
 cattcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgt  
 tagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:228).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VK1, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS  
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK  
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVR  
 ASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD  
 TVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:261),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagagggtgcgcgctgtggcccgtcagtccttctctccccccaaaaccca  
 aggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggg  
 gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
 cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcccggaggagcagtacaaca  
 gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
 aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc  
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
 tgtgcaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccagggtcagc  
 ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgcacatcgccgtggagt  
 ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc  
 tggactccgacggctccttctctctatagcgacctcaccgtggacaag  
 agcagggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctccgtgatgatgaggc  
 tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag  
 accactgtccgctcgggccggcggttgcctgcccgtctgcacacggtccgc  
 gcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtgccacggga  
 ggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccgggccc  
 caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgc  
 acggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgct  
 cattcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgt  
 tagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:262).

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

GPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
 PENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY  
 TQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:226),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggcccgtcagtcctcctcctcccccaaaaccca  
 aggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg  
 gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
 cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtacaaca  
 gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
 aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc  
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
 tgtacaccctgccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
 ctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg  
 ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgc  
 tgaagtccgacggctccttctcctctatagcaagctcaccgtggacaag  
 agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatgaggc  
 tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa  
 (SEQ ID NO: 230).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VK1, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVS  
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDK  
 SRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:263),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggacatgaggggtgcccgcctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagaggtgcgcgctgtggcccgtcagtcctcctcctcccccaaaaccca  
 aggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg  
 gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
 cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtacaaca  
 gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
 aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc  
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
 tgtacaccctgccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
 ctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg

ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgc  
 tgaagtccgacggctccttctctctatagcaagctcaccgtggacaag  
 agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc  
 tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID

NO: 264) .

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 229, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 226.

II.H.33 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C).

Определение "Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C)" в настоящем изобретении означает гетеродимер, который содержит (i) первую полипептидную цепь, содержащую полипептид GDF15(N3D), N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена Dh3CpmFc(-)(Y349C), и (ii) вторую полипептидную цепь, содержащую домен Dh3CpmFc(+)(S345C). Мутации "cysteine clamp" позволяют соединить первую и вторую полипептидные цепи посредством межцепочечной дисульфидной связи между С349 первой полипептидной цепи и С354 второй полипептидной цепи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен тетрамер, который содержит димер, состоящий из двух гетеродимеров Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C), в котором две первые полипептидные цепи каждого гетеродимера соединены посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими областями GDF15 данных цепей.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения тетрамер содержит:

(a) два домена Dh3CpmFc(+)(S354C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 302,

(b) два домена Dh3CpmFc(-)(Y349C) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 227, и

(c) два полипептида GDF15(N3D) (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 52.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность:

GPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 SKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
 PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHY  
 TQKLSLSLSPGARDGDHCP LGGRCRLHTVRSLEDLGWADWVLSPREVQ  
 VTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQ  
 KTD TGVS LQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO: 232) ,

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

ggcccgtcagtcttctcttcccccaaaaccca  
 aggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg  
 gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
 cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtacaaca  
 gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
 aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc  
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
 tgtgcaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccagggtcagc  
 ctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgcacatcgccgtggagtg  
 ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc  
 tggactccgacggctccttctctctatagcgacctcaccgtggacaag  
 agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc  
 tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgccc  
 ggcagcgagaccactgtccgctcgggcccggggtgctgcccgtctgcac  
 acggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgctc  
 gccacgggaggtgcaagtgacctatgcatcgccgctgcccagaccagt  
 tccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg  
 aagcccgcacggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcc  
 catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacctatg  
 atgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:231).

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VK1, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения первая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность (сигнальная последовательность подчеркнута):

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKD~~TL~~MISRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS  
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK  
 SRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPRCRLH  
 TVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRL  
 KPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTD~~TG~~VSLQTYD~~LL~~LAKDCHCI (SEQ ID

NO:265),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты (сигнальная последовательность подчеркнута):

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagaggtgcgcgctgtggcccgtcagttcttcttcccccaaaaccca  
aggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctgtgggtg  
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtacaaca  
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc  
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
tgtgcaccctgcccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
ctgacctgctgtgtaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt  
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc  
tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag  
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatgagcc  
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgctc  
gagcagggagaccactgtccgctcgggcccgggcttgctgccgtctgcac  
acggtccgctcgtcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtc  
gccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgccgctgcccagccagt  
tccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg  
aagccccgacacggtgccagcgcctgctgctgcccggccagctacaatcc  
catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgtccagacctatg  
atgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:266) .

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 226, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 230.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, в котором применяется сигнальная последовательность VK1, согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения вторая полипептидная цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263, которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 264.

Как обсуждалось выше, предложен тетрамер, содержащий две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 232, и две полипептидные цепи, которые содержат последовательность SEQ ID NO: 226.

#### II.H.34 DhMonoFc(N297G)-GDF15.

Определение "DhMonoFc(N297G)-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, N-конец которого соединен напрямую с C-концом домена DhMonoFc(N297G) посредством пептидной связи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два таких гибридных белка, связанных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими полипептидами GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

(a) два домена DhMonoFc(N297G) (в каждом мономере), содержащих последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:233) ;

и

(b) два полипептида GDF15 (в каждом гетеродимере), содержащих последовательность SEQ ID NO:

12.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок со-

держит аминокислотную последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVL  
 SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
 PMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:235),

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtcctcctcctccccc  
 caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc  
 gtgggtggtagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta  
 cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagc  
 agtacggcagcacgtaccgtgtgggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag  
 gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccct  
 cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
 aaccacaggtgaccaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaac  
 caggtcagcctgacctgacctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc  
 cgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc  
 ctcccgtgctggactccgacggctccttctcctctatagcgacctcacc  
 gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
 gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc  
 cgggtgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcttgctgc  
 cgtctgcacacgggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccgattg  
 ggtgctgctcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcc  
 cgagccagttccgggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg  
 caccgcctgaagcccgcacaggtgccagcgcctgctgctgcccgcag  
 ctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcctcc  
 agacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:234).

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 235.

II.H.35 DhMonoFc(N297G)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15.

Определение "DhMonoFc(N297G)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, соединенный с доменом DhMonoFc(N297G) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 18 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhMonoFc(N297G) посредством пептидной связи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два таких гибридных белка, связанных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими полипептидами GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

(а) два домена DhMonoFc(N297G) (в каждом мономере), содержащих последовательность:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:236);

(b) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12;

и

(с) два полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 18, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с С-концом домена DhMonoFc(N297G) посредством пептидных связей.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
 PIEKTIKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
 WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE  
 ALHNYHTQKSLSLSPPGGGGSGGGSGGGSGGGGSARNGDHCPLGPGRC  
 CRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTS  
 LHRLKPDTPAPCCVPASYNPMLIQKTDGTGVSLSQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID  
 NO: 238) ,

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttctcttcccc  
 caaaaccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc  
 gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta  
 cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagc  
 agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgaccag  
 gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct  
 cccagccccatcgaaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
 aaccacaggtgaccaccctgccccatcccggaggagatgaccaagaac  
 caggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc  
 cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc  
 ctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctacc  
 gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
 gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc  
 cgggtggaggtggtggatccggaggcgggtggaagcggaggtggtggatct  
 ggaggcgggtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgg  
 gcggtgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgtggaagacctgggct  
 gggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatc  
 ggcgctgcccagaccagttccgggaggcaaacatgcacgcgcagatcaa  
 gacgagcctgcaccgctgaagcccgcacacgggtgccagcgcctgctgcg  
 tggccgaccagctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccggg  
 gtgtcgctccagacctatgatgacttgtagcacaagactgccactgcata (SEQ  
 ID NO: 237) .

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 238.

II.H.36 DhMonoFc(N297G)-G<sub>4</sub>-GDF15.

Определение "DhMonoFc(N297G)-G<sub>4</sub>-GDF15" в настоящем изобретении означает гибридный белок, содержащий полипептид GDF15, соединенный с доменом DhMonoFc(N297G) посредством линкера, который содержит последовательность SEQ ID NO: 58 и который соединяет N-конец полипептида GDF15 с С-концом домена DhMonoFc(N297G) посредством пептидной связи.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, содержащий два таких гибридных белка, связанных посредством межцепочечной дисульфидной связи между соответствующими полипептидами GDF15 данных белков.

Более конкретно, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения гомодимер содержит:

(а) два домена DhMonoFc(N297G) (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID

NO: 236;

(b) два полипептида GDF15 (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 12; и

(c) два полипептидных линкера (в каждом мономере), содержащих последовательность SEQ ID NO: 58, каждый из которых соединяет N-конец полипептида GDF15 с C-концом домена DhMonoFc(N297G) посредством пептидных связей.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения гибридный белок содержит аминокислотную последовательность (линкер подчеркнут двойной чертой):

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGARNGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWA
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVP
ASYNPMVLIQKTD..TGVSLQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:240),

```

которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

```

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttccctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagc
agtacggcagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccct
cccagccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgaccaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggttctatcccagcagatcgc
cgtggagtgaggagagcaatgggcagccggagaaacaactacgacaccacgc
ctcccgctgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtggaggtggtggagcgcgaacggagaccactgtccgctcggggccc
ggcgcttgctgccgtctgcacacggtccgcgctcgtggaagacctggg
ctggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgca
tcggcgcgtgcccagaccagttccggggcggcaaacatgcacgcgagatc
aagacgagcctgcaccgctgaagcccgcacggtgccagcgcctgctg
cgtgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccg
gggtgctcgtccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgc
ata (SEQ ID NO:239).

```

Как обсуждалось выше, согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения предложен гомодимер, который содержит два мономера, содержащих последовательность SEQ ID NO: 240.

III. Полипептиды GDF15 и конструкции, содержащие GDF15, в том числе мутантные формы GDF15.

Как раскрыто в настоящем изобретении, полипептиды GDF15 (в том числе полноразмерная и зрелая формы GDF15 человека) и конструкции, содержащие GDF15, описанные в настоящем изобретении, можно сконструировать и/или получить с применением стандартных молекулярно-биологических методов образования мутантной формы полипептидов GDF15 и конструкций, предложенных в настоящем изобретении. В различных примерах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую мутантную форму полипептидов GDF15 и конструкции, предложенные в настоящем изобретении, которые могут содержать все последовательности SEQ ID NO: 4, 8 или 12 или их часть, можно выделить и/или амплифицировать из геномной ДНК или кДНК с применением соответствующих олигонуклеотидных праймеров. Праймеры могут быть сконструированы на основе последовательности нуклеиновой кислоты и аминокислотной последовательности, предложенных в настоящем изобретении, согласно стандартным методикам амплификации методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Затем амплифицированную нуклеиновую кислоту мутантного полипептида GDF15 можно клонировать в подходящий вектор и охарактеризовать посредством анализа последовательности ДНК.

Олигонуклеотиды для применения в качестве зондов при выделении или амплификации всех или части мутантных форм полипептидов GDF15 и конструкций, предложенных в настоящем изобретении,

могут быть сконструированы и получены с применением стандартных методик синтеза, например, приборов для автоматического синтеза ДНК, или могут быть выделены из более протяженной последовательности ДНК.

### III.A. Полипептидная и полинуклеотидная последовательности GDF15.

GDF15 экспрессируется *in vivo* в виде непрерывной аминокислотной последовательности, содержащей сигнальную последовательность, продомен и активный домен.

Аминокислотная последовательность полноразмерного GDF15 человека длиной 308 аминокислот представляет собой:

```
MPGQELRTVNGSQMLLVLLVLSWLPHGALS LAEASRASFPGPSELHSED
SRFRELKRKYEDLLTRLRANQSWEDSNTDLVPAPAVRILTPEVRLGSGGH
LHLRISR AALPEGLPEASRLHRALFRLSPTASRSWDVTRPLRRQLSLARP
QAPALHLRLSPPPSQSDQLLAESSARPQLELHLRPQAARGRRRARARNG
DHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRA
ANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLQTYDDL
LAKDCHCI (SEQ ID NO:4)
```

и кодируется последовательностью ДНК:

```
atgcccggaagaactcaggacggatgaatggctctcagatgctcctggt
gttgctggtgctctcgtggctgccgcatggggggccctgtctctggccg
agggcagcccgcaagtttccgggaccctcagagttgcaactccgaagac
tccagattccgagagttgcgaaacgctacgaggacctgtaaccaggct
gcccccaaccagagctgggaagattcgaacaccgacctgtcccgccc
ctgcagtcggatactcacgccagaagtgcggctgggatccggcggccac
ctgcacctgcgtatctctcgggccccttcccagggggtccccgagggc
ctcccgcttcaccgggctctgttccggctgtcccgcagcggctcaaggt
cgtgggacgtgacacgaccgtgcggcgtcagctcagccttcaagacc
cagggccccgcgctgcacctgcgactgtcgcgcccgcgctcgcagtcgga
ccaactgctggcagaatcttcgtccgcacggccccagctggagttgcact
tgccggccgcaagccgccagggggcgccgcagagcgcgtgcgcgcaacggg
gaccactgtccgctcgggcccggggttgctgccgtctgcacacggctccg
cgcgctcgtggaagacctgggctgggcccgatgggtgctgtcgcacggg
aggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccggggc
gcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccga
cacggtgccagcgcctgtcgtgcccgcagctacaatcccaggtgc
tcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgtccagacctatgatgacttg
ttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:3).
```

Аминокислотная последовательность полноразмерного GDF15 мыши длиной 303 аминокислоты представляет собой:

```
MAPPALQAQPPGGSQLRFLFLLLLLLLLLSWPSQGDALAMPEQRPSGPES
QLNADELGRFQDLLSRLHANQSREDSNSEPSPDPAVRILSPEVRLGSHG
QLLLRVNRASLSQGLPEAYRVHRALLLTPPTARPWDITRPLKRALSRLRGP
RAPALRLRLTPPPDLAMLPSGGTQLELRLRVAAGRGRSAHAHPRDSCPL
GPGRCCHLETVQATLEDLGWSDWVLSRQLQLSMCVGECPLYRSANTHA
QIKARLHGLQPKVPAPCCVPSSYTPVVMHRTDSGVSLQTYDDLVARGC
HCA (SEQ ID NO:6)
```

и кодируется последовательностью ДНК:

atggccccgcccgcgctccaggcccagcctccaggcggctctcaactgag  
gttcctgctgttctgctgctgttgctgctgctgctgctcatggccatcgc  
agggggacgcccctggcaatgcctgaacagcgaccctccggccctgagtcc  
caactcaacgcccagagctacggggtcgcttccaggacctgctgagccg  
gctgcatgccaaccagagccgagaggactcgaactcagaaccaagtctg  
accagctgtccggatactcagtcagaggtgagattgggggtccacggc  
cagctgctactccgctcaaccgggctcgctgagtcagggtctccccga  
agcctaccgctgcaccgagcgtgctcctgctgacgcccagggcccgc  
cctgggacatcactagccccctgaagcgtgcgctcagcctccggggacc  
cgtgctccccgattacgctgcgctgacgcccctccggacctggctat  
gctgccctctggcggcacgcagctggaactgcgcttacgggtagccggc  
gcagggggcggcgaagcgcgcatgcgccaccaagagactcgtgccactg  
ggtcgggggctgctgtcacttgagactgtgcaggcaactcttgaaga  
cttgggctggagcactgggtgctgtccccgcgccagctgcagctgagca  
tgtcgtggcgagtgtccccacctgtatcgctccggaacacgcatgcg  
cagatcaaagcacgctgcatggcctgcagcctgacaaggtgctgcccc  
gtgctgtgtcccctccagctacaccccgtggttcttatgcaggacag  
acagtgggtgtcactgcagacttatgatgacctggggccggggctgc  
cactgcgcttga (SEQ ID NO:5).

**Аминокислотная последовательность GDF15 человека после отщепления сигнальной последовательности длиной 29 остатков представляет собой:**

LSLAEASRASFPGPSELHSEDSRFRELRKRYEDLLTRLRANQSWEDSNTD  
LVPAPAVRILTPEVRLGSGGHLHLRISRALPEGLPEASRLHRALFRLSP  
TASRSWDVTRPLRRQLSLARPQAPALHLRLSPPPSQSDQLLAESSSARPQ  
LELHLRPQAARGRRRARARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWV  
LSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASY  
NPMVLIQKTDGTGVSQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:8)

**и кодируется последовательностью ДНК:**

ctgtctctgcccagggcagcgcgcaagtttcccgggaccctcagagtt  
gcactccgaagactccagattccgagagttgcgaaacgctacgaggacc  
tgctaaccaggctgcggccaaccagagctgggaagattcgaacaccgac  
ctcgtccccggcccctgcagtcaggatactcacgccagaagtgcggctggg  
atccggcggccacctgcacctgcgtatctctcgggccgccccttcccgagg  
ggctccccgaggcctcccgccttaccgggctctgttccggctgtccccg  
acggcgtcaaggtcgtgggacgtgacacgaccgctgcggcgtcagctcag  
ccttgcaagaccccaggcggcccgcgctgcacctgcgactgtcgcggccgc  
cgtcgcagtcggaccaactgctggcagaatcttcgtccgcacggccccag  
ctggagttgcaacttgccgcccgaagccgccagggggcggcagagcgcg  
tgcgcgcaacggggaccactgtccgctcggggccggcggttctgcccgtc  
tgcacacggtccgcgctgctggaagacctgggctgggcccattgggtg  
ctgtcggcacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgctgcccgag  
ccagttccggggcggcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcacc  
gcctgaagcccgcacgggtgccagcgcctgctgctgcccggcagctac  
aatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccgggggtgctcgtccagac  
ctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:7)

**Аминокислотная последовательность GDF15 мыши после отщепления сигнальной последовательности длиной 32 остатка представляет собой:**

SQGDALAMPEQRPSGPESQLNADELGRFQDLLSRHANQSREDSNSEPS  
 PDPAVRILSPEVRLGSHGQLLLRVNRASLSQGLPEAYRVHRALLLLTPTA  
 RPWDITRPLKRALSRLGPRAPALRLRLTPPPDLAMLPSGGTQLELRRLVA  
 AGRGRRSAHAHPRDSCPLGPRCCCHLETVQATLEDLGWSDWVLSRQLQL  
 SMCVGECPHLYRSANTHAQIKARLHGLQPKVPAPCCVPSSYTPVVLHMR  
 TDSGVSLQTYDDLVARGCHCA (SEQ ID NO:10)

и кодируется последовательностью ДНК:

tcgcagggggacgcctggcaatgcctgaacagcgaccctccggccctga  
 gtcccaactcaacgcccagcagctacggggtcgcttccaggacctgctga  
 gccggctgcatgccaccagagccgagaggactcgaactcagaaccaagt  
 cctgaccagctgtccggatactcagtcagaggtgagattgggggtccca  
 cggccagctgctactccgctcaaccggcgctcgctgagtcagggtctcc  
 ccgaagcctaccgctgcaccgagcgtgctcctgctgacgccgacggcc  
 cgcccctgggacatcactaggcccctgaagcgtgctcagcctccgggg  
 accccgtgctcccgattacgctgctgacgccgctccggacctgg  
 ctatgctgccctctggcgacgcagctggaactgcgcttacgggtagcc  
 gccggcagggggcgccgaagcgcgcatgcgcaaccaagagactcgtgcc  
 actgggtccgggcgctgctgctcacttgagactgtgcaggcaactcttg  
 aagacttgggctggagcagctgggtgctgtccccgcccagctgcagctg  
 agcatgtgctgggagtgctccccacctgtatcgctccgcgaacacgca  
 tgccgagatcaaagcacgcctgcatggcctgcagcctgacaaggtgctg  
 ccccgctgctgtgctccctccagctacaccccgggtggttcttatgcacag  
 acagacagtggtgctgctcactgcagacttatgatgacctggtggccgggg  
 ctgccactgcgcttga (SEQ ID NO:9)

Биологически активная форма GDF15 содержит гомодимер, содержащий два зрелых мономера GDF15, каждый из которых содержит SEQ ID NO: 12. Мономер, который подвергается гомодимеризации с образованием димера нативного зрелого GDF15 человека, кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты:

gcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccggcgcttgcctgct  
 gcacacgggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgc  
 tgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccgagc  
 cagttccgggcccgaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccg  
 cctgaagcccgacacgggtgccagcgcctgctgctgcccgccagctaca  
 atcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcctcagacc  
 tatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:11)

и содержит аминокислотную последовательность:

ARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPS  
 QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVS  
 LQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:12).

Таким образом, "димер нативного зрелого GDF15 человека" содержит два ковалентно связанных мономера, содержащих SEQ ID NO: 12.

Аминокислотная последовательность рекомбинантной активной формы GDF15 человека, который содержит гомодимер, содержащий в каждом мономере девять цистеинов для образования одной межцепочечной дисульфидной связи и четырех внутрицепочечных дисульфидных связей, представляет собой (последовательность показана с необязательным N-терминальным остатком метионина в скобках):

(M) ARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA  
 CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVS  
 LQTYDDLAKDCHCI (SEQ ID NO:189)

и кодируется последовательностью ДНК (показана с необязательным кодоном N-терминального метионина в скобках):

```
(atg) gcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccggttgctgc
cgtctgcacacggtccgcgctcgtggaagacctgggctggccgattg
ggtgctgtcggccagggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcc
cgagccagttccgggcgcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctg
caccgcctgaagcccgcacgggtgccagcgccctgctgctgcccgccag
ctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctgctcc
agacctatgatgactttagccaaagactgccactgcatataa (SEQ ID
```

NO:190) .

Аминокислотная последовательность рекомбинантной активной формы GDF15 мыши, который содержит гомодимер, содержащий в каждом мономере девять цистеинов для образования одной межцепочечной дисульфидной связи и четырех внутрицепочечных дисульфидных связей, представляет собой:

```
(M) SAHAHPRDSCPLGPGRCCHLETVQATLEDLGWSDWVLSRQLQLSMC
VGECPHLYRSANTHAQIKARLHGLQPKVPAPCCVPSSYTPVVLHMRDTS
GVSLQTYDDLVARGCHCA (SEQ ID NO:14)
```

и кодируется последовательностью ДНК:

```
(atg) agcgcgcatgcgcacccaagagactcgtgccactgggtccgggg
cgtgctgtcacctggagactgtgcaggcaactcttgaagacttgggctg
gagcgactgggtgttgtccccgcgcccagctgcagctgagcatgtgcgtgg
gcgagtgtccccacctgtatcgtccgcgaacacgcatgcgagatcaaa
gcacgcctgcatggcctgcagcctgacaaggcctgccccgtgctgtgt
cccctccagctacaccccgggtgttcttatgcacaggacagacagtggtg
tgtcactgcagacttatgatgacctggtggcccgggctgccactgcgct
tga (SEQ ID NO:13) .
```

Как указано в настоящем изобретении, термин "полипептид GDF15" означает полипептид GDF, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 4, 8 и 12 человека. Термин "мутантный полипептид GDF15", однако, включает полипептиды, содержащие аминокислотную последовательность, которая отличается от аминокислотной последовательности существующих в природе последовательностей полипептида GDF, например, SEQ ID NO: 4, 8 и 12, одной или несколькими аминокислотами, вследствие чего данная последовательность по меньшей мере на 85% идентична SEQ ID NO: 4, 8 и 12. Полипептиды GDF15 могут быть получены посредством введения одной или нескольких аминокислотных замен, консервативных или неконсервативных, а также с применением природных или несуществующих в природе аминокислот в конкретных положениях полипептида GDF15, или посредством удаления конкретных остатков или совокупностей остатков.

"Консервативная аминокислотная замена" может включать замену нативного остатка аминокислоты (т.е. остатка, обнаруженного в данном положении последовательности полипептида GDF15 дикого типа) ненативным остатком (т.е. остатком, который не обнаруживается в данном положении последовательности полипептида GDF15 дикого типа), вследствие чего наблюдается незначительное влияние либо отсутствие влияния на полярность или заряд аминокислотного остатка в данном положении. Консервативные аминокислотные замены также включают несуществующие в природе аминокислотные остатки (как определено в настоящем изобретении), которые, как правило, встраивают посредством химического синтеза пептидов, а не синтеза в биологических системах. Данные остатки включают пептидомиметики и другие обратимые или инвертированные формы групп аминокислот.

Существующие в природе остатки можно разделить на классы на основании общих свойств боковых цепей:

- (1) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr;
- (3) кислые: Asp, Glu;
- (4) основные: Asn, Gln, His, Lys, Arg;
- (5) остатки, влияющие на ориентацию цепи: Gly, Pro; и
- (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

Дополнительные группы аминокислот могут также быть получены с применением принципов, описанных, например, в руководстве Creighton (1984) PROTEINS: STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES (2d Ed. 1993), W.H. Freeman and Company. В некоторых случаях может быть полезна дополнительная характеристика замен на основе двух или более из таких свойств (например, замена "небольшим полярным" остатком, таким как остаток Thr, может представлять собой высококонсервативную замену в соответствующем контексте).

Консервативные замены могут включать замену члена одного из данных классов другим членом то-

го же класса. Неконсервативные замены могут включать замену члена одного из данных классов членом другого класса.

Синтетические, редкие или модифицированные аминокислотные остатки, обладающие известными аналогичными физиологическими свойствами с остатками из вышеописанных групп, можно использовать в качестве "консервативной" замены для конкретного остатка аминокислоты в последовательности. Например, остаток D-Arg может выступать в качестве замены для типичного остатка L-Arg. Также возможен случай, при котором конкретную замену можно описать в контексте двух или нескольких из вышеописанных классов (например, замена небольшим и гидрофобным остатком означает замену одной аминокислоты остатком (остатками), которые обнаружены в обоих вышеописанных классах или другими синтетическими, редкими или модифицированными остатками, о которых в данной области техники известно, что они обладают аналогичными физиологическими свойствами с такими остатками, удовлетворяющими обоим определениям).

Последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей мутантный полипептид GDF15, предложенный в настоящем изобретении, в том числе последовательности, которые являются вырожденными SEQ ID NO: 3, 7, 11 и 15, и последовательности, которые кодируют варианты полипептида согласно SEQ ID NO: 4, 8 и 12, составляют другие аспекты настоящего изобретения.

III.B. Векторы, пригодные для экспрессии полипептидов GDF15 и конструкций, содержащих GDF15, в том числе мутантные формы GDF15.

Для экспрессии последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих полипептид, содержащий область GDF15, соответствующие кодирующие последовательности, например, SEQ ID NO: 3, 7 и 11, можно клонировать в подходящий вектор, а после введения в подходящий хозяин последовательность можно экспрессировать для получения кодируемого полипептида согласно стандартным методикам клонирования и экспрессии, известным в данной области техники (например, которые описаны в руководстве Sambrook, J., Fritsch, E. F., and Maniatis, T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 2nd, ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989). Настоящее изобретение также относится к таким векторам, содержащим последовательность нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению.

"Вектор" означает переносчик для доставки, который (a) способствует экспрессии последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид; (b) способствует получению полипептида из нуклеиновой кислоты; (c) способствует трансфекции/трансформации целевых клеток нуклеиновой кислотой; (d) способствует репликации последовательности нуклеиновой кислоты; (e) способствует стабильности нуклеиновой кислоты; (f) способствует обнаружению нуклеиновой кислоты и/или трансформированных/трансфицированных клеток; и/или (g) иным образом наделяет нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид, предпочтительной биологической и/или физико-химической функцией. Вектор может представлять собой любой подходящий вектор, в том числе хромосомные, нехромосомные векторы и векторы на основе синтетической нуклеиновой кислоты (последовательность нуклеиновой кислоты, содержащая подходящий набор контрольных элементов экспрессии). Примеры таких векторов включают производные SV40, бактериальные плазмиды, ДНК фага, бакуловируса, плазмиды дрожжей, векторы, полученные из комбинаций плазмид и ДНК фага, и векторы на основе вирусной нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК).

Можно получить рекомбинантный вектор экспрессии для экспрессии полипептида, содержащего область GDF15, в прокариотических (например, *E. coli*) или эукариотических клетках (например, клетки насекомых, применение бакуловирусных векторов экспрессии, клеток дрожжей или клеток млекопитающих). Типичные клетки-хозяева включают хозяев, которых, как правило, используют для клонирования и экспрессии, в том числе штаммы *Escherichia coli* TOP10F', TOP10, DH10B, DH5a, HB101, W3110, BL21(DE3) и BL21 (DE3)pLysS, BLUESCRIPT (Stratagene), векторы линий клеток млекопитающих CHO, CHO-K1, HEK293, 293-EBNA pIN (Van Heeke & Schuster, *J. Biol. Chem.* 264: 5503-5509 (1989)); векторы pET (Novagen, Madison Wis.). В качестве альтернативы, рекомбинантный вектор экспрессии можно транскрибировать и транслировать *in vitro*, например, с применением регуляторной последовательности промотора T7 и полимеразы T7, а также системы трансляции *in vitro*. Вектор предпочтительно содержит промотор, расположенный выше сайта клонирования, содержащего последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептид. К примерам промоторов, которые можно включать и выключать, относятся lac-промотор, T7-промотор, trc-промотор, tac-промотор и trp-промотор.

Таким образом, в настоящем изобретении предложены векторы, содержащие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептид, содержащий область GDF15, которые облегчают экспрессию полипептида или конструкции, представляющей интерес. Согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения векторы содержат функционально связанную нуклеотидную последовательность, регулирующую экспрессию полипептида, содержащего область GDF15. Вектор может содержать или быть связанным с любым подходящим промотором, энхансером и другими элементами, облегчающими экспрессию. Примеры таких элементов включают сильные промоторы экспрессии (например, промотор/энхансер CMV IE человека, промотор RSV, промотор SV40, промотор SL3-3, промотор MMTV или промотор HIV LTR, промотор EF1alpha, промотор CAG), эффективные поли (A) термини-

рующие последовательности, точка начала репликации (origin) плазмидного продукта в *E. coli*, ген устойчивости к антибиотикам в качестве селективируемого маркера и/или соответствующий сайт клонирования (например, полилинкер). Векторы также могут содержать индуцибельный промотор, а не конститутивный промотор, такой как CMV IE. Согласно одному аспекту настоящего изобретения нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, кодирующую полипептид, содержащий область GDF15, функционально связана с тканеспецифичным промотором, который стимулирует экспрессию последовательности в соответствующей с метаболической точки зрения ткани, такой как ткань печени или поджелудочной железы.

### III.C. Клетки-хозяева.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложены клетки-хозяева, содержащие нуклеиновые кислоты и векторы, раскрытые в настоящем изобретении. Согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения вектор или нуклеиновая кислота встроены в геном клетки-хозяина, тогда как согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения вектор или нуклеиновая кислота являются внехромосомными.

Предложены рекомбинантные клетки, такие как клетки дрожжей, бактерий (например, *E. coli*) и млекопитающих (например, иммортализованные клетки млекопитающих), содержащие такую нуклеиновую кислоту, вектор или комбинацию какого-либо одного или всех перечисленных компонентов. Согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения клетки содержат не встроенную нуклеиновую кислоту, например, плазмиду, космиду, фагемиду или линейный элемент экспрессии, которые содержат кодирующую последовательность для экспрессии полипептида, содержащего область GDF15.

Вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, содержащий область GDF15, можно ввести в клетку-хозяин посредством трансформации или трансфекции. Способы трансформации клетки вектором экспрессии хорошо известны.

Нуклеиновая кислота, которая кодирует полипептид, содержащий область GDF15, может быть расположена в клетке-хозяине или животном-хозяине и/или доставлена в клетку-хозяин или животное-хозяин посредством вирусного вектора. В качестве вектора можно применять любой подходящий вирусный вектор. Вирусный вектор может содержать любое количество вирусных полинуклеотидов самих по себе или в комбинации с одним или несколькими вирусными белками, которые облегчают доставку, репликацию и/или экспрессию нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению в желаемой клетке-хозяине. Вирусный вектор может представлять собой полинуклеотид, содержащий вирусный геном целиком или его часть, конъюгат вирусного белка/нуклеиновой кислоты, вирусоподобную частицу (ВПЧ) или интактную вирусную частицу, содержащую нуклеиновые кислоты вируса и нуклеиновую кислоту, которая кодирует полипептид, содержащий область GDF15. Вирусный вектор на основе вирусной частицы может содержать вирусную частицу дикого типа или модифицированную вирусную частицу. Вирусный вектор может представлять собой вектор, который требует присутствия другого вектора или вируса дикого типа для репликации и/или экспрессии (например, вирусный вектор может представлять собой хелпер-зависимый вирус), такой как ампликон аденовирусного вектора. Как правило, такие вирусные векторы состоят из вирусной частицы дикого типа либо вирусная частица модифицирована по содержанию в ней белка и/или нуклеиновой кислоты для увеличения трансгенной мощности или способствования трансфекции и/или экспрессии нуклеиновой кислоты (примеры таких векторов включают ампликоны герпесвируса/ампликоны AAV, аденоассоциированного вируса). Как правило, вирусный вектор аналогичен вирусу и/или получен из вируса, который в норме инфицирует человека. Подходящие в этом отношении частицы вирусных векторов включают, например, частицы аденовирусного вектора (в том числе любой вирус семейства *Adenoviridae* или вирус, полученный из вируса семейства *Adenoviridae*), векторные частицы на основе аденоассоциированного вируса (AAV вектор) или другие парвовирусы и частицы парвовирусных векторов, папилломавирусные векторные частицы, флавивирусные векторы, альфавирусные векторы, герпесвирусные векторы, поксвирусные векторы, ретровирусные векторы, включая лентивирусные векторы.

### III.D. Выделение полипептида GDF15, конструкции, содержащей полипептид GDF15 или мутантную форму полипептида GDF15.

Полипептид, содержащий область GDF15, можно выделить с применением стандартных способов очистки белка. Полипептид, содержащий область GDF15, можно выделить из клетки, которая была сконструирована для экспрессии полипептида, содержащего область GDF15, например, из клетки, которая в природе не экспрессирует нативный GDF15.

Способы очистки белка, которые можно применять для выделения полипептида, содержащего область GDF15, а также необходимые вещества и реактивы, известны в данной области техники. Примеры способов очистки полипептида, содержащего область GDF15, предложены в настоящем изобретении в примерах ниже. Дополнительные способы очистки, которые можно применять для выделения полипептида, содержащего область GDF15, можно найти в публикациях, таких как Bootcov MR, 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:11514-9, Fairlie WD, 2000, Gene 254: 67-76.

### IV. Фармацевтические композиции, содержащие полипептид GDF15, конструкцию, содержащую полипептид GDF15 или мутантную форму полипептида GDF15.

Предложены фармацевтические композиции, содержащие мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15. Такие полипептидные фармацевтические композиции могут содержать терапевтически эффективное количество полипептида, который содержит мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, в смеси с фармацевтически или физиологически приемлемым веществом для приготовления лекарственной формы, выбранным в соответствии с путем введения. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "физиологически приемлемый носитель" в настоящем изобретении означает одно или несколько веществ для приготовления лекарственной формы, подходящих для осуществления или улучшения доставки мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, в тело субъекта-человека или субъекта, отличного от человека. Данный термин включает любые и все растворители, дисперсионную среду, покрывающие вещества, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические вещества и вещества, отсрочивающие всасывание, а также подобные вещества, которые являются физиологически совместимыми. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают один или несколько носителей, которые выбраны из воды, солевого раствора, фосфатно-буферного раствора, декстрозы, глицерола, этанола и подобных растворителей, а также комбинации указанных носителей. В некоторых случаях в фармацевтическую композицию предпочтительно включать изотонические средства, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннитол, сорбитол, или хлорид натрия. Фармацевтически приемлемые вещества, такие как смачивающие вещества или незначительные количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие вещества, консерванты или буферы, увеличивающие срок хранения или эффективность мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, могут также выступать в качестве носителя или могут образовывать составную часть носителя. Подходящие фармацевтически приемлемые носители являются предпочтительно нетоксичными по отношению к реципиенту в применяемых дозах и концентрациях.

Фармацевтическая композиция может содержать вещество (вещества) для приготовления лекарственной формы для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, степени растворения или высвобождения, всасывания или проникновения композиции. Подходящие вещества для приготовления лекарственной формы включают, но не ограничены ими, аминокислоты (такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин), антимикробные средства, антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, сульфит натрия или гидрогенсульфит натрия), буферы (такие как боратный, бикарбонатный, Tris-HCl, цитратный, фосфатный буферы или другие органические кислоты), наполнители (такие как маннитол или глицин), хелатирующие вещества (такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA)), комплексообразующие вещества (такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин), наполнители, моносахариды, дисахариды и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины), белки (такие как свободный сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины), окрашивающие, вкусовые вещества и разбавители, эмульгирующие средства, гидрофильные полимеры (такие как поливинилпирролидон), полипептиды с низкой молекулярной массой, солеобразующие противоионы (такие как натрий), консерванты (такие как бензалкония хлорид, бензойная кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенэтиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или перекись водорода), растворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль), сахароспирты (такие как маннитол или сорбитол), суспендирующие вещества, поверхностно-активные вещества или смачивающие вещества (такие как Pluronic; ПЭГ; сложные эфиры сорбитана; полисорбаты, такие как Полисорбат 20 или Полисорбат 80; Triton; трометамин; лецитин; холестерол или тилоксапол), вещества, увеличивающие стабильность (такие как сахароза или сорбитол), вещества, увеличивающие тоничность (такие как галогениды щелочных металлов - предпочтительно хлорид натрия или калия, - или маннитол, сорбитол), носители для доставки, разбавители, вспомогательные вещества и/или фармацевтические вспомогательные средства (см., например, руководство REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19th edition, (1995); Berge et al., J. Pharm. Sci., 6661), 1-19 (1977). Дополнительные соответствующие принципы, способы и вещества описаны, например, в руководствах Lieberman et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS-DISPERSE SYSTEMS (2nd ed., vol. 3, 1998); Ansel et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS & DRUG DELIVERY SYSTEMS (7th ed. 2000); Martindale, THE EXTRA PHARMACOPEIA (31st edition), Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES (16th-20<sup>th</sup> and subsequent editions); The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Goodman and Gilman, Eds. (9th ed.--1996); Wilson and Gisvolds' TEXTBOOK OF ORGANIC MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, Delgado and Remers, Eds. (10th ed., 1998). Принципы приготовления в состав фармацевтически приемлемых композиций также описаны, например, в руководствах Aulton, PHARMACEUTICS: THE SCIENCE OF DOSAGE FORM DESIGN, Churchill Livingstone (New York) (1988), EXTEMPORANEOUS ORAL LIQUID DOSAGE PREPARATIONS, CSHP (1998)).

Оптимальная фармацевтическая композиция будет определена специалистом в данной области техники в зависимости от, например, предполагаемого пути введения, формата доставки и желаемой дозы (см., например, руководство Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES, выше). Такие композиции могут оказывать влияние на физиологическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo*,

скорость клиренса *in vivo* полипептида GDF15, конструкции, содержащей полипептид GDF15 или мутантную форму полипептида GDF15.

Первичный наполнитель или носитель в фармацевтической композиции может иметь водную либо неводную природу. Например, подходящий наполнитель или носитель для инъекции может представлять собой воду, физиологический солевой раствор или искусственную спинномозговую жидкость, в которые можно добавлять другие вещества, общепринято используемые в композициях для парентерального введения. Нейтральный забуференный солевой раствор или солевой раствор, смешанный со свободным сывороточным альбумином, представляют собой дополнительные примеры наполнителей. Другие примеры фармацевтических композиций включают буфер Tris приблизительно pH 7,0-8,5 или ацетатный буфер приблизительно pH 4,0-5,5, которые могут дополнительно содержать сорбитол или его подходящий аналог. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиции, содержащие полипептид GDF15, конструкцию, содержащую полипептид GDF15 или мутантную форму полипептида GDF15, могут быть получены в форме для хранения посредством смешивания избранной композиции желаемой степени чистоты с необязательными средствами для приготовления лекарственной формы (Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES, выше) в форме лиофилизованной таблетки или водного раствора. Более того, продукт, содержащий мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, можно приготовить в состав в форме лиофилизата с применением соответствующих вспомогательных веществ, таких как сахароза.

Фармацевтические композиции на основе полипептида могут быть выбраны для парентеральной доставки. В качестве альтернативы, композиции могут быть выбраны для ингаляции или для доставки через желудочно-кишечный тракт, например, для пероральной доставки. Приготовление такой фармацевтически приемлемой композиции соответствует компетенции специалиста в данной области техники.

Компоненты лекарственной формы присутствуют в концентрациях, которые являются приемлемыми для участка введения. Например, буферы применяют для поддержания pH композиции на физиологическом уровне или на уровне незначительно более низкого pH, как правило, в диапазоне pH от приблизительно 5 до приблизительно 8.

Если предполагается парентеральное введение, терапевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению могут находиться в форме апиrogenного, приемлемого для парентерального введения водного раствора, содержащего желаемый полипептид GDF15, конструкцию, содержащую полипептид GDF15 или мутантную форму полипептида GDF15, в фармацевтически приемлемом наполнителе. В особенности подходящий наполнитель для парентеральной инъекции представляет собой стерильную дистиллированную воду, в которой полипептид GDF15, конструкция, содержащая мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, приготовлены в состав в виде стерильного изотоничного раствора, надлежащим образом консервированного. Получение другого препарата может включать приготовление желаемой молекулы в состав со средством, таким как инъекционные микросферы, разлагаемые биологическим способом частицы, полимерные соединения (такие как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), бусины или липосомы, обеспечивающие контролируемое или замедленное высвобождение продукта, который затем доставить посредством инъекции с замедленным всасыванием. Также можно применять гиалуроновую кислоту, которая может способствовать большей длительности циркуляции. Другие подходящие способы введения желаемой молекулы включают применение имплантируемых устройств для доставки лекарственных препаратов.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения фармацевтическую композицию можно приготовить в состав для ингаляции. Например, мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, можно приготовить в состав в виде сухого порошка для ингаляции. Растворы для ингаляции, содержащие мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, можно также приготовить в состав с распыляющим веществом для доставки в форме аэрозоля. Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения растворы можно распылять. Легочное введение также описано в международной публикации № WO 94/20069, в которой описана легочная доставка белков, модифицированных химическим способом.

Также предполагают, что определенные составы можно вводить пероральным путем. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения мономер или мультимер, который содержит полипептид, содержащий область GDF15, который вводят таким способом, можно приготовить в состав с добавлением таких носителей, которые обычно применяют при составлении твердых лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы, либо без добавления данных носителей. Например, можно разработать капсулу для высвобождения активной части состава в определенном участке желудочно-кишечного тракта, когда биологическая доступность является максимальной и пресистемная деградация является минимальной. Можно добавлять дополнительные средства для облегчения всасывания мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15. Также можно применять разбавители, ароматизирующие вещества, воски с низкой температурой плавления, растительные масла, смазывающие вещества, суспендирующие вещества, вещества для улучшения распадаемости таблеток и связывающие вещества.

Другая фармацевтическая композиция может содержать эффективное количество мономера или

мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, в смеси с нетоксичными вспомогательными веществами, подходящими для производства таблеток. Посредством растворения таблеток в стерильной воде или в другом подходящем наполнителе можно получить растворы в форме одной дозы. Подходящие вспомогательные вещества включают, но не ограничены ими, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат или бикарбонат натрия, лактоза или фосфат кальция; или связывающие вещества, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; или смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк.

Дополнительные фармацевтические композиции, содержащие мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, будут очевидными специалисту в данной области техники, в том числе составы с замедленной или контролируемой доставкой, содержащие мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15. Методики приготовления множества других составов с замедленной или контролируемой доставкой, таких как применение носителей на основе липосом, разлагаемых биологическим способом микрочастиц или пористых бусин и инъекций с замедленным высвобождением, также известны специалисту в данной области техники (см. например, международную публикацию № WO 93/15722, в которой описаны пористые полимерные микрочастицы с контролируемым высвобождением для доставки фармацевтических композиций, а также публикации Wischke & Schwendeman, 2008, *Int. J. Pharm.* 364: 298-327 и Freiberg & Zhu, 2004, *Int. J. Pharm.* 282: 1-18, в которых обсуждается получение и применение микросфер/микрочастиц). Как описано в настоящем изобретении, гидрогель представляет собой пример состава с замедленной или контролируемой доставкой.

Дополнительные примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые полимерные матрицы в форме формованных изделий, например, пленок, или микрокапсулы. Матрицы для замедленного высвобождения могут содержать полиэфиры, гидрогели, полилактиды (патент США № 3,773,919 и европейский патент №0 058 481), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman et al., 1983, *Biopolymers* 22: 547-56), поли(2-гидроксиэтил-метакрилат) (Langer et al., 1981, *J. Biomed. Mater. Res.* 15: 167-277 и Langer, 1982, *Chem. Tech.* 12: 98-105), этиленвинилацетат (Langer et al., выше) или поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту (европейский патент № 0 133 988). Композиции с замедленным высвобождением могут также содержать липосомы, которые могут быть получены любым из способов, известных в данной области техники. См. например, публикации Epstein et al., 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82: 3688-92; и европейские патенты №№ 0 036 676, 0 088 046 и 0 143 949.

Фармацевтическая композиция, содержащая мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, которую используют для введения *in vivo*, как правило, должна быть стерильной. Стерильность можно обеспечить посредством фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны. Если композиция является лиофилизованной, стерилизацию с применением данного способа можно провести до или после лиофилизации и восстановления. Композицию для парентерального введения можно хранить в лиофилизованной форме или в растворе. Кроме того, парентеральные композиции, как правило, помещают в контейнер, имеющий стерильное входное отверстие, например, пакет для внутривенного раствора или флакон, имеющий пробку, поддающуюся прокалыванию с помощью иглы для подкожных инъекций.

После приготовления фармацевтической композиции в состав ее можно хранить в стерильных флаконах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества или в виде дегидрированного или лиофилизованного порошка. Такие составы можно хранить в форме, готовой к применению, или в форме (например, лиофилизованной), требующей восстановления перед введением.

Согласно конкретному варианту реализации настоящее изобретение направлено на наборы для получения единицы для введения однократной дозы. Наборы могут содержать каждый первый контейнер, содержащий высушенный белок, и второй контейнер, содержащий водный состав. Также в объем настоящего изобретения включены наборы, содержащие однокамерные или многокамерные преднаполненные шприцы (например, шприцы с жидкостью либо шприцы с лиофилизатом).

Эффективное количество фармацевтической композиции, которая содержит мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, предназначенной для терапевтического применения, зависит, например, от терапевтического контекста и целей. Специалист в данной области техники понимает, что соответствующие уровни доз для лечения будут, таким образом, отчасти варьировать в зависимости от доставляемой молекулы, показания, по которому применяют мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, пути введения и размера (массы тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего здоровья) пациента. Соответственно, врач может титровать дозу и модифицировать путь введения для достижения оптимального терапевтического эффекта. Типичная доза может варьировать от приблизительно 0,1 мкг/кг до приблизительно 100 мкг/кг или более, в зависимости от факторов, упомянутых выше. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения доза может находиться в диапазоне от 0,1 мкг/кг до приблизительно 100 мкг/кг; или от 1 мкг/кг до приблизительно 100 мкг/кг; или составлять 5 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 35 мкг/кг, 40 мкг/кг, 45 мкг/кг, 50 мкг/кг, 55 мкг/кг, 60 мкг/кг, 65 мкг/кг, 70 мкг/кг, 75 мкг/кг, 100 мкг/кг, 200 мкг/кг или до приблизительно 10 мг/кг.

Частота введения дозы зависит от параметров фармакокинетики мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, в применяемом составе. Как правило, врач вводит композицию до тех пор, пока не будет достигнута доза, которая обеспечивает желаемый эффект. Вследствие этого композицию можно вводить в виде единичной дозы, в виде двух или более доз (которые могут содержать одинаковое количество желаемой молекулы или могут не содержать одинакового количества желаемой молекулы) в течение времени или в виде непрерывной инфузии посредством имплантируемого устройства или катетера. Последующую корректировку соответствующей дозы общепринятым способом может осуществить средний специалист в данной области техники, и такая корректировка соответствует задачам, регулярно выполняемым средним специалистом в данной области техники. Соответствующие дозы могут быть установлены с применением соответствующих данных доз-ответ.

Пути введения фармацевтической композиции находятся в соответствии с известными способами и включают, например, пероральный путь; введение посредством инъекции, внутривенный, интраперитонеальный, интрацеребральный (интрапаренхиматозный), интрацеребровентрикулярный, внутримышечный, внутриглазной, внутриартериальный, интрапортальный или внутриочаговый пути; введение с применением систем с замедленным высвобождением (которые можно также инъецировать); или введение с применением имплантируемых устройств. При необходимости композиции можно вводить посредством болюсной инъекции или непрерывно посредством инфузии, либо с применением имплантируемого устройства.

В качестве альтернативы или дополнительно, композицию можно вводить местно посредством имплантации мембраны, губки или другого соответствующего материала, в который была абсорбирована или инкапсулирована желаемая молекула. В случае применения имплантируемого устройства такое устройство можно имплантировать в любую подходящую ткань или орган, и доставка желаемой молекулы может осуществляться посредством диффузии, болюсного введения с высвобождением в течение времени или непрерывного введения.

Для доставки лекарственного препарата, например, мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, с predetermined скоростью, вследствие чего концентрация лекарственного препарата может поддерживаться на желаемом терапевтически эффективном уровне в течение длительного периода, можно применять множество различных подходов. В одном примере можно применять гидрогель, содержащий полимер, такой как желатин (например, желатин быка, желатин человека или желатин из другого источника) или существующий в природе или полученный синтетическим способом полимер. В гидрогеле можно применять любое процентное содержание полимера (например, желатина), например, 5, 10, 15 или 20%. Выбор соответствующей концентрации может зависеть от множества факторов, таких как желаемый терапевтический профиль и профиль фармакокинетики терапевтической молекулы.

Примеры полимеров, которые могут содержаться в гидрогеле, включают полиэтиленгликоль ("ПЭГ"), полиэтиленоксид, полиэтиленоксид-со-полипропиленоксид, блок-сополимеры или случайные сополимеры со-полиэтиленоксида, поливинилалкоголь, поли(винилпирролидинон), поли(аминокислоты), декстран, гепарин, полисахариды, полиэферы и подобные полимеры.

Другим фактором, который следует учитывать при получении составов на основе гидрогеля, является степень перекрестного сшивания гидрогеля и средства, образующего поперечные сшивки. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения перекрестного сшивания можно достичь посредством реакции метакрирования, в которой используют метакриловый ангидрид. В некоторых случаях высокая степень образования перекрестных сшивок может быть желательной, тогда как в других предпочтительной является меньшая степень образования перекрестных сшивок. В некоторых случаях большая степень перекрестного сшивания обеспечивает более длительное замедленное высвобождение. Большая степень перекрестного сшивания может обеспечивать получение более жесткого гидрогеля и более длительный период, в течение которого осуществляется доставка лекарственного препарата.

Для получения гидрогеля с желаемыми свойствами можно применять любое соотношение полимера к средству, образующему поперечные сшивки (например, метакриловому ангидриду). Например, соотношение полимера к средству, образующему поперечные сшивки, может составлять, например, 8:1, 16:1, 24:1 или 32:1. Например, когда полимер гидрогеля представляет собой желатин, а средство, образующее поперечные сшивки, представляет собой метакрилат, для метакрилового ангидрида:желатина можно применять соотношения 8:1, 16:1, 24:1 или 32:1.

V. Терапевтические применения полипептида GDF15, конструкции, содержащей полипептид GDF15 или мутантную форму полипептида GDF15.

Мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, можно применять для лечения, диагностики или облегчения метаболического состояния или нарушения. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения метаболическое нарушение, которое подвергают лечению, представляет собой диабет, например, диабет 2 типа. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения метаболическое состояние или нарушение представляет собой ожирение. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения метаболическое состояние или нарушение

представляет собой дислипидемию, увеличение уровней глюкозы, увеличение уровней инсулина или диабетическую нефропатию. Например, метаболическое состояние или нарушение, которое можно лечить или облегчать с применением мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, включает состояние, при котором субъект-человек имеет уровень глюкозы в крови натощак 125 мг/дл или более, например, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200 или более 200 мг/дл. Уровни глюкозы в крови можно определить в состоянии после приема пищи или натощак либо случайным образом. Метаболическое состояние или нарушение может также включать состояние, при котором субъект подвержен увеличенному риску развития метаболического состояния. В случае субъекта-человека такие состояния включают уровень глюкозы в крови натощак 100 мг/дл. Состояния, которые можно лечить с применением фармацевтической композиции, содержащей мутантный полипептид GDF15, можно также найти в публикации American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes Care-2011, American Diabetes Association, Diabetes Care Vol. 34, No. Supplement 1, S11-S61, 2010.

При практическом применении метаболическое нарушение или состояние, такое как диабет 2 типа, увеличение уровней глюкозы, увеличение уровней инсулина, дислипидемия, ожирение или диабетическая нефропатия, можно лечить посредством введения пациенту, который нуждается в таком лечении, терапевтически эффективной дозы полипептида GDF15, конструкции, содержащей мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15. Введение можно осуществлять, как описано в настоящем изобретении, например, посредством внутривенной (ВВ) инъекции, интраперитонеальной (ИП) инъекции, подкожной инъекции, внутримышечной инъекции или пероральным путем в форме таблетки или жидкого состава. В некоторых случаях терапевтически эффективную или предпочтительную дозу мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, может определить врач. Терапевтически эффективная доза мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, зависит, среди прочего, от графика введения, разовой дозы вводимого средства, от того, вводят ли мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, в комбинации с другими терапевтическими средствами, иммунного статуса и здоровья реципиента. Термин "терапевтически эффективная доза" в настоящем изобретении означает количество мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе ткани, животном или человеке, причем указанный ответ определяет исследователь, врач лечебного дела или другой врач, и указанный ответ включает смягчение или облегчение симптомов заболевания или нарушения, которое подвергают лечению. Т.е. данный термин означает количество мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, которое поддерживает наблюдаемый уровень одного или нескольких желаемых биологических или медицинских ответов, например, уменьшения уровней глюкозы, инсулина, триглицерида или холестерина в крови; уменьшения массы тела; или улучшения толерантности к глюкозе, расхода энергии или чувствительности к инсулину.

Следует отметить, что терапевтически эффективная доза мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, может также варьировать в зависимости от желаемого результата. Таким образом, например, в случаях, при которых показано уменьшение уровня глюкозы в крови, доза мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, будет соответствующим образом выше дозы, при которой желателен относительно уменьшение уровня глюкозы в крови. И наоборот, в случаях при которых показан больший уровень глюкозы в крови, доза мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, будет соответствующим образом меньше дозы, при которой желателен относительно больший уровень глюкозы в крови.

Согласно различным вариантам реализации настоящего изобретения субъект представляет собой человека, уровень глюкозы в крови у которого составляет 100 мг/дл или больше и который может получать лечение мономером или мультимером, содержащим полипептид, который содержит область GDF15.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения способ согласно настоящему изобретению включает первый измеряемый исходный уровень одного или нескольких значимых с точки зрения метаболизма соединений, таких как глюкоза, инсулин, холестерол, липид, у субъекта. Затем фармацевтическую композицию, содержащую мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, вводят субъекту. После желаемого периода времени снова определяют уровень одного или нескольких значимых с точки зрения метаболизма соединений (например, глюкозы, инсулина, холестерина, липида в крови) у субъекта. Затем два уровня можно сравнить для определения относительного изменения значимых с точки зрения метаболизма соединений у субъекта. В зависимости от результата данного сравнения можно вводить другую дозу фармацевтической композиции, содержащей мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, для достижения желаемого уровня одного или нескольких значимых с точки зрения метаболизма соединений.

Следует отметить, что фармацевтическую композицию, содержащую мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, можно вводить совместно с другим соединением. Природа и свойства соединения, которое совместно вводят с мономером или мультимером, содер-

жащим полипептид, который содержит область GDF15, зависят от природы состояния, которое подвергают лечению или которое необходимо облегчить. Неограничивающий перечень примеров соединений, которые можно вводить в комбинации с фармацевтической композицией, содержащей мономер или мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, включают розиглитазон, пиоглитазон, репаглинид, натеглитинид, метформин, экзенатид, стиаглиптин, прамлинтид, глипизид, глиме-приридеакарбозу и миглитол.

#### VI. Наборы.

Также предложены наборы для реализации раскрытых способов на практике. Такие наборы могут содержать фармацевтическую композицию, такую как композиции, описанные в настоящем изобретении, в том числе нуклеиновые кислоты, кодирующие пептиды или белки, предложенные в настоящем изобретении, векторы и клетки, содержащие такие нуклеиновые кислоты, и фармацевтические композиции, которые содержат такие соединения, содержащие нуклеиновую кислоту, которые могут быть предложены в стерильном контейнере. Необязательно в наборы могут также включаться или быть доступными пациенту или организации, оказывающей медицинские услуги, инструкции относительно того, как применять предложенную фармацевтическую композицию для лечения метаболического нарушения.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения набор включает (а) фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество мономера или мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15; и (б) один или несколько контейнеров для фармацевтической композиции. Такой набор может также включать инструкции по его применению; инструкции могут быть приспособлены к конкретному метаболическому нарушению, которое подвергают лечению. Инструкции могут описывать процесс применения и природу материалов, предоставленных в наборе. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения наборы включают инструкции для пациента по проведению введения для лечения метаболического нарушения, такого как увеличение уровней глюкозы, увеличение уровней инсулина, ожирение, диабет 2 типа, дислипидемия или диабетическая нефропатия.

Инструкции могут быть напечатаны на носителе, таком как бумага или пластик и т.д., и могут быть представлены в наборах в виде листка-вкладыша, на этикетке контейнера набора или его компонентов (например, присоединены к упаковке) и т.д. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения инструкции предложены в виде файла с данными для электронного хранения, представленного на подходящем машиночитаемом носителе информации, например, диске CD-ROM, дискете и т.д. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения фактические инструкции в наборе отсутствуют, однако предложены способы получения инструкций из удаленного источника, например, через интернет. Пример такого варианта реализации представляет собой набор, который включает веб-адрес, по которому можно увидеть инструкции и/или с которого можно выгрузить инструкции.

Часто желательно, чтобы некоторые или все компоненты набора были упакованы в соответствующую упаковку для поддержания стерильности. Компоненты набора можно упаковать в элемент, содержащий набор, для получения отдельной простой в применении единицы, причем указанный элемент, содержащий набор, например, коробка или аналогичная структура, может представлять собой герметичный контейнер, например, для дополнительного сохранения стерильности некоторых или всех компонентов набора, либо может представлять собой негерметичный контейнер.

#### Примеры

Следующие примеры, в том числе проведенные эксперименты и полученные результаты, предложены исключительно с иллюстративной целью, и их не следует истолковывать как ограничивающие настоящее изобретение.

##### Пример 1.

Получение молекулы Fc-GDF15.

Слияния GDF15 с последовательностями "knob/holeFc", "HemiFc", "charged pair" (delHinge) Fc и "charged pair" (delHinge) "cysteine clamp" Fc стабильно экспрессировали в бессывороточной, адаптированной к росту в суспензии клеточной линии CHO-K1. Молекулы GDF15-Fc клонировали в стабильный вектор экспрессии, содержащий ген резистентности к пуromицину, тогда как Fc-цепи клонировали в вектор экспрессии, содержащий ген резистентности к гигромицину (Selexis, Inc.). Плазмиды трансфицировали в соотношении 1:1 с применением липофектамина LTX, и селекцию клеток проводили через 2 дня после трансфекции в запатентованной среде роста, содержащей 10 мкг/мл пуromицина и 600 мкг/мл гигромицина. Среду меняли 2 раза в неделю при проведении селекции. Когда жизнеспособность клеток достигала приблизительно 90%, культуру масштабировали до масштаба серийной продукции с подпиткой. Клетки высевали в концентрации 1e6/мл в запатентованной продуктивной среде и подпитку проводили в дни 3, 6 и 8. Кондиционную среду (КС), образуемую клетками, собирали в день 10 и фильтровали. Конечные показатели жизнеспособности, как правило, составляли приблизительно 90%.

Fc-GDF15 из отфильтрованной кондиционной среды выделяли с применением двухэтапной хроматографической процедуры. Приблизительно 5 л КС наносили непосредственно на колонку GE MabSelect SuRe, которую предварительно уравнивали фосфатно-буферным раствором (ФБР) Дульбекко. Связанный белок подвергали трем этапам промывки: первый - 3-мя объемами колонки (ОК) ФБР; сле-

дующий - 1-им ОК 20 mM Tris, 100 mM хлорида натрия, pH 7,4; и, наконец, 3-мя ОК 500 mM L-аргинина, pH 7,5. В результате данных этапов промывки были удалены не связавшиеся или слабо связавшиеся компоненты среды и примеси клеток-хозяев. Затем колонку повторно уравнивали 5-тью ОК 20 mM Tris, 100 mM хлорида натрия при pH 7,4, в результате чего УФ-поглощение возвращалось к базовой линии. Целевой белок элюировали 100 mM уксусной кислотой при pH 3,6 и собирали в общей массе. Общую массу белка быстро титровали в диапазоне pH от 5,0 до 5,5 1 M Tris-HCl, pH 9,2.

Затем общую массу белка с откорректированным значением pH наносили на колонку GE SP Sepharose HP, которую предварительно уравнивали 20 mM MES при pH 6,0. После этого связавшийся белок промывали 5-тью ОК буфера для уравнивания, после чего элюировали 20-тью ОК с линейным градиентом 0-50% 0-400 mM хлорида натрия в 20 mM MES при pH 6,0. Фракции собирали во время элюирования и анализировали методом аналитической эксклюзионной хроматографии (Superdex 200) для определения соответствующих фракций для сбора гомогенного продукта. Хроматография SP HP удаляет родственные примеси продукта, такие как свободный Fc, агрегированные формы и мультимеры Fc-GDF15.

Затем посредством диализа проводили смену буфера общей массы SP HP на 10 mM ацетат натрия, 5% пролин, pH 5,2. Продукт концентрировали до концентрации приблизительно 15 мг/мл с применением устройства для центрифугирования Sartorius Vivaspin 20 с отсечением по молекулярной массе десять килодальтон. После этого проводили стерилизующую фильтрацию продукта, и полученный в результате раствор, содержащий молекулы очищенного Fc-GDF15, хранили при температуре 5°C. Подлинность и чистоту конечных продуктов оценивали с применением масс-спектрального анализа, электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия и эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Способ очистки, описанный выше, применяли для очистки гибридных белков DhMonoFc-GDF15. Однако было обнаружено, что введение в DhMonoFc-GDF15 мутации H6D вызывало образование растворимых агрегатов при элюировании SP. Вследствие этого очистка DhMonoFc-GFF15(H6D) включала дополнительный этап эксклюзионной хроматографии (Superdex 200 с применением 20 mM фосфата, 250 mM NaCl, pH 6,8), после которого следовало нанесение на Q-sepharose HP и элюирование градиентом от 0 до 0,6 M NaCl в 20 mM tris, pH 8,5.

#### Пример 2.

Получение молекул GDF15-HSA и DhMonoFc.

Слияние GDF15 с последовательностями HSA и DhMonoFc стабильно экспрессировали в клетках CHO-S (Invitrogen). Для каждой из конструкций, образующих гомодимеры, кодирующую последовательность клонировали в стабильный вектор экспрессии, содержащий ген устойчивости к пурамицину (Selexis, Inc.). В случае гетеродимера HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:GDF15 последовательность слияния HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 клонировали в вектор экспрессии, содержащий ген устойчивости к пурамицину, и последовательность GDF15 клонировали в вектор экспрессии, содержащий ген устойчивости к гигромицину. Родительские клетки CHO-S поддерживали в среде CD-CHO (Invitrogen) с добавлением 8 mM L-глутамина и трансфицировали 4 мкг ДНК плазмиды с применением набора для трансфекции Lipofectamine LTX (Invitrogen) согласно инструкциям производителя. В случае гетеродимера HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:GDF15 две плазмиды смешивали перед трансфекцией в соотношении 1:1. Стабильные линии клеток подвергали селекции с применением 10 мкг/мл пурамицина (гомодимеры) или 10 мкг/мл пурамицина и 400 мкг/мл гигромицина (гетеродимер). После восстановления, которое определяли по показателю жизнеспособности >90% с применением счетчика Vi-Cell (Beckman Coulter), стабильные линии клеток CHO-S размножали и высевали для периодической продукции во встряхиваемых колбах либо для продукции с подпиткой в биореакторах WAVE (GE Healthcare). Для обоих процессов клетки высевали в концентрации 1e6 жизнеспособных клеток/мл в продуктивной среде. Продукты периодического процесса собирали посредством центрифугирования в день 6, тогда как продукты процесса с подпиткой подпитывали в дни 3, 6 и 8. КС, образованную клетками, собирали посредством центрифугирования в день 10 и фильтровали.

Гибридные белки HSA-GDF15 очищали от отфильтрованной кондиционной среды с применением двух этапов хроматографии. Отфильтрованную кондиционную среду, содержащую гибридный белок HSA-GDF15, наносили на колонку Cibracon Blue Sepharose HP, уравниваемую 20 mM фосфатом, 150 mM NaCl, pH 7,4. Затем колонку промывали буфером для уравнивания до получения базового уровня УФ-поглощения. Продукт и загрязняющие вещества элюировали буфером, содержащим 20 mM фосфат, 2 M NaCl, а затем элюаты собирали и анализировали методом ПААГ-ДНС (электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия) с окрашиванием кумасси для определения того, какие фракции элюата содержат полипептид, мигрирующий с предполагаемой молекулярной массой гибридного белка HSA-GDF15. После этапа с применением Blue Sepharose объединенные фракции, содержащие продукт, диализовали против 10 mM Tris, pH 8,0. Этап диализа позволял гибриднему белку HSA-GDF15 связаться при нанесении на анион-обменную хроматографическую смолу. Итоговым этапом хроматографии являлась хроматография на Q-Sepharose HP с применением линейного градиента (от 0 до 0,6 M NaCl в 10 mM Tris, pH 8,0) для элюирования связавшегося гибридного белка. Элюат собирали с Q-Sepharose HP в виде фракций, а затем анализировали методом ПААГ-ДНС и аналитической эксклюзион-

ной хроматографии для определения соответствующих фракций для объединения. Анализ методами ЖХМС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия) и ПЛАГ-ДСН проводили для подтверждения подлинности каждого белка. Затем посредством диализа проводили смену буфера в полученной общей массе на 10 мМ ацетат натрия, 9% сахарозу, pH 4,5, продукт подвергали стерилизующей фильтрации, после чего хранили при температуре 5°C или замораживали.

Гибридные белки DhMonoFc-GDF15 очищали, как описано в примере 2 выше для других гибридных белков Fc-GDF15.

Пример 3.

Подавление потребления пищи у прожорливых мышей ob/ob с применением полипептидов Fc, гибридных с GDF15, и полипептидов HSA, гибридных с GDF15.

GDF15 уменьшает потребление пищи у прожорливых мышей ob/ob; анализ потребления пищи применяли для оценки эффективности различных форм аналогов GDF15. Поскольку период полужизни полипептида GDF15 человека у мыши, согласно наблюдениям, составляет приблизительно 3 часа, для увеличения периода полужизни белка применяли стратегию слияния с Fc. Были получены различные мультимеры, содержащие полипептид, который содержит область GDF15, и активность данных мультимеров *in vivo* анализировали посредством введения мультимера прожорливым мышам ob/ob, дефицитным по лептину, и измерения способности конкретного мультимера, содержащего полипептид, который содержит область GDF15, подавлять потребление пищи у данных животных. Исследуемый мультимер, содержащий полипептид, который содержит область GDF15, вводили мышам ob/ob возрастом 7-8 недель (Jackson Laboratory) посредством подкожной инъекции в день 0 в 16-17 часов. После инъекции животных переносили в клетки, количество пищи в которых было предварительно измерено, и потребление пищи измеряли на следующий день в 9-10 часов.

Результаты иллюстративных экспериментов представлены на фигурах 6-53. Данные эксперименты свидетельствуют, что описанные мультимеры, содержащие области GDF15, демонстрируют уменьшение потребления пищи мышами ob/ob с большей активностью, чем нативный зрелый гомодимер чGDF15.

Пример 4.

Хроническая эффективность конструкций GDF15 у мышей DIO.

Определенные мультимеры, содержащие области GDF15, вводили хронически и подкожно мышам DIO один раз в неделю. Конструкции продемонстрировали эффективность улучшения различных параметров метаболизма, в том числе массы тела, уровней глюкозы в крови и толерантности к глюкозе, уровней инсулина в сыворотке, уровней холестерина в сыворотке, уровней триглицерида в сыворотке и пероральной толерантности к липидам.

Пример 5.

Активность конструкций GDF15 *in vivo*.

Самцов C57Bl/6 кормили рационом с высоким 60%-ным содержанием жиров в течение 15 недель и разделяли на различные группы лечения, причем до начала лечения животные каждой группы имели одинаковую массу тела и уровни глюкозы, инсулина, триглицерида и холестерина. Животным подкожно вводили белки или наполнитель (буфер) еженедельно в течение 5 недель. Использовали три различных уровня доз белков: 10, 1, 0,1 нмоль/кг, что эквивалентно 1,25, 0,125, 0,0125 мг/кг. Исследования проводили в течение 5 недель, последнюю дозу вводили в день 28.

Массу тела измеряли еженедельно в течение 5 недель лечения и вымывания лекарственного препарата. Один пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) проводили через 2 недели после первой инъекции белка на животных, которые находились натошак в течение 4 часов. Другой пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) проводили через 5 недель после первой инъекции белка на животных, которые находились натошак в течение 16 часов. При проведении ПТТГ животным пероральным путем вводили раствор глюкозы 2 г/кг, и уровни глюкозы измеряли во временных точках 0, 15, 30, 60, 120 мин. с применением глюкометра AlphaTRAK (Abbott). Рассчитывали площадь под кривой (area under curve, AUC) уровней глюкозы во время ПТТГ для сравнения толерантности к глюкозе различных групп лечения. Образцы сыворотки отбирали через 3 недели после первой инъекции белка и применяли для измерения уровней инсулина, триглицерида и холестерина, а также уровней исследуемых соединений. Уровни инсулина измеряли с применением набора для иммуноанализа (Alpco). Уровни триглицерида и холестерина измеряли с применением ферментативных анализов (Wako).

Результаты представлены на фиг. 54-59 (звездочки показывают статистическую значимость). Данные эксперименты продемонстрировали, что описанные мультимеры, содержащие области GDF15, уменьшают AUC уровней глюкозы во время ПТТГ (фиг. 55 и 59), уменьшают массу тела (фиг. 54) уменьшают уровни инсулина (фиг. 56), уменьшают уровни холестерина (фиг. 58) и уменьшают уровни триглицеридов (фиг. 57).

Пример 6.

Температурная стабильность конструкций GDF15.

Температурную стабильность избранных конструкций GDF15 оценивали методом дифференциальной сканирующей калориметрии на системе MicroCal Capillary VP-DSC, в которой разницу температур между эталонной ячейкой и ячейкой с образцом непрерывно измеряют и калибруют к единицам мощно-

сти. Канал данных называют в настоящем изобретении "сигнал РМ" или "разница мощности" (РМ) между эталонной ячейкой и ячейкой с образцом. Разворачивание молекулы белка выглядит на термограмме ДСК как эндотермический переход и может быть охарактеризовано с помощью средних точек температурного перехода ( $T_m$ ). Образцы нагревали в диапазоне от 10°C до 100°C со скоростью нагревания 60°C/час. Время предварительного сканирования составляло 15 минут, период фильтрации составлял 10 секунд. Концентрации, которые применяли в экспериментах методом ДСК, составляли приблизительно 1,0 мг/мл. Анализ данных для коррекции базовой линии и определения значений  $T_m$  проводили с применением программного обеспечения MicroCal Origin 7.

В частности, димер DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) сравнивали с димером Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+); димер DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+) сравнивали с димером Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+); димер DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) сравнивали с димером Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C); и димер DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C) сравнивали с димером Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C). Результаты представлены на фиг. 61. Данные эксперименты свидетельствуют, что домены "Dh3CpmFc" характеризуются большей стабильностью, чем соответствующие домены "DhCpmFc".

Пример 7.

Анализ связывания рецептора Fcγ.

Активность связывания с рецепторами Fcγ избранных конструкций GDF15 анализировали на приборе BIA3000. Каждый рецептор Fcγ захватывали на поверхности CM5, покрытой антителом против His (уровень удерживания захвата ~ 200 ЕО, единиц ответа). Конструкции GDF15 разводили до концентрации 250 нМ в буфере для образца (0,1 мг/мл БСА, 0,005% P20, ФБР). Каждую конструкцию GDF15 инъецировали над поверхностями с рецептором Fcγ и захваченными антителами против His со скоростью 50 мкл/мин. в течение 3 минут. После 5-минутной диссоциации в приборном буфере для анализа (0,005% P20 в ФБР) поверхность каждого рецептора Fcγ регенерировали инъекцией 8 мМ глицина, рН 1,5, 1 М NaCl в течение 30 секунд с последующей инъекцией 10 мМ глицина, рН 1,5 в течение 30 секунд. Полученные в результате сенсограммы анализировали с применением программного обеспечения BIAcore BIAEvaluation (v. 4.1). Ответы связывания в единицах ЕО считывали за 10 секунд до окончания инъекции.

В частности, связывание с FcγRI, FcγRIIA и FcγRIIA определяли для димера DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+), димера DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(S354C); димера Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3); димера Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3)-Dh3CpmFc(+)(S354C); димера Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D); и димера Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C).

Результаты представлены на фиг. 60. Данные эксперименты свидетельствуют, что домены "Dh3CpmFc" по существу устраняют связывание с FcγRI, FcγRIIA и FcγRIIA.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано в отношении различных вариантов реализации, следует понимать, что различные вариации и модификации будут очевидными специалисту в данной области техники. Вследствие этого предполагают, что прилагаемая формула изобретения охватывает все такие эквивалентные вариации, которые относятся к заявленному объему настоящего изобретения. Кроме того, заголовки разделов используются в настоящем изобретении исключительно с организационной целью, и их не следует истолковывать как ограничивающие описываемый предмет изобретения.

Все публикации, ссылки на которые содержатся в настоящем изобретении, явным образом включены посредством ссылки в настоящую заявку для любой цели.

#### Список последовательностей

<110> AMGEN INC.

<120> КОНСТРУКЦИИ НА ОСНОВЕ ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И РОСТА 15 (GDF-15)

<130> A-1850-WO-PCT

<140>

<141>

<150> 61/860,723

<151> 2013-07-31

<160> 305

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 1  
 Arg Gly Arg Arg  
 1

<210> 2  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 2  
 Arg Gly Arg Arg Arg Ala Arg  
 1 5

<210> 3  
 <211> 927  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 3  
 atgcccgggc aagaactcag gacgggtgaat ggctctcaga tgctcctggg gttgctgggtg 60  
 ctctcgtggc tgccgcatgg gggcgccctg tctctggccg aggcgagccg cgcaagtttc 120  
 ccgggaccct cagagttgca ctccgaagac tccagattcc gagagttgcg gaaacgctac 180  
 gaggacctgc taaccaggct gcgggccaac cagagctggg aagattcgaa caccgacctc 240  
 gtcccggccc ctgcagtccg gatactcacg ccagaagtgc ggctgggatc cggcggccac 300  
 ctgcacctgc gtatctctcg ggccgcccct cccgaggggg tccccgaggc ctcccgcctt 360  
 caccgggctc tgttccggct gtccccgacg gcgtcaaggt cgtgggacgt gacacgaccg 420  
 ctgcccgcgtc agctcagcct tgcaagacc caggcgcccg cgctgcacct gcgactgtcg 480  
 ccgccgccgt cgcagtcgga ccaactgctg gcagaatctt cgtccgcacg gccccagctg 540  
 gagttgcact tgcggccgca agccgccagg gggcgccgca gagcgcgtgc gcgcaacggg 600  
 gaccactgtc cgctcggggc cgggcggttg tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtcg 660  
 gaagacctgg gctggggcga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 720  
 atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 780

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgccg ggcacctgct gcgtgcccgc cagctacaat 840  
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 900  
 ttagccaaag actgccactg catatga 927

<210> 4

<211> 308

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

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

Val Leu Leu Val Leu Ser Trp Leu Pro His Gly Gly Ala Leu Ser Leu  
 20 25 30

Ala Glu Ala Ser Arg Ala Ser Phe Pro Gly Pro Ser Glu Leu His Ser  
 35 40 45

Glu Asp Ser Arg Phe Arg Glu Leu Arg Lys Arg Tyr Glu Asp Leu Leu  
 50 55 60

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

Val Pro Ala Pro Ala Val Arg Ile Leu Thr Pro Glu Val Arg Leu Gly  
 85 90 95

Ser Gly Gly His Leu His Leu Arg Ile Ser Arg Ala Ala Leu Pro Glu  
 100 105 110

Gly Leu Pro Glu Ala Ser Arg Leu His Arg Ala Leu Phe Arg Leu Ser  
 115 120 125

Pro Thr Ala Ser Arg Ser Trp Asp Val Thr Arg Pro Leu Arg Arg Gln  
 130 135 140

Leu Ser Leu Ala Arg Pro Gln Ala Pro Ala Leu His Leu Arg Leu Ser  
 145 150 155 160

Pro Pro Pro Ser Gln Ser Asp Gln Leu Leu Ala Glu Ser Ser Ser Ala  
 165 170 175

Arg Pro Gln Leu Glu Leu His Leu Arg Pro Gln Ala Ala Arg Gly Arg  
 180 185 190

Arg Arg Ala Arg Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly  
 195 200 205

Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly  
 210 215 220

Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys  
 225 230 235 240

Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln  
 245 250 255

Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro  
 260 265 270

Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr  
 275 280 285

Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp  
 290 295 300

Cys His Cys Ile  
 305

<210> 5  
 <211> 912  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<400> 5  
 atggccccgc ccgcgctcca ggcccagcct ccaggcggct ctcaactgag gttcctgctg 60  
 ttctctgctgc tgttgctgct gctgctgtca tggccatcgc agggggacgc cctggcaatg 120  
 cctgaacagc gaccctccgg cctgagtc caactcaacg ccgacgagct acggggtcgc 180  
 ttccaggacc tgctgagccg gctgcatgcc aaccagagcc gagaggactc gaactcagaa 240  
 ccaagtcttg acccagctgt ccggatactc agtccagagg tgagattggg gtcccacggc 300  
 cagctgctac tccgcgtcaa ccgggcgtcg ctgagtcagg gtctccccga agcctaccgc 360  
 gtgcaccgag cgctgctcct gctgacgcgg acggcccgcc cctgggacat cactaggccc 420  
 ctgaagcgtg cgctcagcct ccggggaccc cgtgctcccg cattacgcct gcgcctgacg 480  
 ccgcctccgg acctggctat gctgccctct ggcggcacgc agctggaact gcgcttacgg 540  
 gtagccgccc gcagggggcg ccgaagcgcg catgcgcacc caagagactc gtgcccactg 600  
 ggtccggggc gctgctgtca cttggagact gtgcaggcaa ctcttgaaga cttgggctgg 660  
 agcgactggg tgctgtcccc gcgccagctg cagctgagca tgtgcgtggg cgagtgtccc 720  
 cacctgtatc gctccgcgaa cacgcatgcg cagatcaaag cacgcctgca tggcctgcag 780  
 cctgacaagg tgcttgcctc gtgctgtgtc ccctccagct acaccccggt ggttcttatg 840

cacaggacag acagtgggtgt gtcactgcag acttatgatg acctgggtggc cgggggctgc 900

cactgcgctt ga 912

<210> 6

<211> 303

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 6

Met Ala Pro Pro Ala Leu Gln Ala Gln Pro Pro Gly Gly Ser Gln Leu  
1 5 10 15

Arg Phe Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ser Trp Pro  
20 25 30

Ser Gln Gly Asp Ala Leu Ala Met Pro Glu Gln Arg Pro Ser Gly Pro  
35 40 45

Glu Ser Gln Leu Asn Ala Asp Glu Leu Arg Gly Arg Phe Gln Asp Leu  
50 55 60

Leu Ser Arg Leu His Ala Asn Gln Ser Arg Glu Asp Ser Asn Ser Glu  
65 70 75 80

Pro Ser Pro Asp Pro Ala Val Arg Ile Leu Ser Pro Glu Val Arg Leu  
85 90 95

Gly Ser His Gly Gln Leu Leu Leu Arg Val Asn Arg Ala Ser Leu Ser  
100 105 110

Gln Gly Leu Pro Glu Ala Tyr Arg Val His Arg Ala Leu Leu Leu Leu  
115 120 125

Thr Pro Thr Ala Arg Pro Trp Asp Ile Thr Arg Pro Leu Lys Arg Ala  
130 135 140

Leu Ser Leu Arg Gly Pro Arg Ala Pro Ala Leu Arg Leu Arg Leu Thr  
145 150 155 160

Pro Pro Pro Asp Leu Ala Met Leu Pro Ser Gly Gly Thr Gln Leu Glu  
165 170 175

Leu Arg Leu Arg Val Ala Ala Gly Arg Gly Arg Arg Ser Ala His Ala  
180 185 190

His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys His Leu  
195 200 205

046387

Glu Thr Val Gln Ala Thr Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ser Asp Trp Val  
 210 215 220

Leu Ser Pro Arg Gln Leu Gln Leu Ser Met Cys Val Gly Glu Cys Pro  
 225 230 235 240

His Leu Tyr Arg Ser Ala Asn Thr His Ala Gln Ile Lys Ala Arg Leu  
 245 250 255

His Gly Leu Gln Pro Asp Lys Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ser  
 260 265 270

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

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Val Ala Arg Gly Cys His Cys Ala  
 290 295 300

<210> 7

<211> 840

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 7

ctgtctctgg ccgagggcgag ccgcgcaagt ttcccgggac cctcagagtt gcaactccgaa 60  
 gactccagat tccgagagtt gcggaaacgc tacgaggacc tgctaaccag gctgcgggcc 120  
 aaccagagct gggagattc gaacaccgac ctcgccccgg cccctgcagt ccggatactc 180  
 acgccagaag tgcggctggg atccggcggc cacctgcacc tgcgtatctc tcgggcccgc 240  
 cttcccgagg ggctccccga ggctccccgc cttcaccggg ctctgttccg gctgtccccg 300  
 acggcgtcaa ggtcgtggga cgtgacacga ccgctgcggc gtcagctcag ccttgcaaga 360  
 ccccaggcgc ccgcgctgca cctgcgactg tcgcccgcgc cgtcgcagtc ggaccaactg 420  
 ctggcagaat cttcgtccgc acggccccag ctggagttgc acttgcggcc gcaagccgcc 480  
 agggggcgcc gcagagcgcg tgcgcgcaac ggggaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 540  
 tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgctg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 600  
 ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcacggcg cgtgcccag ccagttccgg 660  
 gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 720  
 ccagcgcctt gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 780  
 accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcatatga 840

<210> 8

<211> 279

<212> PRT

046387

<213> Homo sapiens

<400> 8

Leu Ser Leu Ala Glu Ala Ser Arg Ala Ser Phe Pro Gly Pro Ser Glu  
1 5 10 15

Leu His Ser Glu Asp Ser Arg Phe Arg Glu Leu Arg Lys Arg Tyr Glu  
20 25 30

Asp Leu Leu Thr Arg Leu Arg Ala Asn Gln Ser Trp Glu Asp Ser Asn  
35 40 45

Thr Asp Leu Val Pro Ala Pro Ala Val Arg Ile Leu Thr Pro Glu Val  
50 55 60

Arg Leu Gly Ser Gly Gly His Leu His Leu Arg Ile Ser Arg Ala Ala  
65 70 75 80

Leu Pro Glu Gly Leu Pro Glu Ala Ser Arg Leu His Arg Ala Leu Phe  
85 90 95

Arg Leu Ser Pro Thr Ala Ser Arg Ser Trp Asp Val Thr Arg Pro Leu  
100 105 110

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

Arg Leu Ser Pro Pro Pro Ser Gln Ser Asp Gln Leu Leu Ala Glu Ser  
130 135 140

Ser Ser Ala Arg Pro Gln Leu Glu Leu His Leu Arg Pro Gln Ala Ala  
145 150 155 160

Arg Gly Arg Arg Arg Ala Arg Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu  
165 170 175

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

Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val  
195 200 205

Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met  
210 215 220

His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val  
225 230 235 240

046387

Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile  
 245 250 255

Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu  
 260 265 270

Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 275

<210> 9  
 <211> 816  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<400> 9  
 tcgcaggggg acgccctggc aatgcctgaa cagcgcacct ccggccctga gtcccaactc 60  
 aacgccgacg agctacgggg tcgcttccag gacctgctga gccggctgca tgccaaccag 120  
 agccgagagg actcgaactc agaaccaagt cctgaccagg ctgtccggat actcagtcca 180  
 gaggtgagat tgggggccca cggccagctg ctactccgcg tcaaccgggc gtcgctgagt 240  
 caggggtctcc ccgaagccta ccgcgtgcac cgagcgctgc tcctgctgac gccgacggcc 300  
 cgcccctggg acatcactag gcccctgaag cgtgcgctca gcctccgggg accccgtgct 360  
 cccgcattac gcttgcgctt gacgcgcgct ccggacctgg ctatgctgcc ctctggcggg 420  
 acgcagctgg aactgcgctt acgggtagcc gccggcaggg ggcgccgaag cgcgcatgcg 480  
 cacccaagag actcgtgccc actgggtccg gggcgctgct gtcacttggg gactgtgcag 540  
 gcaactcttg aagacttggg ctggagcgcac tgggtgctgt ccccgcgcca gctgcagctg 600  
 agcatgtgcg tgggagagtg tccccacctg tatcgctccg cgaacacgca tgcgcagatc 660  
 aaagcacgcc tgcattggct gcagcctgac aagggtgctg ccccgctgctg tgtcccctcc 720  
 agctacacc cgggtggttct tatgcacagg acagacagtg gtgtgtcact gcagacttat 780  
 gatgacctgg tggcccgggg ctgccactgc gcttga 816

<210> 10  
 <211> 271  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.

<400> 10  
 Ser Gln Gly Asp Ala Leu Ala Met Pro Glu Gln Arg Pro Ser Gly Pro  
 1 5 10 15

Glu Ser Gln Leu Asn Ala Asp Glu Leu Arg Gly Arg Phe Gln Asp Leu  
 20 25 30

Leu Ser Arg Leu His Ala Asn Gln Ser Arg Glu Asp Ser Asn Ser Glu  
 35 40 45

## 046387

Pro Ser Pro Asp Pro Ala Val Arg Ile Leu Ser Pro Glu Val Arg Leu  
50 55 60

Gly Ser His Gly Gln Leu Leu Arg Val Asn Arg Ala Ser Leu Ser  
65 70 75 80

Gln Gly Leu Pro Glu Ala Tyr Arg Val His Arg Ala Leu Leu Leu Leu  
85 90 95

Thr Pro Thr Ala Arg Pro Trp Asp Ile Thr Arg Pro Leu Lys Arg Ala  
100 105 110

Leu Ser Leu Arg Gly Pro Arg Ala Pro Ala Leu Arg Leu Arg Leu Thr  
115 120 125

Pro Pro Pro Asp Leu Ala Met Leu Pro Ser Gly Gly Thr Gln Leu Glu  
130 135 140

Leu Arg Leu Arg Val Ala Ala Gly Arg Gly Arg Arg Ser Ala His Ala  
145 150 155 160

His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys His Leu  
165 170 175

Glu Thr Val Gln Ala Thr Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ser Asp Trp Val  
180 185 190

Leu Ser Pro Arg Gln Leu Gln Leu Ser Met Cys Val Gly Glu Cys Pro  
195 200 205

His Leu Tyr Arg Ser Ala Asn Thr His Ala Gln Ile Lys Ala Arg Leu  
210 215 220

His Gly Leu Gln Pro Asp Lys Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ser  
225 230 235 240

Ser Tyr Thr Pro Val Val Leu Met His Arg Thr Asp Ser Gly Val Ser  
245 250 255

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Val Ala Arg Gly Cys His Cys Ala  
260 265 270

<210> 11

<211> 339

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

046387

<400> 11  
 gcgcgcaacg gggaccactg tccgctcggg cccgggcggtt gctgccgtct gcacacggtc 60  
 cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggccc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa 120  
 gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccgagc cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag 180  
 atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacgggtc cagcgccttg ctgctgccc 240  
 gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccgggggtgc gctccagacc 300  
 tatgatgact tgttagccaa agactgccac tgcatatga 339

<210> 12  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 12  
 Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg  
 1 5 10 15  
 Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp  
 20 25 30  
 Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys  
 35 40 45  
 Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser  
 50 55 60  
 Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro  
 65 70 75 80  
 Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val  
 85 90 95  
 Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 100 105 110

<210> 13  
 <211> 351  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 13  
 atgagcgcgc atgcgcaccc aagagactcg tgcccactgg gtccggggcg ctgctgtcac 60  
 ctggagactg tgcaggcaac tcttgaagac ttgggctgga gcgactgggt gttgtccccg 120

## 046387

cgccagctgc agctgagcat gtgctgtgggc gagtgtcccc acctgtatcg ctccgcgaac 180  
 acgcatgctgc agatcaaagc acgcctgcat ggctgtcagc ctgacaaggt gcctgccccg 240  
 tgctgtgtcc cctccagcta caccctgggtg gttcttatgc acaggacaga cagtgggtgtg 300  
 tcaactgcaga cttatgatga cctgggtggcc cggggctgcc actgcgcttg a 351

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 14

Met Ser Ala His Ala His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly Pro Gly  
 1 5 10 15

Arg Cys Cys His Leu Glu Thr Val Gln Ala Thr Leu Glu Asp Leu Gly  
 20 25 30

Trp Ser Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Gln Leu Gln Leu Ser Met Cys  
 35 40 45

Val Gly Glu Cys Pro His Leu Tyr Arg Ser Ala Asn Thr His Ala Gln  
 50 55 60

Ile Lys Ala Arg Leu His Gly Leu Gln Pro Asp Lys Val Pro Ala Pro  
 65 70 75 80

Cys Cys Val Pro Ser Ser Tyr Thr Pro Val Val Leu Met His Arg Thr  
 85 90 95

Asp Ser Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Val Ala Arg Gly  
 100 105 110

Cys His Cys Ala  
 115

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

&lt;400&gt; 15

## 046387

Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro  
 1 5 10

<210> 16

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 16

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

## 046387

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 17

<211> 217

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 17

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

046387

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 18

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser  
 20

<210> 19

<211> 1047

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 19

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtca gcctgtggtg cctggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacaagacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc 540  
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga 720  
gaccactgtc cgctcggggc cgggcggttc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtctg 780  
gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 840  
atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 900  
ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 960  
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg 1020  
ttagccaaag actgccactg catatga 1047

<210> 20

<211> 348

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 20

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

## 046387

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly  
225 230 235 240

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
245 250 255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
260 265 270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
275 280 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
290 295 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
305 310 315 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
325 330 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
340 345

<210> 21

<211> 654

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 21

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtca gcctgagctg cgcggtcaaa 420  
ggctttctatc ccagcgacat cgcctggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacaagacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcgt cagcaagctc 540  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 654

<210> 22

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 22

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

## 046387

	115							120								125
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
	130					135					140					
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
145					150					155					160	
Tyr	Asp	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
				165					170					175		
Tyr	Ser	Asp	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
			180					185					190			
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
		195					200					205				
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly									
	210					215										

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 1046

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 23

```

cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc      60
tcatgatctc ccggaccctt gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc      120
ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc      180
cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc      240
aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggctct caacaaagcc ctcccagccc      300
ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgaccaccc      360
tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag      420
gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact      480
acgacaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca      540
ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg      600
ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga ggtgggtggat      660
ccggaggcgg tggaagcgga ggtgggtggat ctggaggcgg tggaagcgcg cgcaacggag      720
accactgtcc gctcggggcc gggcgttgct gccgtctgca cacgggtccgc gcgtcgctgg      780

```

046387

aagacctggg ctgggccgat tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca 840  
 tcggcgcgtg cccgagccag ttccggggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc 900  
 tgcaccgect gaagcccgac acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc 960  
 ccatggtgct cattcaaaag accgacaccg ggggtgctgct ccagacctat gatgacttgt 1020  
 tagccaaaga ctgccactgc atatga 1046

<210> 24

<211> 348

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 24

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

## 046387

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly  
 225 230 235 240

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
 245 250 255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
 260 265 270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
 275 280 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
 290 295 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
 305 310 315 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
 325 330 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 340 345

<210> 25

<211> 112

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 25

Ala Arg Asn Gly Asp Asp Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg  
 1 5 10 15

046387

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp  
 20 25 30

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys  
 35 40 45

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser  
 50 55 60

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro  
 65 70 75 80

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val  
 85 90 95

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 100 105 110

<210> 26

<211> 1047

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 26

gcacstgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
 tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga 720  
 gacgactgtc cgctcggggc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 780  
 gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 840

## 046387

atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 900  
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgccca gcgccttgcg gcgtgccccgc cagctacaat 960  
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctt tgatgacttg 1020  
 ttagccaaag actgccactg catatga 1047

<210> 27

<211> 348

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 27

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

## 046387

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly  
 225 230 235 240

Asp Asp Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
 245 250 255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
 260 265 270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
 275 280 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
 290 295 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
 305 310 315 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
 325 330 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 340 345

<210> 28

<211> 230

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 28

Gly Gly Gly Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 20 25 30

## 046387

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp  
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
100 105 110

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
225 230

<210> 29

<211> 227

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

046387

<400> 29

Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val  
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn  
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro  
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
130 135 140

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
210 215 220

Ser Pro Gly  
225

<210> 30

<211> 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

&lt;400&gt; 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
1 5 10 15Gly Gly Gly Gly Ser  
20

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 1833

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 31

```

ggaggtggag agcgcaaatc ttctgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca      60
ggaccgtcag tcttctctct cccccaaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccggacc      120
cctgaggtca cgtgcggtgg ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac      180
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca aaccacggga ggagcagttc      240
aacagcacgt tccgtgtggg cagcgtctct accgttgtgc accaggactg gctgaacggc      300
aaggagtaca agtgcaagggt ctccaacaaa ggcctcccag ccccatcga gaaaaccatc      360
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag      420
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta cccagcgac      480
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc      540
atgctggact ccgacggctc cttcttctct tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg      600
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaacctac      660
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggaggtggcg gtagcgggtg cggaggttca      720
ggtggcggcg gaagcgggtg aggaggttca gagcggaaat ccagcgttga atgtcctccg      780
tgccctgctc caccgctcgc ggggcctagt gtcttctctt tccctccaaa accaaaggat      840
aactgatga tcagccggac ccccagaggt acgtgctcgc tcgtcgatgt ctcccacgag      900
gatccagagg tccaattcaa ctggtacgtg gacggggctc aggtgcataa tgcaaagaca      960
aagccacggg aagagcagtt taactctact ttccgctggg tttctgtgct gaccgtgggt      1020
caccaagatt ggctcaacgg caaggagtac aagtgcaagg taagcaataa ggggctccct      1080

```

gccccattg agaagactat ctccaagaca aagggacagc cacgcgagcc acaagtctat 1140  
 aactccccc cttcccgcga agaaatgacc aagaatcagg ttagcctgac atgcttggtt 1200  
 aagggtttct acccctctga catagccgtg gagtgggaga gcaatggaca accagagaac 1260  
 aactacaaga ccaccccacc catgctggat agcgacggtt cattctttct gtatagtaag 1320  
 cttaccgtgg acaagtcccg gtggcaaca ggaatgtct tttcatgctc tgtgatgcac 1380  
 gaggccttgc ataatcacta tactcagaag agcttgagcc tcagcccccg atctggaggt 1440  
 ggcggatccg ggggcggtgg aagcggaggt ggtggatcgg gaggcggtgg aagcgcgcgc 1500  
 aacggcgacc actgtccgct cgggcccgga cgttgctgcc gtctgcacac ggtccgcgcg 1560  
 tcgctggaag acctgggctg ggccgattgg gtgctgtcgc cacgggaggt gcaagtgacc 1620  
 atgtgcatcg gcgcgtgcc gagccagttc cgggcggcaa acatgcacgc gcagatcaag 1680  
 acgagcctgc accgcctgaa gcccgacacg gtgccagcgc cctgctgcgt gcccgccagc 1740  
 tacaatccca tggtgctcat tcaaaagacc gacaccgggg tgctcgtcca gacctatgat 1800  
 gacttgtag ccaaagactg ccaactgcata tga 1833

<210> 32

<211> 610

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 32

Gly Gly Gly Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
 65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp  
 85 90 95

046387

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
100 105 110

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val  
245 250 255

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe  
260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
275 280 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
290 295 300

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
305 310 315 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val  
325 330 335

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
340 345 350

046387

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 355 360 365

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 370 375 380

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 405 410 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp  
 420 425 430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly  
 465 470 475 480

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 485 490 495

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 500 505 510

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 515 520 525

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 530 535 540

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 545 550 555 560

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 565 570 575

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 580 585 590

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 595 600 605

Cys Ile  
610

<210> 33

<211> 218

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 33

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

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
20 25 30

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
35 40 45

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
50 55 60

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
65 70 75 80

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
85 90 95

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
100 105 110

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
115 120 125

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
130 135 140

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
145 150 155 160

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
165 170 175

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
180 185 190

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 195 200 205

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 34

<211> 25

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 34

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25

<210> 35

<211> 215

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 35

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

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
 35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 50 55 60

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln  
 65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly  
 85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro  
 100 105 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 115 120 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 130 135 140

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 145 150 155 160

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 165 170 175

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 180 185 190

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 36

<211> 1809

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 36

ggcgggtggag ctccgcccgt ggctggacc tcaagtgtcc tctttccacc gaagcccgaag 60

gacaccctta tgattagccg gaccccagag gtcacttgcg tcgtcgtgga cgtgtcccat 120

gaggatcccg aagtgcagtt taactggtat gtggacggag tggaggtcca taacgcccaag 180

accaagccaa gggaagaaca gttcaatagc accttccggg tgggtgtccgt gctcaccgtg 240

gtgcatcaag actggctgaa tggcaaagag tacaatgta aggtgtcaaa caaggggctc 300

ccagccccta ttgaaaagac catctcaaag actaagggac agccacgcga acctcaagtg 360

tataccctcc cgccttcacg cgaagaaatg actaagaatc aggtcagcct tacttgtctg 420

gtcaagggct tctaccgag cgacattgca gtcgaatggg agagcaatgg tcagccagag 480

aataactaca agaccactcc tcccatgctt gatagcgatg gaagcttttt cctttacagc 540

aagcttactg tggataagtc tcgctggcaa cagggaaatg tgttcagctg ttcagtgatg 600

catgaagcac tccacaatca ttacaccag aagtcactca gcctctcacc cggaggagga 660  
ggcggttctg gtggaggagg gtctggaggt ggagggagcg gcggaggcgg gtctggcgg 720  
ggtgggtctg agaggaagtc atcagtggaa tgcccacat gccctgctcc tcccgtggcc 780  
ggtccgagcg tgtttctctt cccacctaac cccaaggaca ctctgatgat ctcacggact 840  
ccggaagtga cttgtgtggt ggtggacgtg tctcatgagg accctgaagt gcagttcaac 900  
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gctaagacca agcctagaga ggaacagttc 960  
aattccacct ttgcgctggt gagcgtcctg accgctcgtgc accaggactg gcttaacgga 1020  
aaggaatata agtgcaaggt gtccaacaaa ggccttcag ctcccattga gaaaaccatc 1080  
tctaaaacta aggggtcaacc aagggaaacc caagtctaca cctccctcc gtctagagaa 1140  
gagatgacca aaaaccaggt gtccctgacc tgtctgggtga agggatttta cccctcagac 1200  
atcgccgtgg agtgggaaag caacggacag cccgaaaaca actataagac taccctcct 1260  
atgctggact cagacggatc tttcttctc tatagcaagc tcaactgtgga caaatccaga 1320  
tggcaacaag ggaatgtggt ctcatgcagc gtgatgcacg aggctcttca caaccactat 1380  
accagaaga gcctgtctct ttcacctggt tccggagggtg gtgggagcgg aggggggtgga 1440  
tcaggtggtg gaggggtccgg aggcggagga tccgcacgga atggcgacca ctgtccactg 1500  
ggaccggaa gatggtgtcg cctccacacc gtgagggcct ctctggagga ccttggtggtg 1560  
gccgactggg tctgtcacc tcgggaggtc caagtcacca tgtgtatcgg agcctgcccc 1620  
agccaattca gagcagcaaa tatgcacgca cagattaaga ccagcctgca tcggcttaaa 1680  
cctgatactg tgccggctcc ttggtgctg ccagcatctt acaaccgat ggtgctgatc 1740  
cagaaaaccg ataccggtgt ctccctcag acttacgacg acctccttgc aaaggactgc 1800  
cattgcatc 1809

<210> 37

<211> 591

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 37

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

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
20 25 30

046387

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
35 40 45

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
50 55 60

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
65 70 75 80

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
85 90 95

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
100 105 110

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
115 120 125

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
130 135 140

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
145 150 155 160

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
165 170 175

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
180 185 190

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
195 200 205

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
210 215 220

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

Gly Gly Ser Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
275 280 285

## 046387

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 290 295 300

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 305 310 315 320

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 325 330 335

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
 355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala  
 465 470 475 480

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu  
 485 490 495

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val  
 500 505 510

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro  
 515 520 525

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu  
 530 535 540

## 046387

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala  
545 550 555 560

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser  
565 570 575

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
580 585 590

<210> 38

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 38

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 39

<211> 217

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 39

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

046387

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
210 215

<210> 40

<211> 23

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 40

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser Ser Gly  
1 5 10 15

Ser Gly Ser Ala Thr His Leu  
20

<210> 41

<211> 1053

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 41

gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg tcctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60  
ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgctgctcg tggacgtgtc acatgaggat 120  
ccagagggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagacccaaa 180  
ccccgcgaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgctccac 240  
caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaaggc cctccccgct 300  
cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaaagg gggcaaccaaa gggaacctca agtgtacacc 360

046387

ctgcctccga gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420  
 ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480  
 tacaaaaacta cccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540  
 accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600  
 gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt cacctggcgg atccggttct 660  
 gctactggtg gttccggctc cgtcgcaagc tctggttcag gcagtgcgac tcatctggca 720  
 cggaacgggg accattgtcc cctgggacct ggtcgggtgct gccggcttca caccgtcaga 780  
 gcctctctgg aggaccttgg atgggctgat tgggtgctga gccctcggga ggtgcaagtc 840  
 accatgtgca tcggggcctg ccctagccag ttccgcgcag ccaacatgca cgctcagatc 900  
 aaaacctctc ttcacagact gaagcccagc accgtgccag caccttgctg tgtgccggcc 960  
 tcttataacc ccatggctct cattcagaaa accgacaccg gagtgtcact tcagacttac 1020  
 gatgacctcc tggccaagga ctgccactgc ata 1053

<210> 42

<211> 351

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 42

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly  
 210 215 220

Ser Gly Ser Val Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Leu Ala  
 225 230 235 240

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu  
 245 250 255

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val  
 260 265 270

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro  
 275 280 285

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu  
 290 295 300

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala  
 305 310 315 320

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser  
 325 330 335

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 340 345 350

&lt;210&gt; 43

<211> 651  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 43  
 gсgсcгgааc tгcтgggсgг ссcгaгcгtг tttctgtttc cгccgaaacc gaaagatacc 60  
 ctgatgatta gсcгcaccсc ggaagtгacc tгcгtгgtгgг tggatgtгag ccatgaaгat 120  
 ccggaagtгa aatttaactг gtatgtгgгat ggcгtгggaag tгcataacгc gaaaaccaaa 180  
 ccгcгcгaag aacagtataa cagcacctat cгcгtгgtгa гcгtгctгac cgtгctгcat 240  
 caggattгgc tгaacгgсaa agaatataaa tгcaaagtгa gcaacaaagc gctгccгgгc 300  
 ccгattгaaa aaaccattag caaagcгaaa ggccagccгc гcгaaccгca ggtгtatacc 360  
 ctгccгccгa gсcгcгaаga aatгaccaaa aaccaggtгa гcctгacctг cctгgtгaaa 420  
 ggctttttatc cгagcгatат tгcгgtгgгaа tgggaaagca acгgсcagcc ggaaaacaac 480  
 tatgatacca cccгccгgt гctгgгatagc gatгgгcagct tttttctгta tagcгatctг 540  
 accгtгgгata aaagccгctг гcagcagggc aacгtгttta гctгcagcгt gatгcatгaa 600  
 гcгctгcata accattatac сcаgaaaagc ctгagcctгa gcccгggсaa a 651

<210> 44  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 44  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

046387

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 45

<211> 984

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 45

gcacctgaac tctgtggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaac caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactaac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga 660  
gaccactgtc cgctcggggc cgggcggttc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg 720  
gaagacctgg gctggggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780  
atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840  
ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900  
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctc tgatgacttg 960  
ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 46

<211> 328

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 46

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

## 046387

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro  
 210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
 245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
 260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
 275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
 290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
 305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325

<210> 47

<211> 217

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 47

## 046387

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 216

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

## 046387

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 48

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 49

<211> 984

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 49

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga      660
gacctgtc cgctcgggccc cgggcggttc tgcctctgc acacgggtccg cgcgtcgctg      720
gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc      780
atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc      840
ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat      900
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctc tgatgacttg      960
ttagccaaag actgccactg cata                                             984

```

<210> 50

<211> 328

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 50

```

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

```

```

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
           20           25           30

```

```

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

```

## 046387

35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro  
 210 215 220  
 Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 225 230 235 240  
 Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
 245 250 255  
 Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
 260 265 270  
 Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
 275 280 285

046387

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 51  
<211> 654  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 51  
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacaagacca cgctcccgt gctgaagtcc gacggctcct tcttctcta tagcaagctc 540  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 654

<210> 52  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 52  
Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg  
1 5 10 15

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp  
20 25 30

046387

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys  
 35 40 45

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser  
 50 55 60

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro  
 65 70 75 80

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val  
 85 90 95

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 100 105 110

<210> 53

<211> 984

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 53

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctcctg gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660  
 gaccactgtc cgctcgggcc cgggcggttc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720  
 gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780  
 atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgagat caagacgagc 840  
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacgggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg 960  
 ttagccaaag actgccaactg cata 984

<210> 54  
 <211> 328  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 54  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

## 046387

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
 210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
 245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
 260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
 275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
 290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
 305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325

<210> 55

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 55

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr  
 1 5 10 15

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser  
 20 25 30

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln  
 35 40 45

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg  
 50 55 60

## 046387

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr  
65 70 75 80

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln  
85 90 95

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
100 105

<210> 56

<211> 975

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 56

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaac caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag      180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccattgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt      660
ccgctcgggc ccgggcggtg ctgccgtctg cacacgggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg      720
ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg      780
tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc      840
ctgaagcccg acacgggtgcc agcgcctctg tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg      900
ctcattcaaa agaccgacac cgggggtgtg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa      960
gactgccact gcata

```

<210> 57

<211> 325

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

## 046387

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 57

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

046387

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
245 250 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
260 265 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
275 280 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 58

<211> 4

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 58

Gly Gly Gly Gly

1

<210> 59

<211> 996

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 59

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtgggtgga 660  
 gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcggt gctgcccgtct gcacacggtc 720  
 cgcgcgctgc tggaagacct gggctgggccc gattgggtgc tgtcgccacg ggagggtgcaa 780  
 gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccagac cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag 840  
 atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacgggtgc cagcgcacctg ctgcgtgccc 900  
 gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca cccgggtgtc gctccagacc 960  
 tatgatgact tgtagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 60

<211> 332

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 60

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

## 046387

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asp Gly  
 210 215 220

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
 225 230 235 240

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
 245 250 255

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
 260 265 270

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
 275 280 285

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
 290 295 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
 305 310 315 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325 330

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 61  
 Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5

<210> 62  
 <211> 1002  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 62  
 gsacstgaac tcctggggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggctc gcctgacctg cctggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
 tccgcgcgca acggagacca ctgtccgctc gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg 720  
 gtccgcgctg cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 780  
 caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 840  
 cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgctg 900  
 cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggg gtcgctccag 960  
 acctatgatg acttgtagc caaagactgc cactgcatat ga 1002

<210> 63  
 <211> 333  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник

## 046387

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 63

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn  
 210 215 220

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr  
 225 230 235 240

046387

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser  
245 250 255

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln  
260 265 270

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg  
275 280 285

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr  
290 295 300

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln  
305 310 315 320

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325 330

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 64

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
1 5 10

<210> 65

<211> 1014

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 65

gcacstgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

## 046387

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
 tccggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720  
 tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg 780  
 tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtg atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg 840  
 gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900  
 gcgccttgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960  
 ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 66

<211> 338

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 66

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

046387

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 325 330 335

Cys Ile

<210> 67

<211> 1014

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 67

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccattgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga      660
tccggaggcg gtggaagcgc gcgcgacgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc      720
tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg      780
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc      840
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca      900
gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc      960
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata      1014

```

&lt;210&gt; 68

&lt;211&gt; 338

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 68

```

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1           5           10           15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                20           25           30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
          35           40           45

```

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220

Gly Ser Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys

046387

290

295

300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
325 330 335

Cys Ile

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 69

Gly Gly Gly Gly Pro

1 5

<210> 70

<211> 999

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 70

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaagc cctcccagcc 300

cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggctc gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

046387

cccgcgcgca acggagacca ctgtccgctc gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg 720  
 gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 780  
 caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccc agccagttcc gggcggcaaaa catgcacgcg 840  
 cagatcaaga cgagcctgca ccgctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgctg 900  
 cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag 960  
 acctatgatg acttgtagc caaagactgc cactgcata 999

<210> 71

<211> 333

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 71

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

## 046387

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Pro Ala Arg Asn  
 210 215 220

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr  
 225 230 235 240

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser  
 245 250 255

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln  
 260 265 270

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg  
 275 280 285

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr  
 290 295 300

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln  
 305 310 315 320

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325 330

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 72

Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro  
 1 5 10

<210> 73

<211> 1017

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 73

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgcctggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgcctcccg tctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga      660
cctggaggcg gtggaccagc gcgcaacgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc      720
tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg      780
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg      840
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca      900
gcgcctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc      960
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg catatga      1017

```

<210> 74

<211> 338

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 74

```

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

```

```

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                20           25           30

```

```

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

```

## 046387

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly  
210 215 220

Gly Pro Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
275 280 285

046387

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
325 330 335

Cys Ile

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 75

Gly Gly Gly Gly Gln  
1 5

<210> 76

<211> 1002

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 76

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaagc cctcccagcc 300  
cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
actgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

## 046387

caggcgcgca acggagacca ctgtccgctc gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg 720  
gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 780  
caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 840  
cagatcaaga cgagcctgca ccgctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 900  
cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggg gtcgctccag 960  
acctatgatg acttgttagc caaagactgc cactgcatat ga 1002

<210> 77

<211> 333

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 77

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

## 046387

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Ala Arg Asn  
 210 215 220

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr  
 225 230 235 240

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser  
 245 250 255

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln  
 260 265 270

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg  
 275 280 285

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr  
 290 295 300

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln  
 305 310 315 320

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325 330

<210> 78

<211> 10

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 78

Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly Gly Gln  
 1 5 10

<210> 79

<211> 1017

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 79

```

гсасстгаас тсстгггггг ассгтсagtс тtсctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgсgggagg agcagtacaа сagсacgtac cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaа ggagtacaag tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgcсgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgcctcccgт gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtgggtgga      660
cagggaggcg gtggacaggc gcgcaacgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc      720
tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg      780
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggсg      840
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca      900
gcgcctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatgggtgc tcattcaaaa gaccgacacc      960
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg catatga      1017

```

&lt;210&gt; 80

&lt;211&gt; 338

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 80

```

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

```

```

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                20             25             30

```

046387

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly  
210 215 220

Gly Gln Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
275 280 285

## 046387

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 325 330 335

Cys Ile

<210> 81

<211> 1014

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 81

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactaac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga      660
cagggaggcg gtggacaggc gcgcgacgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc      720
tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg      780
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg      840
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca      900
gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc      960
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata      1014

```

<210> 82  
 <211> 338  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 82  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

046387

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly  
210 215 220

Gly Gln Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
325 330 335

Cys Ile

<210> 83

<211> 1005

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 83

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

046387

tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
 cagggaggcg gtggacaggg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcggtg ctgccgtctg 720  
 cacacgggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg 780  
 gaggtgcaag tgacctgtg catcggcgcg tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg 840  
 cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgcctctg 900  
 tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg ctcattcaaa agaccgacac cgggggtgctg 960  
 ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 1005

<210> 84

<211> 335

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 84

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

046387

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly  
210 215 220

Gly Gln Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu  
225 230 235 240

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val  
245 250 255

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro  
260 265 270

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu  
275 280 285

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala  
290 295 300

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser  
305 310 315 320

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325 330 335

<210> 85

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 85

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

## 046387

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

<210> 86

<211> 217

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический

## полипептид"

&lt;400&gt; 86

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

&lt;210&gt; 87

&lt;211&gt; 984

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 87  
 gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60  
 ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat 120  
 ccagaggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagacaaaa 180  
 ccccgcggaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtgggtga gcgtccttac tgtgctccac 240  
 caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaagggtgt ccaacaaggc cctccccgct 300  
 cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaacca gggaacctca agtgtacacc 360  
 ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420  
 ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480  
 tacaaaaacta ccccaccgct gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540  
 accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600  
 gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt cacctggcgc gcgcgacgga 660  
 gaccactgtc cgctcggggc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtcg 720  
 gaagacctgg gctggggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780  
 atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840  
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacgggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900  
 cccatgggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg 960  
 ttagccaaag actgssactg cata 984

<210> 88  
 <211> 328  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 88  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

046387

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu

## 046387

290

295

300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
 305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325

&lt;210&gt; 89

&lt;211&gt; 651

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 89

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag      180
ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccacgcaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a                651

```

&lt;210&gt; 90

&lt;211&gt; 217

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 90

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

## 046387

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
210 215

<210> 91

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 91

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

## 046387

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 92

<211> 984

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 92  
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga 660  
gaccactgtc cgctcggggc cgggcggttc tgcctctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720  
gaagacctgg gctggggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780  
atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840  
ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgcctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900  
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960  
ttagccaaag actgccaactg cata 984

<210> 93

<211> 328

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 93

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

## 046387

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro  
 210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
 245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
 260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
 275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
 290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
 305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 94  
<211> 651  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
  
<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 94  
gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60  
ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgac acatgaggat 120  
ccagagggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggagc tgcataacgc caagacaaaa 180  
ccccgcgaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtgggtga gcgtccttac tgtgctccac 240  
caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaagggtg ccaacaaggc cctccccgct 300  
cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360  
ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420  
ggctttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480  
tacaaaacta cccacccggt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540  
accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600  
gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 95  
<211> 984  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
  
<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 95  
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaagggtc ccaacaaggc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660  
 gaccactgtc cgctcggggc cgggcggttc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg 720  
 gaagacctgg gctggggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780  
 atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840  
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccg cagctacaat 900  
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg 960  
 ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 96

<211> 328

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 96

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
 210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
 245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
 260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
 275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
 290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
 305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325

<210> 97

<211> 975

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 97  
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggagg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360  
ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactaac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660  
ccgctcgggc ccgggcggtg ctgccgtctg cacacgggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720  
ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780  
tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840  
ctgaagcccg acacgggtgcc agcgccttgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatgggtg 900  
ctcattcaaa agaccgacac cgggggtgctg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960  
gactgccact gcata 975

<210> 98

<211> 325

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 98

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

## 046387

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
 210 215 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
 225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
 245 250 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
 260 265 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
 275 280 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
 290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
 305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 99  
<211> 996  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 99  
 gsacstgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360  
 ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg tggaggtggt 660  
 gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcggt gctgccgtct gcacacggtc 720  
 cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa 780  
 gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccagac cagttccggg cggcaaacat gcacgcgacg 840  
 atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacgggtc cagcgccctg ctgctgccc 900  
 gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca cgggggtgtc gctccagacc 960  
 tatgatgact tgttagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 100  
<211> 332  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 100

046387

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asp Gly  
 210 215 220

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
 225 230 235 240

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
 245 250 255

046387

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
260 265 270

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
275 280 285

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
290 295 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
305 310 315 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325 330

<210> 101

<211> 1014

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 101

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
tccggaggcg gtggaagcgc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggccc cgggcgttgc 720  
tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtcg gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg 780  
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840  
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900  
gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

gggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata

1014

<210> 102

<211> 338

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 102

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

046387

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220

Gly Ser Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 325 330 335

Cys Ile

<210> 103

<211> 1014

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 103

gcacstgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

## 046387

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
 cagggaggcg gtggacaggc gcgcgacgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720  
 tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgcgtg gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg 780  
 tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgac atcggcgcgt gcccagagcca gttccggggc 840  
 gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900  
 gcgccttgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960  
 ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 104

<211> 338

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 104

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

## 046387

115 120 125  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140  
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160  
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175  
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly  
210 215 220  
Gly Gln Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
225 230 235 240  
Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
245 250 255  
Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
260 265 270  
Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
275 280 285  
Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
290 295 300  
Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
305 310 315 320  
Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
325 330 335  
Cys Ile

<210> 105

<211> 217

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

## 046387

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 105

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

<210> 106  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 106  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 107  
<211> 1014  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность  
  
<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 107  
gcgccggaac tgctgggscgg cccgagcgtg tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc 60  
ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat 120  
ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggcgtggaag tgcataacgc gaaaaccaaa 180  
ccgcgcgaag aacagtataa cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat 240  
caggattggc tgaacggcaa agaatataaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg 300  
ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggcagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc 360  
tgcccgcgca gccgcgaaga aatgaccaaa aaccagggtga gcctgacctg cctggtgaaa 420  
ggcttttatc cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac 480  
tatgatacca cccgcgsgt gctggatagc gatggcagct tttttctgta tagcgatctg 540  
accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa 600  
gcgctgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggscgg cggcggcggc 660  
agcggcggcg gcggcagcgc gcgcaacggc gatcattgcc cgctgggccc gggccgctgc 720  
tgccgcctgc ataccgtgcg cgcgagcctg gaagatctgg gctgggscgga ttgggtgctg 780  
agcccgcgcg aagtgcaggt gaccatgtgc attggcgcgt gcccgagcca gtttcgscg 840  
gcgaacatgc atgcgcagat taaaaccagc ctgcatcgcc tgaaaccgga taccgtgccg 900  
gcgscgtgct gcgtgccggc gagctataac ccgatggtgc tgattcagaa aaccgatacc 960  
ggcgtgagcc tgcagaccta tgatgatctg ctggcgaaag attgccattg catt 1014

<210> 108  
<211> 338  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность  
  
<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 108  
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15

046387

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly

046387

260	265	270
Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys		
275	280	285
Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys		
290	295	300
Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr		
305	310	315
Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His		
325	330	335

Cys Ile

<210> 109

<211> 651

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 109

```

gsacstgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
tgtcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttttata ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a              651

```

<210> 110

<211> 585

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

046387

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 110

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu  
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln  
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys  
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu  
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro  
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu  
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His  
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg  
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg  
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala  
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys  
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp  
 245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
 260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
 275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
 290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
 305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
 325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
 340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
 355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
 370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
 385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
 405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
 420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
 435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
 450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
 465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

046387

	485		490		495														
Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp				
			500					505					510						
Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala				
		515					520					525							
Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu				
	530					535					540								
Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys				
545				550					555						560				
Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Leu	Val				
				565					570					575					
Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu											
			580					585											

<210> 111

<211> 2154

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 111

gatgscasaca agagtgaggt tgctcatcga ttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa	60
gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta	120
aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa	180
aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactcct	240
cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa	300
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctcccc gattggtgag accagaggtt	360
gatgtgatgt gcaactgctt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaa atacttatat	420
gaaattgcc aagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg	480
tataaagctg cttttacaga atggtgcca gctgctgata aagctgcctg cctggtgcca	540
aagctcgatg aacttcggga tgaaggggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt	600
gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc	660
cagagatttc ccaaagctga gtttgacaga gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa	720
gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt	780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840  
aaacctctgt tggaaaaatc cactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900  
gacttgctt cattagctgc tgattttggt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960  
gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020  
tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140  
gtggaagagc ctcagaattt aatcaaaca aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200  
tacaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260  
ccaactcttg tagaggtctc aagaaacctt ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320  
cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380  
tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440  
ttggtgaaca ggcgacctg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa 1500  
gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
agacaaatca agaacaacac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620  
aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttgcgagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680  
gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttggtgc ggccagtcag 1740  
gccgccttag gcttaggagg tggatgatcc ggaggcgggtg gaagcggagg tggatgatct 1800  
ggaggcgggtg gaagcgcgcg caacggagac cactgtccgc tcgggcccgg gcgttgctgc 1860  
cgtctgcaca cggtcgcgcg gtcgctggaa gacctgggct gggccgattg ggtgctgtcg 1920  
ccacgggagg tgcaagtgac catgtgcate ggcgctgcc cgagccagtt ccgggcgga 1980  
aacatgcacg cgcagatcaa gacgagcctg caccgcctga agcccagacac ggtgccagcg 2040  
ccctgctgcg tgcccgcag ctacaatccc atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg 2100  
gtgtcgctcc agacctatga tgacttgta gccaaagact gccactgcat atga 2154

<210> 112

<211> 717

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 112

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu  
1 5 10 15

## 046387

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

046387

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
 275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
 290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
 305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
 325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
 340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
 355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
 370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
 385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
 405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
 420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
 435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
 450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
 465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
 485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
 500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
 515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
 530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
 545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
 565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 580 585 590

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn  
 595 600 605

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr  
 610 615 620

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser  
 625 630 635 640

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln  
 645 650 655

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg  
 660 665 670

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr  
 675 680 685

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln  
 690 695 700

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 705 710 715

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 113

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser

1

5

<210> 114  
 <211> 2121  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 114  
 gatgсacаса agagtгaggt тgctcatcга ttтааagatt тgggаgаага ааатттсааа 60  
 gccttggtgt тgattgcctt тgctcagtat cttcagcagt гtccatttга agatcatgта 120  
 аааттаgtга атгааgтааc тgaatttgca аааacatgtg ttгctgatга гtcagctгaa 180  
 ааттгtgaca аатсacttca тacccttttt гgаgасааат тatгсacagt тgсаactcct 240  
 cgtгaaacct атggtгaaат гgctгactгc тgtгсааааc агаaacctга гagaaатгaa 300  
 тgcttcttgс аacacaаага тgacaaccca аacctcccc гattggtгag accagaggtt 360  
 gatgtgatgt гсactгсttt тcatгсaaат гааgаgаcат ttttgaaaa атacttatat 420  
 гаааттгсса гааgаcатcc ttacttttat гccccггаac тccttttctt тgctaaaagg 480  
 татааagctг cttttacага атgttгссаа гctгctгата аagctгсctг cctgttгсса 540  
 аagctггatг аacttcggga тgaaggгaаg гcttcgtctг ccaaacagag actcaagtgt 600  
 gccagtctcc ааааатттгг агaaаgаgct ttcaaagcат гggcagtаgс тcgctгagc 660  
 cagagatttc ccaаagctга гtttgсagaa гtttccaagt таgtгacага тcttaccааа 720  
 гtccacacгg аатгctгсса тggagatctг cttгаатgtг ctgatгacаg гgcгgacctt 780  
 гсcaagtата тctgtгaaaa тcaagattcг атctccagта аactгаaggа атгctgtгaa 840  
 ааacctctgt тggaaaaatc cсactгсatt гccгаagtгг аааатgatга gatгсctгct 900  
 гacttgсctt cattagctгc тgattttgtt гааagтаagg атgtttgca ааactatгct 960  
 гaggcaаagg атgtcttcct гggcatgttt ttgtatгаат атгсаагаagg гсатcctgat 1020  
 tactctгtгc тgctгctгct гagacttgcc аagacатatг ааaccactct агагаaggтгc 1080  
 тgtгccгctг cagatcctca тgaatгctat гсcaаagtgt тcгатгаatt таaacctctt 1140  
 гtгgaagagc ctсagaаттt аатсаааса ааттgtгagc tttttgаgca гcttgгagag 1200  
 тacaaаттcc агaatгсгct атtagttcgt тacaccaага аagtaccсca агtgtcaact 1260  
 cсaactcttg таgaggтctc аагаaaccta гgaaaagtгг гсagcaaatг ttгтаaacат 1320  
 cctгаaggса аагаaatгcc ctgtгсagaa гactatctat ccgtгgtcct гаaccagтта 1380  
 тgtgtгttгc атгagааааc гсcagтаagt гacagagtca ccaaatгctг сacагаатcc 1440  
 ttggtгаaca гgcгaccатг cttttcagct ctгgaagtгc атгаaacата cgttccccаа 1500

046387

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
 agacaaatca agaaacaaac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620  
 aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680  
 gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740  
 gccgccttag gcttaggatc cccagctcca gctccaggaa gcgcgcgcaa cggagaccac 1800  
 tgtccgctcg ggcccgggcg ttgctgccgt ctgcacacgg tccgcgcgtc gctggaagac 1860  
 ctgggctggg ccgattgggt gctgtcgcca cgggaggtgc aagtgaccat gtgcatcggc 1920  
 gcgtgcccga gccagttccg ggcggcaaac atgcacgcgc agatcaagac gagcctgcac 1980  
 cgcctgaagc ccgacacggt gccagcggc tgctgcgtgc ccgccagcta caatcccatg 2040  
 gtgctcattc aaaagaccga caccggggtg tcgctccaga cctatgatga cttgttagcc 2100  
 aaagactgcc actgcatatg a 2121

<210> 115

<211> 706

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 115

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu  
 1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln  
 20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
 35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys  
 50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu  
 65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro  
 85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu  
 100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

046387

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg  
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg  
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala  
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys  
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp  
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
355 360 365

046387

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
 370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
 385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
 405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
 420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
 435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
 450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
 465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
 485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
 500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
 515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
 530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
 545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
 565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro  
 580 585 590

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 595 600 605

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 610 615 620

046387

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
625 630 635 640

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
645 650 655

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
660 665 670

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
675 680 685

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
690 695 700

Cys Ile  
705

<210> 116

<211> 14

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 116

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser  
1 5 10

<210> 117

<211> 2136

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 117

gatgcasaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60  
gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120  
aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180  
aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240  
cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300  
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaa atacttatat 420  
gaaattgcc a gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480  
tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctggtgcc 540  
aagctcgatg aacttcggga tgaaggggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600  
gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660  
cagagatttc ccaaagctga gtttgacagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720  
gtccacacgg aatgctgcc a tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780  
gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840  
aaacctctgt tggaaaaatc cactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900  
gacttgctt cattagctgc tgattttggt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960  
gaggcaaagg atgtcttctt gggcatggtt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020  
tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140  
gtggaagagc ctcagaattt aatcaaaca aattgtgagc tttttgagca gcttgagag 1200  
tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260  
ccaactctt tagaggtctc aagaaacctt ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320  
cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctcct gaaccagtta 1380  
tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaagctg cacagaatcc 1440  
ttggtgaaca ggcgacctg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa 1500  
gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
agacaaatca agaaacaaac tgcaacttgt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620  
aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680  
gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttggtgc ggcagtcag 1740  
gccgccttag gcttaggatc cccagctoca gctccaccog cacctgcccc tggaaagcgcg 1800  
cgcaacggag accactgtcc gctcggggccc gggcggttgc gccgtctgca cacggtccgc 1860  
gcgctcgtgg aagacctggg ctgggocgat tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg 1920  
accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag ttccgggocg caaacatgca cgcgcagatc 1980  
aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccag acgggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc 2040  
agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag accgacaccg ggggtgctcgt ccagacctat 2100  
gatgacttgt tagccaaaga ctgccaactgc atatga 2136

&lt;210&gt; 118

&lt;211&gt; 711

## 046387

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 118

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu  
 1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln  
 20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
 35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys  
 50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu  
 65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro  
 85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu  
 100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His  
 115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg  
 130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg  
 145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala  
 165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
 180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
 195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
 210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys  
 225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp  
 245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
 260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
 275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
 290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
 305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
 325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
 340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
 355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
 370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
 385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
 405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
 420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
 435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
 450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

**046387**

465    470    475    480  
  
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
     485    490    495  
  
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
     500    505    510  
  
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
     515    520    525  
  
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
     530    535    540  
  
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
 545    550    555    560  
  
 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
     565    570    575  
  
 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro  
     580    585    590  
  
 Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu  
     595    600    605  
  
 Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu  
     610    615    620  
  
 Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val  
 625    630    635    640  
  
 Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met  
     645    650    655  
  
 His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val  
     660    665    670  
  
 Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile  
     675    680    685  
  
 Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu  
     690    695    700  
  
 Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 705    710

<210> 119  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 119  
 Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser  
 1 5 10

<210> 120  
 <211> 2127  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 120  
 gatgсасаса agagtгaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60  
 gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120  
 aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180  
 aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240  
 cgtgaaacct atgggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300  
 tgcttcttgc aacасaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt 360  
 gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420  
 gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480  
 tataaagctg cttttacaga atggtgcaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540  
 aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600  
 gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660  
 cagagatttc ccaaagctga gtttgacaga gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720  
 gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780  
 gccaaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840  
 aaacctctgt tggaaaaatc cactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900  
 gacttgctt cattagctgc tgattttggt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960  
 gaggcaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020  
 tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
 tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattht aatcaaaca aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200  
 tacaaattcc agaatgagct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260  
 ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320  
 cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380  
 tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440  
 ttggtgaaca ggcgacctg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500  
 gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
 agacaaatca agaaacaac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620  
 aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680  
 gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttggtgc ggccagtcat 1740  
 gccgccttag gcttaggata cgcgctcag gctgcacagc aaggaagcgc gcgcaacgga 1800  
 gacctgtc cgctcgggccc cgggcggttc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg 1860  
 gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtg 1920  
 atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggag gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 1980  
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgcctgct gcgtgcccgc cagctacaat 2040  
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgctgc tccagaccta tgatgacttg 2100  
 ttagccaaag actgccactg catatga 2127

<210> 121

<211> 708

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 121

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu  
 1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln  
 20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
 35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys  
 50 55 60

## 046387

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu  
 65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro  
 85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu  
 100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His  
 115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg  
 130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg  
 145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala  
 165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
 180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
 195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
 210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys  
 225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp  
 245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
 260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
 275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
 290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
 305 310 315 320

046387

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
 325 330 335  
 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
 340 345 350  
 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
 355 360 365  
 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
 370 375 380  
 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
 385 390 395 400  
 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
 405 410 415  
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
 420 425 430  
 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
 435 440 445  
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
 450 455 460  
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
 465 470 475 480  
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
 485 490 495  
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
 500 505 510  
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
 515 520 525  
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
 530 535 540  
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
 545 550 555 560  
 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
 565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala  
580 585 590

Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly  
595 600 605

Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly  
610 615 620

Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys  
625 630 635 640

Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln  
645 650 655

Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro  
660 665 670

Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr  
675 680 685

Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp  
690 695 700

Cys His Cys Ile  
705

<210> 122

<211> 18

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 122

Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln  
1 5 10 15

Gly Ser

<210> 123

<211> 2148

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 123

gatgscacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa	60
gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta	120
aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa	180
aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactcct	240
cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa	300
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt	360
gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat	420
gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg	480
tataaagctg cttttacaga atgttgcaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca	540
aagctcgatg aacttcggga tgaaggggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt	600
gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc	660
cagagatttc ccaaagctga gtttgacaga gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa	720
gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt	780
gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa	840
aaacctctgt tggaaaaatc ccaactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct	900
gacttgcctt cattagctgc tgattttggt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct	960
gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat	1020
tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc	1080
tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt	1140
gtggaagagc ctcagaattt aatcaaaca aattgtgagc tttttgagca gcttggagag	1200
tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact	1260
ccaactcttg tagaggtctc aagaaacctg gaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat	1320
cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta	1380
tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc	1440
ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa	1500
gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag	1560
agacaaatca agaaacaaac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca	1620
aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag	1680
gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag	1740

## 046387

gccgccttag gcttaggatc cgccgctcag gctgcacagc aagcagccca agcagctcag 1800  
 caggggaagcg cgcgcaacgg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcggtg ctgccgtctg 1860  
 cacacgggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg ggctggggccg attgggtgct gtcgccacgg 1920  
 gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg 1980  
 cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgccttcg 2040  
 tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg ctcattcaaa agaccgacac cgggggtgtcg 2100  
 ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcatatga 2148

<210> 124

<211> 715

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 124

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu  
 1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln  
 20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
 35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys  
 50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu  
 65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro  
 85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu  
 100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His  
 115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg  
 130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

046387

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala  
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys  
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp  
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
385 390 395 400

## 046387

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
 405 410 415  
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
 420 425 430  
 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
 435 440 445  
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
 450 455 460  
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
 465 470 475 480  
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
 485 490 495  
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
 500 505 510  
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
 515 520 525  
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
 530 535 540  
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
 545 550 555 560 565  
 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
 565 570 575  
 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala  
 580 585 590  
 Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp  
 595 600 605  
 His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg  
 610 615 620  
 Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg  
 625 630 635 640  
 Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg  
 645 650 655

046387

Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys  
 660 665 670

Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro  
 675 680 685

Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr  
 690 695 700

Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 705 710 715

<210> 125

<211> 22

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 125

Gly Gly Asn Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala  
 1 5 10 15

Ala Ala Lys Ala Gly Gly  
 20

<210> 126

<211> 2175

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 126

gatgсacaca agagtгaggт tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60  
 gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120  
 aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180  
 aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240  
 cgtgaaacct atggтgaaat ggctгactgc tgtгcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300  
 tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggтgag accagaggтт 360  
 gatgtgatgt гcactгcttt tcatгacaat gaagagacat ttttgaaaa atacttatat 420  
 gaaattгcca gaagacatcc ttacttttat gccccгgaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctggttgcca 540  
aagctcgatg aacttcggga tgaaggggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600  
gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tgcctgagc 660  
cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720  
gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780  
gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840  
aaacctctgt tggaaaaatc cactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900  
gacttgccctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960  
gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020  
tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140  
gtggaagagc ctcagaattht aatcaaacia aattgtgagc tttttgagca gcttgagag 1200  
taciaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260  
ccaactcttg tagaggtctc aagaaacctc ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320  
cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380  
tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440  
ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa 1500  
gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
agacaaatca agaaaciaac tgcacttgct gagctcgtga aacaciaagcc caaggcaaca 1620  
aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680  
gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgctgc ggccagtcat 1740  
gccgccttag gcttaggagg caacgccgag gctgccgcta aggaagccgc tgccaaggag 1800  
gccgcagcaa aagaggctgc agctaaggcc ggaggagcgc gcaacggaga cactgtccg 1860  
ctcgggcccc ggcgcttctg ccgtctgcac acggctccgc cgtcgtctgga agacctgggc 1920  
tgggcccatt ggggtgctgt gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 1980  
ccgagccagt tccgggcccgc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 2040  
aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccgcc a gctacaatcc catggtgctc 2100  
attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgtc cagacctatg atgacttgct agccaaagac 2160  
tgccactgca tatga 2175

<210> 127

<211> 724

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 127

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu  
 1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln  
 20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
 35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys  
 50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu  
 65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro  
 85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu  
 100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His  
 115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg  
 130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg  
 145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala  
 165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
 180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
 195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
 210 215 220

046387

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys  
 225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp  
 245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
 260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
 275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
 290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
 305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
 325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
 340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
 355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
 370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
 385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
 405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
 420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
 435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
 450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
 465 470 475 480

046387

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Asn Ala Glu Ala Ala  
580 585 590

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala  
595 600 605

Lys Ala Gly Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly  
610 615 620

Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly  
625 630 635 640

Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys  
645 650 655

Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln  
660 665 670

Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro  
675 680 685

Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr  
690 695 700

Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp  
705 710 715 720

Cys His Cys Ile

<210> 128

<211> 30

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 128

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
1				5					10					15	

Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
			20					25					30

<210> 129

<211> 2184

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 129

gatgсacаса	agagtгaggt	tgctcatcga	tttaaagatt	tgggagaaga	aaatttcaaa	60
gccttggtgt	tgattgcctt	tgctcagtat	cttcagcagt	gtccatttga	agatcatgta	120
aaattagtga	atgaagtaac	tgaatttgca	aaaacatgtg	ttgctgatga	gtcagctgaa	180
aattgtgaca	aatcacttca	tacccttttt	ggagacaaat	tatgcacagt	tgcaactcct	240
cgtgaaacct	atggtgaaat	ggctgactgc	tgtgcaaaac	aagaacctga	gagaaatgaa	300
tgcttcttgc	aacacaaaga	tgacaacca	aacctcccc	gattggtgag	accagaggtt	360
gatgtgatgt	gcactgcttt	tcatgacaat	gaagagacat	ttttgaaaa	atacttatat	420
gaaattgcca	gaagacatcc	ttacttttat	gccccggaac	tccttttctt	tgctaaaag	480
tataaagctg	cttttacaga	atgttgcca	gctgctgata	aagctgctg	cctgttgcca	540
aagctcgatg	aacttcggga	tgaaggggaag	gcttcgtctg	ccaacagag	actcaagtgt	600
gccagtctcc	aaaaatttgg	agaaagagct	ttcaaagcat	gggcagtagc	tcgcctgagc	660
cagagatttc	ccaaagctga	gtttgcagaa	gtttccaagt	tagtgacaga	tcttaccaaa	720
gtccacacgg	aatgctgcca	tggagatctg	cttgaatgtg	ctgatgacag	ggcggacctt	780
gccaagtata	tctgtgaaaa	tcaagattcg	atctccagta	aactgaagga	atgctgtgaa	840
aaacctctgt	tggaaaaatc	ccactgcatt	gccgaagtgg	aaaatgatga	gatgcctgct	900
gacttgсctt	cattagctgc	tgattttggt	gaaagtaagg	atgtttgcaa	aaactatgct	960

gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020  
 tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
 tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140  
 gtggaagagc ctcagaattht aatcaaacia aattgtgagc tttttgagca gcttgagag 1200  
 taciaattcc agaatgctgt attagttcgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260  
 ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320  
 cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380  
 tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440  
 ttggtgaaca ggcgacctg cttttcagct ctggaagctg atgaaacata cgttcccaaa 1500  
 gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
 agacaaatca agaaaciaac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620  
 aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680  
 gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgctgc ggccagtcag 1740  
 gccgccttag gcttaggagg tgggtggctct ggaggcgggtg gaagcggagg cggtgatcc 1800  
 ggaggcgggtg gaagcggagg tgggtgatct ggaggcgggtg gaagcgcgcg caacggagac 1860  
 cactgtccgc tcggggcccg gcgttgctgc cgtctgcaca cggtcgcgcg gtcgctggaa 1920  
 gacctgggct gggccgattg ggtgctgtcg ccacgggagg tgcaagtgac catgtgcatc 1980  
 ggcgcgtgcc cgagccagtt ccgggcggca aacatgcacg cgcagatcaa gacgagcctg 2040  
 caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg cctgctgctg tgcccgccag ctacaatccc 2100  
 atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg gtgtcgtctc agacctatga tgacttgta 2160  
 gccaaagact gccactgcat atga 2184

<210> 130

<211> 777

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 130

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu  
 1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln  
 20 25 30

## 046387

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
 35 40 45

Phe Ala Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu  
 50 55 60

Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val  
 85 90 95

Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys  
 100 105 110

Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala  
 115 120 125

Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln  
 130 135 140

Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro  
 145 150 155 160

Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala  
 165 170 175

Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile  
 180 185 190

Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala  
 195 200 205

Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys  
 210 215 220

Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys  
 225 230 235 240

Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe  
 245 250 255

Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg  
 260 265 270

Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu  
 275 280 285

## 046387

Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala  
 290 295 300

Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser  
 305 310 315 320

Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys  
 325 330 335

Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu  
 340 345 350

Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn  
 355 360 365

Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr  
 370 375 380

Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala  
 385 390 395 400

Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro  
 405 410 415

His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu  
 420 425 430

Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu  
 435 440 445

Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys  
 450 455 460

Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu  
 465 470 475 480

Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met  
 485 490 495

Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val  
 500 505 510

Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr  
 515 520 525

Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp  
 530 535 540

046387

Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His  
 545 550 555 560

Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln  
 565 570 575

Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu  
 580 585 590

Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys  
 595 600 605

Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys  
 610 615 620

Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser  
 625 630 635 640

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 645 650 655

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys  
 660 665 670

Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser  
 675 680 685

Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val  
 690 695 700

Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala  
 705 710 715 720

Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp  
 725 730 735

Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val  
 740 745 750

Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp  
 755 760 765

Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 770 775

<210> 131

&lt;211&gt; 217

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 131

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210

215

&lt;210&gt; 132

&lt;211&gt; 216

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 132

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

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195

200

205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

&lt;210&gt; 133

&lt;211&gt; 975

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 133

```

gсacстgаac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgсgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt      660
ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacgggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg      720
ggctgggсcg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg      780
tgcccgagcc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc      840
ctgaagcccc acacgggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg      900
ctcattcaaa agaccgacac cgggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa      960
gactgccact gcata                                             975

```

&lt;210&gt; 134

&lt;211&gt; 325

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

046387

<400> 134

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
210 215 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
245 250 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
 260 265 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
 275 280 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
 290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
 305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile  
 325

<210> 135

<211> 654

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 135

```

gcacstgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag      180
ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacaagacca cgctcccgt gctgaagtcc gacggctcct tcttctcta tagcaagctc      540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga          654

```

<210> 136

<211> 984

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 136

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctct ccaacaaaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga      660
gaccactgtc cgctcggggc cgggcggttc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg      720
gaagacctgg gctggggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc      780
atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc      840
ctgcaccgcc tgaagcccga cacgggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat      900
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg      960
ttagccaaag actgssactg cata                                             984

```

<210> 137

<211> 328

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 137

```

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
           20           25           30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
           35           40           45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

```

## 046387

50                                      55                                      60  
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
    85                                      90                                      95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
    100                                      105                                      110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
    115                                      120                                      125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
    130                                      135                                      140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
    165                                      170                                      175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
    180                                      185                                      190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
    195                                      200                                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
    210                                      215                                      220  
 Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
    245                                      250                                      255  
 Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
    260                                      265                                      270  
 Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
    275                                      280                                      285  
 Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
    290                                      295                                      300

## 046387

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
 305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325

<210> 138

<211> 996

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 138

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctct ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactaac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga      660
gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcggt gctgccgtct gcacacggtc      720
cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa      780
gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccagac cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag      840
atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacgggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc      900
gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccgggggtgc gctccagacc      960
tatgatgact tgttagccaa agactgccac tgcata      996

```

<210> 139

<211> 332

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

046387

<400> 139

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asp Gly  
210 215 220

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
225 230 235 240

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro

## 046387

245 250 255

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
260 265 270

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
275 280 285

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
290 295 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
305 310 315 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325 330

&lt;210&gt; 140

&lt;211&gt; 217

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 140

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met

046387

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
210 215

<210> 141

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 141

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

046387

	100							105							110
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
	115						120				125				
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
	130					135					140				
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
145					150					155					160
Tyr	Asp	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
				165					170					175	
Tyr	Ser	Asp	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
			180					185					190		
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
		195					200					205			
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly								
	210					215									

<210> 142

<211> 975

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 142

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt      660

```

## 046387

ccgctcgggc ccgggcggtg ctgccgtctg cacacgggtcc gcgcgctcgt ggaagacctg 720  
 ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780  
 tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840  
 ctgaagcccg acacgggtgcc agcgcacctg tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatgggtg 900  
 ctcatcaaaa agaccgacac cgggggtgctg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960  
 gactgccact gcata 975

<210> 143

<211> 325

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 143

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
 210 215 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
 225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
 245 250 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
 260 265 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
 275 280 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
 290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
 305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile  
 325

<210> 144

<211> 651

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 144

gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60

ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgctcg tggacgtgtc acatgaggat 120

ccagaggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagaccaa 180

## 046387

ccccggaag aacagtacgg gagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgctccac 240  
 caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaaggc cctccccgct 300  
 cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360  
 ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420  
 ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480  
 taaaaaacta cccacccggt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540  
 accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600  
 gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 145

<211> 984

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 145

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
 ccgctgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaagggtct ccaacaaggc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgcctgggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgcctccggt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660  
 gacctgtc cgctcgggcc cgggogttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg 720  
 gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780  
 atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgagat caagacgagc 840  
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacgggtgcca gcgccctgct gcgtgccccg cagctacaat 900  
 cccatgggtg tcaattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg 960  
 ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 146  
 <211> 328  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 146  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
  
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125  
  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

## 046387

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
 210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
 245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
 260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
 275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
 290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
 305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325

<210> 147

<211> 217

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 147

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

046387

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
210 215

<210> 148

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 148

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

046387

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 149

<211> 984

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 149

gcgccggaac tgctgggscgg cccgagcgtg tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc 60

ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat 120

ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggcgtggaag tgcataacgc gaaaacccaaa 180

ccgcgcgaag aacagtatgg cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat 240

caggattggc tgaacggcaa agaataaaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg 300

ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc 360

## 046387

tgcccgccga gccgcaaaga aatgaccaa aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa 420  
 ggcttttatac cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac 480  
 tataaaacca ccccgccggt gctgaaaagc gatggcagct tttttctgta tagcaaaactg 540  
 accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa 600  
 gcgctgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcgc gcgcaacggc 660  
 gatcattgcc cgctgggccc gggccgctgc tggcgctgc atacctgctg cgcgagcctg 720  
 gaagatctgg gctgggcgga ttgggtgctg agcccgcgcg aagtgcaggt gaccatgtgc 780  
 attggcgcgt gcccgagcca gtttcgcgcg gcgaacatgc atgcgcagat taaaaccagc 840  
 ctgcatcgcc tgaaacggga taccgtgccg gcgccgtgct gcgtgccggc gagctataac 900  
 ccgatggtgc tgattcagaa aaccgatacc ggcgtgagcc tgcagacctg tgatgatctg 960  
 ctggcgaaaag attgccattg catt 984

<210> 150

<211> 328

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 150

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

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

<210> 151

<211> 651

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический

## полинуклеотид"

<400> 151  
 gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 tgtcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactaac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 152

<211> 984

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический  
 полинуклеотид"

<400> 152  
 ggcgccaacc tgctgggscg cccgagcgtg tttctgttcc cgccgaaacc gaaagatacc 60  
 ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat 120  
 ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggcgtggaag tgcataacgc gaaaaccaaaa 180  
 ccgcgcgaag aacagtatgg cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat 240  
 caggattggc tgaacggcaa agaataaaa tgcaaatgga gcaacaaagc gctgccggcg 300  
 ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggcagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc 360  
 tgcccgccga gccgcaaaga aatgacaaa aaccagggtga gcctgacctg cctggtgaaa 420  
 ggcttttctc cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac 480  
 tataaaacca ccccgccggt gctgaaaagc gatggcagct ttttctgta tagcaaaactg 540  
 accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa 600  
 gcgctgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcgc gcgcatggc 660  
 gatcattgcc cgctgggccc gggccgctgc tgccgctgc ataccgtgcg cgcgagcctg 720  
 gaagatctgg gctgggscga ttgggtgctg agcccgcgcg aagtgcaggt gaccatgtgc 780

046387

attggcgcgt gcccgagcca gtttcgcgcg gcgaacatgc atgcgcagat taaaaccagc 840  
 ctgcatcgcc tgaaacggga taccgtgccg gcgcccgtgct gcgtgccggc gagctataac 900  
 ccgatgggtgc tgattcagaa aaccgatacc ggcgtgagcc tgcagacctg tgatgatctg 960  
 ctggcgaaag attgccattg catt 984

<210> 153

<211> 328

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 153

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

## 046387

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 154

<211> 210

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 154

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

## 046387

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Lys  
210

<210> 155

<211> 209

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 155

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

046387

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly

<210> 156

<211> 954

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 156

ccgtcagtc tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 180  
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 240  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300  
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 360  
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgcacatc 420  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480  
 ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgcacctca ccgtggacaa gagcagggtg 540  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccaactacag 600  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660  
 tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg 720  
 tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggag 780  
 gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840  
 ggcacctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900  
 ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 157

<211> 318

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 157

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

## 046387

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 100 105 110  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
 165 170 175  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205  
 Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His  
 210 215 220  
 Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu  
 225 230 235 240  
 Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser  
 245 250 255  
 Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His  
 260 265 270  
 Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser  
 275 280 285  
 Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu  
 290 295 300  
 Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 305 310 315

&lt;210&gt; 158

&lt;211&gt; 633

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 158

```

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc      60
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac      180
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag      240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      300
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccggaaggag      360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg      480
ctgaagtccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      540
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                     633

```

&lt;210&gt; 159

&lt;211&gt; 963

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 159

```

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc      60
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac      180
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag      240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      300
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag      360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg      480
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg      540
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgag cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc      660
gggcgttgct gccgtctgca cacggctcgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggcccgat      720

```

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780  
 ttccgggvcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgcac 840  
 acggtgccag cgccttgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatgggtgct cattcaaaaag 900  
 accgacaccg ggggtgctgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960  
 ata 963

<210> 160

<211> 321

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 160

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

046387

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys  
210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp  
225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala  
245 250 255

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

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly  
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
305 310 315 320

Ile

<210> 161

<211> 210

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 161

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

## 046387

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Lys  
210

<210> 162

<211> 209

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 162

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

## 046387

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly

<210> 163

<211> 954

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 163

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cgggaccct 60  
 gaggtcacat gcgtgggtggg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120  
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcggggagga gcagtacaac 180  
 agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 240  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300  
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggaggag 360  
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480  
 ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcagggtg 540  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcggggc cgggcgttgc 660  
 tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgcgtg gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg 720  
 tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 780  
 gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840  
 gcgcctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900  
 ggggtgctgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 164

<211> 318

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 164

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

046387

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His  
210 215 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu  
225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser  
245 250 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His  
260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser  
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu  
290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
305 310 315

<210> 165

<211> 630

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 165

```

ссатссгтгт тсстгтттсс тссаагссыг ааггасассс тгатгатсст аагаасстссы      60
гаагтгаасст гсгтсгтсгт ггаасгтгтса сатгаггасст сагаггтсаа гттсааттгг      120
татгтггасг гасгтггаагт гсатаасгсс аагассааас ссгсггаага асасгтасаат      180
асасасстасс гсгтггтгас гтсстасст гтгстсасс асгасстггст таатгггааг      240
гаатасаагт гтааггтгтс саасааггсс стсссгстс ссатсгаааа гасстасстса      300
ааггсааагг гсгаассааг ггаасстсаа гтгтасассс тгсстсгстг саггааггасг      360
атгассаага асасггтсас сстгасстгт стсгтгаагг гсттстатсс сасгсататт      420
гстгтггаат гсгасгтсааа тггсасгсс гасаатаасст асааасстас ссасстсгстг      480
стгааатстг атгггтсст сттссттас тссаагстга ссгтггааа гасстсгстг      540
саасааггса атгтсттас гтгтсасгт атгсатгагг стстсстасаа тсасстасст      600
сасаагтсас тгтсстгтс тсгггтааа      630

```

&lt;210&gt; 166

&lt;211&gt; 963

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 166

```

сгстсасгст тсстсттсс ссаааассс ааггасассс тсатгатсст ссггасстст      60
гаггтсасат гсгтггтггт ггаасгтгас сасгаагасст стгаггтсаа гттсаасстгг      120
тасгтггасг гсгтггасгт гсатаатгсс аагассааас ссгсгггагга гсасгтасаас      180
ассасгтасст гтгтггтсас гтсстсасст гтсстгсасст асгасстггст гаатгггааг      240
гасгтасаагт гсааггтстс саасааагсс стсссасгсс ссатсгагаа аасстстстс      300
ааагссаааг гсгасгсссг агаассасас гтгтгсассс тгсссссатс ссггггаггасг      360
атгассаага асасггтсас сстгасстгс стггтсаааг гсттстатсс сасгсасатс      420
гсстгггасг гсггагассаа тгггсасгсс гасаасаасст асгасассас гсстсстсгстг      480
стггасстсг асггстсст сттсстстат асгасстса ссгтггааа гасгасггтгг      540
сасгасггга асгтстстс атгстсстг атгсатгагг стстгсасаа ссасстассг      600

```

## 046387

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660  
 gggcgttgct gccgtctgca cacgggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctggggccgat 720  
 tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgctg cccgagccag 780  
 ttccggggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgcac 840  
 acggtgccag cgccttgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaaag 900  
 accgacaccg ggggtgctgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960  
 ata 963

<210> 167

<211> 321

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 167

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
 100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

046387

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

Ile

<210> 168

<211> 227

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 168

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
1                                    5                                    10                                    15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

## 046387

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

&lt;210&gt; 169

&lt;211&gt; 226

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический

## полипептид"

&lt;400&gt; 169

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr  
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 100 105 110

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
 165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
 180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 210 215 220

Pro Gly  
 225

<210> 170  
 <211> 1005  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 170  
 gacaaaaactc acacatgccc accgtgcccc gacactgaac tcctgggggg accgtcagtc 60  
 ttcctcttcc ccccaaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120  
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac 180  
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccgctgggagg agcagtacgg cagcacgtac 240  
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300  
 tgcaaggtct ccaacaaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360  
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 420  
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480  
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc 540  
 gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600  
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660  
 ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcggtg ctgccgtctg 720  
 cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg 780  
 gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg 840  
 cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgcctgc 900  
 tgcgtgcccc ccagctacaa tcccatggtg ctattcaaa agaccgacac cgggggtgtcg 960  
 ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 1005

<210> 171  
 <211> 335  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 171  
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 20 25 30

## 046387

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr  
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 100 105 110

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
 165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
 180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 210 215 220

Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu  
 225 230 235 240

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val  
 245 250 255

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro  
 260 265 270

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu

046387

275 280 285

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala  
290 295 300

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser  
305 310 315 320

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325 330 335

<210> 172  
<211> 681  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 172  
gacaaaactc acacatgccc accgtgcccа gсacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60  
ttcctcttcc ccccaaaacc саaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120  
tgсgtggтgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggтca агттcaactg gtacgtggac 180  
ggcgtggagg tgcataatgc саagacaaaг ccgсgggagg агсagtacgg cagcacgtac 240  
cgtgtggтca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaа ggagtacaаg 300  
tgcaaggтct ccaacaaaгс cctcccagcc cccatcgaga ааaccatctc caaagccaaa 360  
gggсagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccggaaggа gatgaccaаg 420  
aaccaggтca gcctgacctg cctggтcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcсgtggag 480  
tgggagagca atgggсagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctgaagtcc 540  
gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca агagcaggтg gcagcagggg 600  
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660  
ctctccctgt ctccgggтаа а 681

<210> 173  
<211> 1014  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 173  
gacaaaactc acacatgccc accgtgcccа gсacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60

ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120  
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac 180  
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccgcggggagg agcagtacgg cagcacgtac 240  
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300  
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360  
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 420  
 aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480  
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacgacacca cgctcccgt gctggactcc 540  
 gacggctcct tcttctcta tagcgacctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600  
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660  
 ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcggggc cgggcgttgc 720  
 tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg 780  
 tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840  
 gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900  
 gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960  
 ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 174

<211> 338

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 174

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr  
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 100 105 110

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
 165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
 180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 210 215 220

Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His

325

330

335

Cys Ile

&lt;210&gt; 175

&lt;211&gt; 210

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 175

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Lys  
210

<210> 176  
<211> 209  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<221> источник  
<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 176

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

## 046387

165

170

175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly

&lt;210&gt; 177

&lt;211&gt; 954

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

&lt;400&gt; 177

```

ccgtcagtc t cctcttccc cccaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct      60
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg      180
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctcgcacc aggactggct gaatggcaag      240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      300
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag      360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgcacatc      420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg      480
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg      540
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg      600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gacctgctc cgctcgggcc cgggcgttgc      660
tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg      720
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg      780
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca      840
gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc      900
gggggtgctgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata          954

```

&lt;210&gt; 178

&lt;211&gt; 318

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 178

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His  
 210 215 220

046387

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu  
225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser  
245 250 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His  
260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser  
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu  
290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
305 310 315

<210> 179

<211> 633

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 179

```

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaccacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc      60
gaggtcacat gcgtgggtggg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg      180
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctcgcacc aggactggct gaatggcaag      240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      300
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccggaaggag      360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg      480
ctgaagtccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg      540
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                     633

```

<210> 180

<211> 963

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 180  
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 60  
 gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120  
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg 180  
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctcgcacc aggactggct gaatggcaag 240  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300  
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 360  
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgcacatc 420  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480  
 ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660  
 gggcgttgct gccgtctgca cacggctcgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggcccgat 720  
 tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780  
 ttccggggcg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgct gaagcccgac 840  
 acggtgccag cgcctgtctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900  
 accgacaccg ggggtgctgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960  
 ata 963

<210> 181  
 <211> 321  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 181  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 1 5 10 15  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

## 046387

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys  
 210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp  
 225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala  
 245 250 255

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

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
 275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly  
 290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
 305 310 315 320

Ile

<210> 182

<211> 210

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 182

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly Lys  
 210

<210> 183

<211> 209

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 183

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
 100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly

<210> 184

<211> 954

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 184

```

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccctc      60
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc      180
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtccctgcacc aggactggct gaatggcaag      240
gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      300
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgccccatc ccgggaggag      360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg      480
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg      540
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc      660
tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggcca ttgggtgctg      720
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg      780
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca      840
gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc      900
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata          954

```

<210> 185

&lt;211&gt; 318

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 185

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
 100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His



<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 187

```

ccgtcagtc t cctcttccc cccaaccacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct      60
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg      180
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctcgcacc aggactggct gaatggcaag      240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      300
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggaggag      360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgcacatc      420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg      480
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg      540
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg      600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc      660
gggcgttgct gccgtctgca cacgggtccg gcgtcgctgg aagacctggg ctgggcccgat      720
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag      780
ttccgggscg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac      840
acggtgccag cgcctctgct cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaaag      900
accgacaccg ggggtgctgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc      960
ata                                                                 963

```

<210> 188

<211> 321

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 188

```

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

```

```

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
           20           25           30

```

## 046387

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
 100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys  
 210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp  
 225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala  
 245 250 255

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

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
 275 280 285

## 046387

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly  
 290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
 305 310 315 320

Ile

<210> 189

<211> 113

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 189

Met Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys  
 1 5 10 15

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp  
 20 25 30

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala  
 35 40 45

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr  
 50 55 60

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
 65 70 75 80

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly  
 85 90 95

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
 100 105 110

Ile

<210> 190

<211> 342

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 190  
 atggcgcgca acgggggacca ctgtccgctc gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg 60  
 gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 120  
 caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 180  
 cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 240  
 cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggg gtcgctccag 300  
 acctatgatg acttgttagc caaagactgc cactgcatat aa 342

<210> 191

<211> 210

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 191

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Lys  
210

<210> 192

<211> 209

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 192

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

046387

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly

<210> 193

<211> 954

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 193

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaccacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc 60  
 gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120  
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacggc 180  
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtctctgcacc aggactggct gaatggcaag 240  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300  
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 360  
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480  
 ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcagggtg 540  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccaactacacg 600  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660  
 tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg 720  
 tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 780  
 gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcc 840

gcgcacctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatgggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900

gggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 194

<211> 318

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 194

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His  
 210 215 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu  
 225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser  
 245 250 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His  
 260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser  
 275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu  
 290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 305 310 315

<210> 195

<211> 630

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 195

ccgtcagctc tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggcttc caacaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 480

ctgaagtccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

## 046387

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 196

<211> 963

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 196

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 60  
 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg 120  
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180  
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtccctgcacc aggactggct gaatggcaag 240  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300  
 aaagccaaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 360  
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgcacatc 420  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480  
 ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgcacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgag cgcgcagggag accactgtcc gctcgggccc 660  
 gggcgttgct gccgtctgca cacgggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggcccgat 720  
 tgggtgctgt cgcacagggg ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780  
 ttccgggagg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840  
 acggtgccag cgcctgtctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaaag 900  
 accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaaga ctgccactgc 960  
 ata 963

<210> 197

<211> 321

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 197

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile



046387

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

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly  
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
305 310 315 320

Ile

<210> 198

<211> 210

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 198

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

## 046387

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly Lys  
 210

<210> 199

<211> 209

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 199

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
 100 105 110

046387

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly

<210> 200

<211> 954

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 200

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 60  
 gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120  
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180  
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtctctgcacc aggactggct gaatggcaag 240  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300  
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgccccatc ccgggaggag 360  
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480  
 ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660  
 tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

## 046387

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 780  
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840  
gcgccttgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatgggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900  
gggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 201

<211> 318

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 201

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175

046387

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His  
210 215 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu  
225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser  
245 250 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His  
260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser  
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu  
290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
305 310 315

<210> 202

<211> 630

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 202

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtctctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgcccccatg ccggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 480

ctgaagtccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 203

<211> 963

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 203

ccgtcagctc tcctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc 60  
 gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120  
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180  
 agcacgtacc gtgtgggtcag cgtctgcacc gtctctgcacc aggactggct gaatggcaag 240  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300  
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggagggag 360  
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgcacatc 420  
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480  
 ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgcagggag accactgtcc gctcgggccc 660  
 gggcgttgct gccgtctgca cacgggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggcccgat 720  
 tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780  
 ttccgggcyg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840  
 acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaaag 900  
 accgacaccg ggggtgctgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960  
 ata 963

<210> 204

<211> 321

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

046387

<400> 204

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys  
210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp  
225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala

046387

245 250 255  
Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr  
260 265 270  
Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
275 280 285  
Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly  
290 295 300  
Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
305 310 315 320

Ile

<210> 205

<211> 212

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 205

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
1 5 10 15  
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
20 25 30  
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
35 40 45  
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
50 55 60  
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
65 70 75 80  
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
85 90 95  
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
100 105 110  
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

046387

115 120 125  
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
130 135 140  
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
145 150 155 160  
Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
165 170 175  
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
180 185 190  
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
195 200 205  
Ser Pro Gly Lys  
210

<210> 206

<211> 211

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 206

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

046387

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro  
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr  
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
195 200 205

Ser Pro Gly  
210

<210> 207

<211> 960

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 207

ggtggcccgt cagtcttctt cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 60

accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 360

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420

gacatgcgcy tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480

cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtggagacc actgtccgct cgggcccggg 660

cgttgctgcc gtctgcacac ggtccgcgcg tcgctggaag acctgggctg ggccgattgg 720  
 gtgctgtcgc cacgggaggt gcaagtgacc atgtgcatcg gcgcgtgccc gagccagttc 780  
 cgggcggcaa acatgcacgc gcagatcaag acgagcctgc accgcctgaa gcccgacacg 840  
 gtgccagcgc cctgctgcgt gcccgccagc tacaatccca tgggtgctcat tcaaaagacc 900  
 gacaccgggg tgctgctcca gacctatgat gacttgttag ccaaagactg ccaactgcata 960

<210> 208

<211> 320

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 208

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro  
 145 150 155 160

## 046387

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr  
 165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 195 200 205

Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg  
 210 215 220

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp  
 225 230 235 240

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys  
 245 250 255

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

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro  
 275 280 285

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val  
 290 295 300

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 305 310 315 320

<210> 209

<211> 636

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 209

ggtggcccggt cagtcttctt cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 60

accctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 360

## 046387

aaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 480  
cccgtgctga agtccgacgg ctctttcttc ctctatagca agctcacctg ggacaagagc 540  
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600  
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 636

<210> 210

<211> 969

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 210

ggtggccccg cagtcttctt cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 60  
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120  
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 180  
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcacctcc tgcaccagga ctggctgaat 240  
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 300  
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 360  
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480  
cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc ctctatagcg acctcacctg ggacaagagc 540  
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600  
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtgcgcgcg acggagacca ctgtccgctc 660  
gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg 720  
gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg caagtgacca tgtgcatcgg cgctgccccg 780  
agccagttcc gggcggaaca catgcaacgcg cagatcaaga cgagcctgca cgcctgaag 840  
cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgogtg cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt 900  
caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag acctatgatg acttgttagc caaagactgc 960  
cactgcata 969

<210> 211

<211> 323

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 211

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro  
 145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr  
 165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 195 200 205

Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg  
 210 215 220

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp  
 225 230 235 240

## 046387

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile  
 245 250 255

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile  
 260 265 270

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys  
 275 280 285

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp  
 290 295 300

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys  
 305 310 315 320

His Cys Ile

<210> 212

<211> 212

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 212

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 145 150 155 160

Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 195 200 205

Ser Pro Gly Lys  
 210

<210> 213

<211> 211

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 213

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 100 105 110

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro  
 145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr  
 165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 195 200 205

Ser Pro Gly  
 210

<210> 214

<211> 960

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 214

```

ggtagggccggt cagtccttctt cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg      60
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      120
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag      180
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat      240
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc      300
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt gcaccctgcc cccatcccgg      360
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc      420
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct      480
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc      540

```

## 046387

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600  
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtggagacc actgtccgct cgggcccggg 660  
 cgttgctgcc gtctgcacac ggtccgcgcg tcgctggaag acctgggctg ggccgattgg 720  
 gtgctgtcgc cacgggaggt gcaagtgacc atgtgcatcg gcgcgtgccc gagccagttc 780  
 cgggcggaac acatgcacgc gcagatcaag acgagcctgc accgcctgaa gcccgcacgc 840  
 gtgccagcgc cctgctgcgt gcccgccagc tacaatccca tgggtgctcat tcaaaagacc 900  
 gacaccgggg tgctgctcca gacctatgat gacttgtag ccaaagactg ccaactgcata 960

<210> 215

<211> 320

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 215

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 100 105 110

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro

## 046387

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

<210> 216

<211> 636

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 216

ggtggccccgt cagtcttctt cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg                    60  
 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc                    120  
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag                    180  
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat                    240  
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc                    300

## 046387

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatgccgg 360  
 aaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420  
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 480  
 cccgtgctga agtccgacgg ctctttcttc ctctatagca agctcacctg ggacaagagc 540  
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600  
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 636

<210> 217

<211> 969

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 217

ggtggccccg cagtcttctt cttcccccca aaaccsaagg acaccctcat gatctcccgg 60  
 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120  
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180  
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240  
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 300  
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt gcaccctgcc cccatcccgg 360  
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420  
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480  
 cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc ctctatagcg acctcacctg ggacaagagc 540  
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600  
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtgcgcgcg acggagacca ctgtccgctc 660  
 gggccccggc gttgctgccg tctgcacacg gtccgcgctg cgctggaaga cctgggctgg 720  
 gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg 780  
 agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg cagatcaaga cgagcctgca ccgctgaag 840  
 cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt 900  
 caaaagaccg acaccggggg gtcgctccag acctatgatg acttggttagc caaagactgc 960  
 cactgcata 969

<210> 218

<211> 323

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 218

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
100 105 110

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro  
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr  
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
195 200 205

Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg  
210 215 220

046387

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp  
 225 230 235 240

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile  
 245 250 255

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile  
 260 265 270

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys  
 275 280 285

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp  
 290 295 300

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys  
 305 310 315 320

His Cys Ile

<210> 219

<211> 211

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 219

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 145 150 155 160

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 195 200 205

Pro Gly Lys  
 210

<210> 220

<211> 210

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 220

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
 145 150 155 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
 165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 195 200 205

Pro Gly  
 210

<210> 221  
 <211> 957  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 221  
 ggcccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 60  
 cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 120  
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac 180  
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctct accgtctctgc accaggactg gctgaatggc 240  
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 300  
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 360  
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac 420  
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc 480

gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 540  
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 600  
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggagaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 660  
 tgctgccgtc tgcacacggg ccgcgcgctg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 720  
 ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcacggcg cgtgcccag ccagttccgg 780  
 gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 840  
 ccagcgcct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 900  
 accgggggtg cgctccagac ctatgatgac ttgtagcca aagactgcca ctgcata 957

<210> 222

<211> 319

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 222

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
145 150 155 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
195 200 205

Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu  
210 215 220

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val  
225 230 235 240

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro  
245 250 255

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu  
260 265 270

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala  
275 280 285

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser  
290 295 300

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
305 310 315

<210> 223

<211> 633

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 223

ggcccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 60

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 120

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac 180

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 240  
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 300  
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccggaag 360  
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgca aaggcttcta tcccagcgac 420  
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 480  
 gtgctgaagt ccgacggctc cttcttctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 540  
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 600  
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 633

<210> 224

<211> 1032

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 224

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
 cgctgtggcc cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120  
 cggacccttg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgagggtcaag 180  
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240  
 cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg 300  
 aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360  
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 420  
 cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc 480  
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540  
 cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag 600  
 agcaggtggc agcaggggaa cgtctttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660  
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgcgc gcgacggaga ccaactgtccg 720  
 ctccggcccg ggcgttgctg ccgtctgcac acgggtccgc cgctcgctgga agacctgggc 780  
 tgggccgatt ggggtgctgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 840  
 ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 900  
 aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccgcca gctacaatcc catgggtgctc 960  
 attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgtc cagacctatg atgacttggt agccaaagac 1020  
 tgccactgca ta 1032

<210> 225  
 <211> 322  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 225  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 1 5 10 15  
  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 20 25 30  
  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 35 40 45  
  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 50 55 60  
  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 65 70 75 80  
  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 85 90 95  
  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 100 105 110  
  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 115 120 125  
  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 130 135 140  
  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
 145 150 155 160  
  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
 165 170 175  
  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180 185 190  
  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 195 200 205

Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 210 215 220

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 225 230 235 240

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 245 250 255

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 260 265 270

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 275 280 285

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 290 295 300

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 305 310 315 320

Cys Ile

<210> 226

<211> 211

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 226

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
145 150 155 160

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
195 200 205

Pro Gly Lys  
210

<210> 227

<211> 210

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 227

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
100 105 110

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
145 150 155 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
195 200 205

Pro Gly  
210

<210> 228

<211> 1023

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 228

atggacatga gggtgcccg ctagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120

cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 180

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcc agacaaagcc gcgggaggag 240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300

046387

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360  
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gcccccatcc 420  
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc 480  
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540  
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag 600  
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660  
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtggag accactgtcc gctcgggccc 720  
gggcgttgct gccgtctgca cacggctcgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggcccgat 780  
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 840  
ttccgggvcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 900  
acggtgccag cgccttgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaaag 960  
accgacaccg ggggtgctgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 1020  
ata 1023

<210> 229

<211> 319

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 229

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

046387

100 105 110

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
145 150 155 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
195 200 205

Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu  
210 215 220

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val  
225 230 235 240

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro  
245 250 255

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu  
260 265 270

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala  
275 280 285

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser  
290 295 300

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
305 310 315

<210> 230

<211> 633

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический

## полинуклеотид"

<400> 230  
 ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 60  
 cctgaggtca catgctggtt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 120  
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac 180  
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 240  
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 300  
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atgccggaag 360  
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggta aaggcttcta tcccagcgac 420  
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccgagaaca actacaagac cacgcctccc 480  
 gtgctgaagt ccgacggctc cttcttctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 540  
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 600  
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 633

<210> 231

<211> 966

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 231  
 ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 60  
 cctgaggtca catgctggtt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 120  
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac 180  
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 240  
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 300  
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtgca ccctgcccc atcccgggag 360  
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggta aaggcttcta tcccagcgac 420  
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccgagaaca actacgacac cacgcctccc 480  
 gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 540  
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 600  
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg 660  
 cccgggcggt gctgccgtct gcacacggtc cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc 720  
 gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccagac 780

046387

cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 840  
 gagacggtgc cagcgccttg ctgcgtgccc gccagctaca atcccatggt gctcattcaa 900  
 aagaccgaca ccgggggtgtc gctccagacc tatgatgact tgttagccaa agactgccac 960  
 tgcata 966

<210> 232

<211> 322

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 232

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 100 105 110

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
 145 150 155 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
 165 170 175

046387

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 195 200 205

Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 210 215 220

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 225 230 235 240

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 245 250 255

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 260 265 270

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 275 280 285

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 290 295 300

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 305 310 315 320

Cys Ile

<210> 233

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 233

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

## 046387

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 234

<211> 984

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 234

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360  
 ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga 660  
 gaccactgtc cgctcggggc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720  
 gaagacctgg gctggggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780  
 atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840  
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900  
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960  
 ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 235

<211> 328

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 235

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

## 046387

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro  
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325

&lt;210&gt; 236

&lt;211&gt; 216

&lt;212&gt; PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 236

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 237  
 <211> 1044  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
  
 <220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 237  
 gsacstgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag 180  
 ccgscgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
 tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga 720  
 gaccactgtc cgctcgggsc cgggcggtgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 780  
 gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 840  
 atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcy gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 900  
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 960  
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 1020  
 ttagccaaag actgscactg cata 1044

<210> 238  
 <211> 348  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность  
  
 <220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 238  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

046387

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly  
 225 230 235 240

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
 245 250 255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
 260 265 270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
275 280 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
290 295 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
305 310 315 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
325 330 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
340 345

<210> 239

<211> 996

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 239

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctcgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga      660
gcgcgcaacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcggt gctgccgtct gcacacggtc      720
cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa      780
gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccagac cagttccggg cggaacaacat gcacgcgcag      840
atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacgggtc cagcgcctct ctgcgtgccc      900

```

gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccgggggtgtc gctccagacc 960  
 tatgatgact tgttagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 240

<211> 332

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 240

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

046387

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asn Gly  
 210 215 220

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
 225 230 235 240

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
 245 250 255

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
 260 265 270

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
 275 280 285

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
 290 295 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
 305 310 315 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325 330

<210> 241

<211> 2145

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 241

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactcct 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaa atacttatat 420

gaaattgcc aagaacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaag 480

tataaagctg cttttacaga atggttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctggttgcca 540  
aagctcgatg aacttcggga tgaaggggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600  
gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660  
cagagatttc ccaaagctga gtttgacagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720  
gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780  
gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840  
aaacctctgt tggaaaaatc cactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900  
gacttgccctt cattagctgc tgattttggt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960  
gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcacctgat 1020  
tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140  
gtggaagagc ctcagaattht aatcaaacia aattgtgagc tttttgagca gcttgagag 1200  
taciaaattcc agaatgctct attagttcgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260  
ccaactcttg tagaggtctc aagaaacctc ggaagagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320  
cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380  
tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440  
ttggtgaaca ggcgacctg cttttcagct ctggaagtct atgaaacata cgttcccaaa 1500  
gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
agacaaatca agaaaciaac tgcacttggt gagctcgtga aacaciaagcc caaggcaaca 1620  
aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttccgagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680  
gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcat 1740  
gccgccttag gcttaggatc cgcgcctcag gctgcacagc aagcagcca agcagctcag 1800  
caggggaagcg cgcgcgacgg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcggtg ctgccgtctg 1860  
cacacggtcc gcgcgtcgtt ggaagacctg ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg 1920  
gaggtgcaag tgacctgtg catcggcggc tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg 1980  
cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgcctgct 2040  
tgcggtcccg ccagctacia tcccatgggt ctcatthaaa agaccgacac cgggggtgctg 2100  
ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 2145

<210> 242

<211> 715

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

## 046387

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 242

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu  
 1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln  
 20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
 35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys  
 50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu  
 65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro  
 85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu  
 100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His  
 115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg  
 130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg  
 145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala  
 165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
 180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
 195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
 210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys



## 046387

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
 485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
 500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
 515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
 530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
 545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
 565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala  
 580 585 590

Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asp Gly Asp  
 595 600 605

His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg  
 610 615 620

Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg  
 625 630 635 640

Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg  
 645 650 655

Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys  
 660 665 670

Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro  
 675 680 685

Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr  
 690 695 700

Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 705 710 715

&lt;210&gt; 243

&lt;211&gt; 339

&lt;212&gt; PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 243

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly  
1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
100 105 110

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp  
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
180 185 190

Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
210 215 220

046387

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg  
225 230 235 240

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp  
245 250 255

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile  
260 265 270

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile  
275 280 285

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys  
290 295 300

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp  
305 310 315 320

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys  
325 330 335

His Cys Ile

<210> 244

<211> 1017

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 244

```
atggaatgga gctgggtcct tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccaactccggt      60
ggcccgtcag tcttcctcct cccccaaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc      120
cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac      180
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac      240
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc      300
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc      360
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag      420
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac      480
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc      540
gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc tatagegacc tcaccgtgga caagagcag      600
```

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660  
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggagaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 720  
 tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 780  
 ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcacggcg cgtgcccag cagttcccg 840  
 gcggaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 900  
 ccagcgcct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 960  
 accgggggtg cgctccagac ctatgatgac ttgtagcca aagactgcca ctgcata 1017

<210> 245

<211> 231

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 245

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly  
 1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 100 105 110

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys  
 130 135 140

046387

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
225 230

<210> 246

<211> 693

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 246

```
atggaatgga gctgggtcct tctcttcttc ctgtcagtaa cgactgggtgt ccaactccggt      60
ggccccgtcag tcttcctcct ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccggacc      120
cctgaggtca catgcggtgg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac      180
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac      240
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc      300
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc      360
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atccccggaag      420
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac      480
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc      540
gtgctgaagt ccgacggctc cttcttctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg      600
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac      660
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa      693
```

<210> 247

<211> 342

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 247

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly  
1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
100 105 110

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp  
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
180 185 190

Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
210 215 220

046387

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly  
225 230 235 240

Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp  
245 250 255

Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr  
260 265 270

Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His  
275 280 285

Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro  
290 295 300

Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln  
305 310 315 320

Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala  
325 330 335

Lys Asp Cys His Cys Ile  
340

<210> 248

<211> 1026

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 248

```

atggaatgga gctgggtcct tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccaactccggt      60
ggcccgtcag tcttcctcct ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc      120
cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac      180
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac      240
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc      300
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc      360
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag      420
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac      480
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc      540
gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc tatagegacc tcaccgtgga caagagcagc      600

```

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660  
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg 720  
 cccgggcggt gctgccgtct gcacacggtc cgcgcgctgc tggaagacct gggctgggccc 780  
 gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccgagc 840  
 cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 900  
 gacacgggtgc cagcgcctg ctgctgccc gccagctaca atcccatggt gctcattcaa 960  
 aagaccgaca ccgggggtgtc gctccagacc tatgatgact tgtagccaa agactgccac 1020  
 tgcata 1026

<210> 249

<211> 339

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 249

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp  
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
180 185 190

Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg  
225 230 235 240

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp  
245 250 255

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile  
260 265 270

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile  
275 280 285

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys  
290 295 300

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp  
305 310 315 320

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys  
325 330 335

His Cys Ile

<210> 250

<211> 1017

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 250  
atggaatgga gctgggtcct tctcttcttc ctgtcagtaa cgactgggtgt ccaactccggt 60  
ggccccgtcag tcttctctct ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccggacc 120  
cctgaggtca catgcggtgg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180  
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac 240  
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 300  
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 360  
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtgca ccctgcccc atccccggag 420  
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttgggtca aaggcttcta tcccagcagc 480  
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc 540  
gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600  
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660  
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggagaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 720  
tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgctcgt ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 780  
ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcacggcg cgtgcccag ccagttccgg 840  
gcggaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacgggtg 900  
ccagcgcct gctgctgccc cgcagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 960  
accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgtagcca aagactgcca ctgcata 1017

<210> 251

<211> 231

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 251

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly  
1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
50 55 60

046387

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
100 105 110

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys  
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
225 230

<210> 252

<211> 693

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 252

atggaatgga gctgggtcct tctctctctc ctgtcagtaa cgactgggtg ccaactccggt 60

ggccccgtcag tcttctctct ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 120

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac 240

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 300  
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 360  
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atgccggaag 420  
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac 480  
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 540  
 gtgctgaagt ccgacggctc cttcttctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 600  
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgatg aggctctgca caaccactac 660  
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 693

<210> 253

<211> 342

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 253

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly  
 1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 100 105 110

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp  
 165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 180 185 190

Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly  
 225 230 235 240

Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp  
 245 250 255

Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr  
 260 265 270

Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His  
 275 280 285

Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro  
 290 295 300

Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln  
 305 310 315 320

Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala  
 325 330 335

Lys Asp Cys His Cys Ile  
 340

<210> 254

<211> 1026

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 254  
atggaatgga gctgggtcct tctcttcttc ctgtcagtaa cgactgggtg ccaactccggt 60  
ggccccgtcag tcttcctcct cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccggacc 120  
cctgaggtca catgcggtgg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180  
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac 240  
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 300  
aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 360  
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtgca ccctgcccc atccccggag 420  
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggca aaggcttcta tcccagcagc 480  
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc 540  
gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600  
tggcagcagg ggaacgtcct ctcattgctc gtgatgatg aggtctgca caaccactac 660  
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg 720  
cccgggcggt gctgccgtct gcacacggtc cgcgcgtcgc tggaaacact gggctgggcc 780  
gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccgagc 840  
cagttccggg cggcaaacat gcacgcgacg atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 900  
gacacgggtc cagcgcctcgt ctgctgccc gccagctaca atcccatggt gctcattcaa 960  
aagaccgaca ccgggggtgct gctccagacc tatgatgact tgtagccaa agactgccac 1020  
tgcata 1026

<210> 255

<211> 341

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 255

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

## 046387

50 55 60  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 65 70 75 80  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 85 90 95  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 100 105 110  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 115 120 125  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 130 135 140  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 145 150 155 160  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 165 170 175  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 180 185 190  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 195 200 205  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 210 215 220  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
 245 250 255  
 Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
 260 265 270  
 Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
 275 280 285  
 Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
 290 295 300

## 046387

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
305 310 315 320

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
325 330 335

Asp Cys His Cys Ile  
340

<210> 256

<211> 1023

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 256

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	120
cggaccctg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag	180
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	240
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg	300
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc acaaagccc tccagcccc catcgagaaa	360
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	420
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc	480
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg	540
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctac cgtggacaag	600
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac	660
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtggag accactgtcc gctcgggccc	720
gggcgttgct gccgtctgca cacggctcgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggcccgat	780
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag	840
ttccgggvcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgc	900
acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag	960
accgacaccg ggggtgctgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc	1020
ata	1023

<210> 257

<211> 233

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 257

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
165 170 175

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
225 230

<210> 258

<211> 699

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 258

```
atggacatga gggtgcccg tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggcg      60
cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc caaaaaccca aggacaccct catgatctcc      120
cggacccttg aggtcacatg cgtgggtggg gacgtgagcc acgaagacc tgagggtcaag      180
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag      240
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcttgacca ggactggctg      300
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa      360
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc      420
cggaaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc      480
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccag      540
cctcccgtgc tgaagtccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag      600
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac      660
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa                               699
```

<210> 259

<211> 344

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 259

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
35 40 45

## 046387

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 165 170 175

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 180 185 190

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
 225 230 235 240

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 245 250 255

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
 260 265 270

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
 275 280 285

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
 290 295 300

046387

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
 305 310 315 320

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
 325 330 335

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 340

<210> 260

<211> 1032

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 260

```

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg      60
cgctgtggcc cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc      120
cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgagggtcaag      180
ttcaactggg acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag      240
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tctcgcacca ggactggctg      300
aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa      360
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc      420
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc      480
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg      540
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag      600
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac      660
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgcgc gcgacggaga ccaactgtccg      720
ctcgggcccc ggcgttgctg ccgtctgcac acgggtcccg cgtcgctgga agacctgggc      780
tgggccgatt gggtgctgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc      840
ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg      900
aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccggca gctacaatcc catggtgctc      960
attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgtc cagacctatg atgacttggt agccaaagac     1020
tgccactgca ta                                                                1032
    
```

<210> 261

&lt;211&gt; 341

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 261

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

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

046387

210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
 225 230 235 240

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
 245 250 255

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
 260 265 270

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
 275 280 285

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
 290 295 300

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
 305 310 315 320

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
 325 330 335

Asp Cys His Cys Ile  
 340

<210> 262

<211> 1023

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 262

atggacatga ggggtgcccg ctagctoctg gggctoctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtggcc cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120

cggacccttg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgagggtcaag 180

ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcc aagacaaagcc gcgggaggag 240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300

aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gccccatcc 420

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc 480

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcgacctcac cgtggacaag 600  
 agcaggtggc agcaggggaa cgtctttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660  
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtggag accactgtcc gctcgggccc 720  
 gggcgttgct gccgtctgca cacggtcocgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggcccgat 780  
 tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 840  
 ttccgggcyg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgcag 900  
 acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaaag 960  
 accgacaccg ggggtgctgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 1020  
 ata 1023

<210> 263

<211> 233

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 263

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 115 120 125

046387

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met  
 130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 165 170 175

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 225 230

<210> 264

<211> 699

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 264

atggacatga gggtgcccg ctagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
 cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120  
 cggacccttg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 180  
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240  
 cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300  
 aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360  
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatgc 420  
 cggaaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc 480  
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 540  
 cctcccgtgc tgaagtccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag 600  
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660  
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 699

&lt;210&gt; 265

&lt;211&gt; 344

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 265

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 165 170 175

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 180 185 190

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 195 200 205

046387

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
 225 230 235 240

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 245 250 255

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
 260 265 270

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
 275 280 285

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
 290 295 300

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
 305 310 315 320

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
 325 330 335

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 340

<210> 266

<211> 1032

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 266

atggacatga gggtgcccg ctagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtggcc cgctcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	120
cggacccttg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgagggtcaag	180
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcc aagacaaagcc gcgggaggag	240
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg	300
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	360
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gccccatcc	420
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc	480

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540  
 cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag 600  
 agcaggtggc agcaggggaa cgtttttca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac 660  
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgctc gcgacggaga cactgtccg 720  
 ctccgggccg ggcgttgctg ccgtctgcac acgggtccgc cgtcgtgga agacctgggc 780  
 tgggcccatt ggggtgctgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 840  
 ccgagccagt tccgggcccgc aaacatgcac gcgagatca agacgagcct gcaccgcctg 900  
 aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccgcca gctacaatcc catgggtgctc 960  
 attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgtc cagacctatg atgacttggt agccaaagac 1020  
 tgccactgca ta 1032

<210> 267

<211> 217

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 267

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 268

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 268

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 269

<211> 325

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 269

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

## 046387

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
210 215 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
245 250 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
260 265 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
275 280 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile  
325

&lt;210&gt; 270

<211> 975  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 270

gsacstgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaaag	180
ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa	420
ggcttctatc ccagcgacat cgcctggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480
tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc	540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	600
gctctgcaca accactaac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt	660
ccgctcgggc ccgggcggtg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg	720
ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg	780
tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc	840
ctgaagcccg acacggtgcc agcgcctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg	900
ctcattcaaa agaccgacac cggggtgctg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa	960
gactgccact gcata	975

<210> 271  
 <211> 651  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 271

gsacstgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaaag	180
ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac	240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
 ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacaagacca cgcctcccgt gctgaagtcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 272

<211> 328

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 272

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

046387

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 273

<211> 984

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 273

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtgggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660  
 gacctgtc cgctcggggc cgggcggttc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720  
 gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctatgctg 780  
 atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840  
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900  
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg 960  
 ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 274

<211> 217

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 274

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

## 046387

85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 275  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический  
 полипептид"  
 <400> 275  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His



## 046387

50                                      55                                      60  
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                                     85                                      90                                      95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                                     100                                      105                                      110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
                                     115                                      120                                      125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                                     130                                      135                                      140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                     165                                      170                                      175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                                     180                                      185                                      190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                     195                                      200                                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
                                     210                                      215                                      220  
 Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
                                     245                                      250                                      255  
 Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
                                     260                                      265                                      270  
 Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
                                     275                                      280                                      285  
 Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
                                     290                                      295                                      300

## 046387

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
 305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile  
 325

<210> 277

<211> 975

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 277

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaaag      180
ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctct ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactaac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt      660
ccgctcgggc ccgggcgctg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg      720
ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg      780
tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc      840
ctgaagcccg acacggtgcc agcgccttgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatgggtg      900
ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa      960
gactgccact gcata                                             975

```

<210> 278

<211> 651

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

046387

<400> 278  
 gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtgctccac 240  
 caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaagggtg ccaacaaggc cctccccgct 300  
 cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360  
 ctgcctcctg gcaggaagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420  
 ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480  
 taaaaaacta cccaccctg gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540  
 accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600  
 gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 279

<211> 328

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 279

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

## 046387

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 280

<211> 984

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 280

```

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag      180
ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccattcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc      360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggctc gcctgacctg cctggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc      540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga      660
gacctgtc cgctcggggc cgggcggttc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg      720
gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc      780
atcggcgcgt gcccgagcca gttccggggc gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc      840
ctgcaccgcc tgaagcccga cacgggtgca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat      900
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctc tgatgacttg      960
ttagccaaag actgccactg cata                                          984

```

<210> 281

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 281

```

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1           5           10          15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                20          25          30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
                35          40          45

```

## 046387

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 282

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 282

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

## 046387

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 283

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 283

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

## 046387

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 284

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 284

## 046387

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 285

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

046387

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 285

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 286

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 286

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 287  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 287  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 288

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 288

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

046387

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 289

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 289

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

## 046387

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 290

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 290

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 291

<211> 216

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 291

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

## 046387

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 292

<211> 209

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 292

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

## 046387

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly

<210> 293

<211> 209

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 293

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 100 105 110

## 046387

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly

<210> 294

<211> 226

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 294

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr  
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 100 105 110

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 165 170 175

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 210 215 220

Pro Gly  
 225

<210> 295

<211> 209

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 295

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

## 046387

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly

<210> 296

<211> 209

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 296

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

## 046387

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly

<210> 297

<211> 209

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 297

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

046387

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly

<210> 298

<211> 209

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 298

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

## 046387

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly

<210> 299

<211> 211

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

## 046387

&lt;400&gt; 299

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 145 150 155 160

Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 195 200 205

Ser Pro Gly  
 210

&lt;210&gt; 300

&lt;211&gt; 211

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

## 046387

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 300

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 145 150 155 160

Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 195 200 205

Ser Pro Gly  
 210

&lt;210&gt; 301

&lt;211&gt; 210

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; источник

&lt;223&gt; /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

&lt;400&gt; 301

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 145 150 155 160

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 195 200 205

Pro Gly  
 210

<210> 302  
 <211> 210  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <221> источник  
 <223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 302  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 1 5 10 15  
  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 20 25 30  
  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 35 40 45  
  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 50 55 60  
  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 65 70 75 80  
  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 85 90 95  
  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 100 105 110  
  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 115 120 125  
  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 130 135 140  
  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 145 150 155 160  
  
 Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 165 170 175  
  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180 185 190  
  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 195 200 205

Pro Gly  
210

<210> 303

<211> 212

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 303

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 195 200 205

Ser Pro Gly Lys  
 210

<210> 304

<211> 211

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 304

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 145 150 155 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 195 200 205

Pro Gly Lys  
 210

<210> 305

<211> 210

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 305

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly Lys  
 210  
 317

1

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гибридный белок, содержащий область фактора дифференцировки и роста 15 (GDF15), соединенную с полипептидом альбумина человека (HSA), где

область GDF15 содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 85% идентичность последовательности SEQ ID NO: 4, 8 или 12;

HSA полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; и

область GDF15 соединена с HSA полипептидом посредством полипептидного линкера, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113, 116, 119, 122 или 125.

2. Гибридный белок по п.1, где область GDF15 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 или 55.

3. Гибридный белок по п.1, где GDF15 область содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90% идентичность SEQ ID NO: 12, и содержит мутацию аспартата или глутамина в положении 3.

4. Гибридный белок по п.3, где мутация в положении 3 представляет собой N3Q мутацию.

5. Гибридный белок по п.1, где гибридный белок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115, 118, 121, 124 или 127.

6. Гибридный белок по любому из пп.1-5, дополнительно содержащий второй HSA полипептид, где второй HSA полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110.

7. Конструкция, содержащая (i) первый белок, содержащий гибридный белок, содержащий область фактора дифференцировки и роста 15 (GDF15), соединенную с полипептидом альбумина человека (HSA),

где область GDF15 содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 85% идентичность последовательности SEQ ID NO: 4, 8 или 12;

HSA полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; и

область GDF15 соединена с HSA полипептидом через полипептидный линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113, 116, 119, 122 или 125, и

(ii) второй белок, содержащий область GDF15, где область GDF15 содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 85% идентичность последовательности SEQ ID NO: 4, 8 или 12.

8. Конструкция по п.7, где область GDF15 второго белка содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 или 55.

9. Конструкция по п.8, где область GDF15 второго белка содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности SEQ ID NO: 12, и содержит мутацию аспартата или глутамина в положении 3.

10. Конструкция по п.9, где мутация области GDF15 второго белка в положении 3 представляет собой N3Q мутацию.

11. Конструкция по любому из пп.7-10, где второй белок дополнительно содержит полипептид альбумина человека (HSA), где HSA полипептид второго белка содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110.

12. Конструкция по п.11, где область GDF15 второго белка соединена с HSA полипептидом посредством полипептидного линкера.

13. Конструкция по п.12, где полипептидный линкер второго белка содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125 или 128.

14. Конструкция по п.12 или 13, где полипептидный линкер второго белка содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, 113, 116, 119, 122, 125 или 128.

15. Конструкция по п.14, где второй белок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112, 115, 118, 121, 124, 127 или 130.

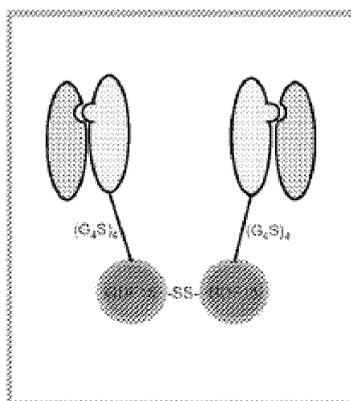
16. Конструкция по любому из пп.11-15, где второй белок дополнительно содержит второй HSA полипептид, где второй HSA полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110.

17. Конструкция по любому из пп.7-16, где первый белок и второй белок связаны посредством дисульфидной связи.

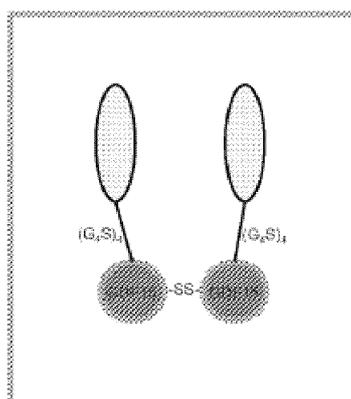
18. Фармацевтическая композиция, содержащая гибридный белок по любому из пп.1-6 или конструкцию по любому из пп.7-17, для лечения метаболического нарушения.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, где метаболическое нарушение представляет собой диабет, ожирение, дислипидемию или диабетическую нефропатию.

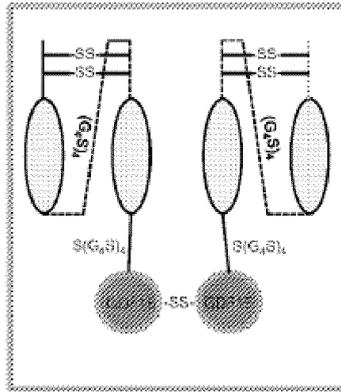
20. Фармацевтическая композиция, содержащая гибридный белок по любому из пп.1-6 или конструкцию по любому из пп.7-17, для снижения потребления пищи, веса тела, уровней инсулина, уровней триглицерида, уровней холестерина или уровней глюкозы у субъекта.



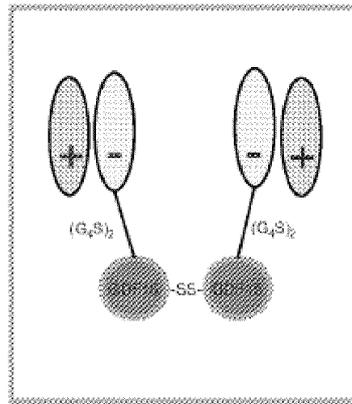
Фиг. 1



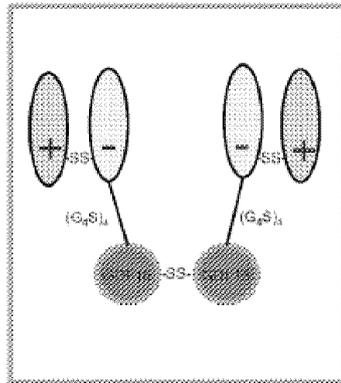
Фиг. 2



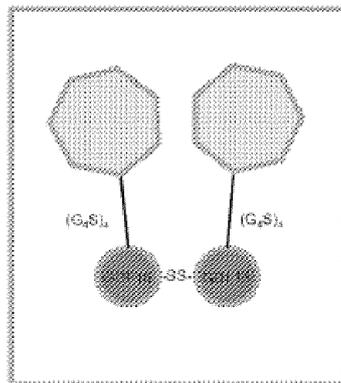
Фиг. 3



Фиг. 4

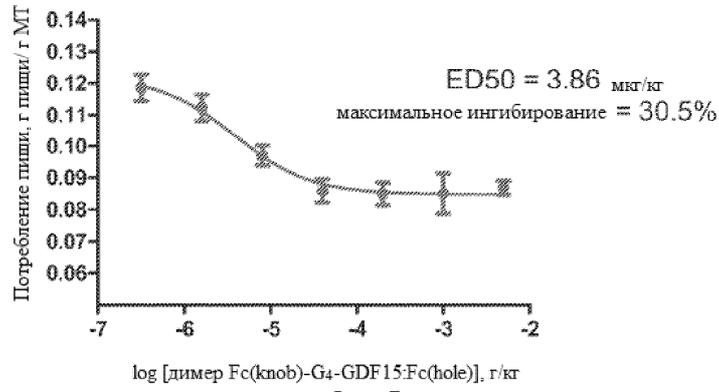


Фиг. 5

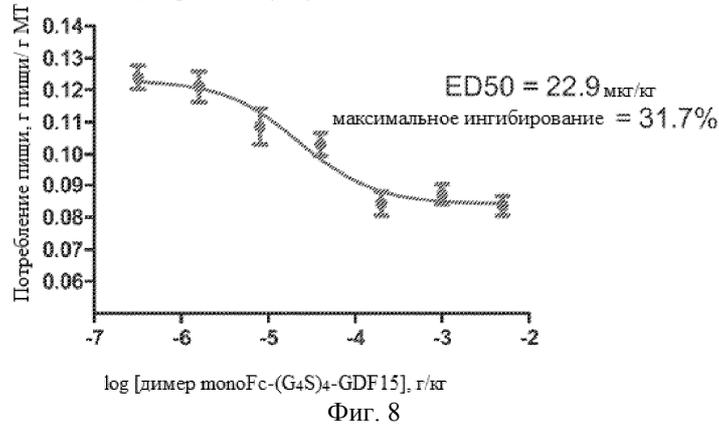


Фиг. 6

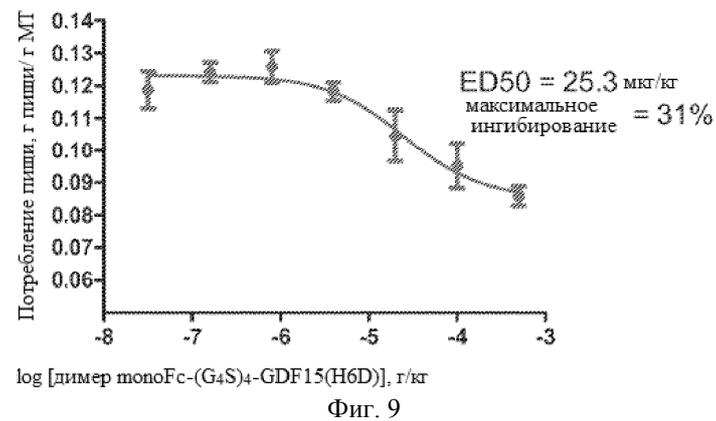
## Анализ потребления пищи

Димер Fc(кноб)-G<sub>4</sub>-GDF15:Fc(hole)

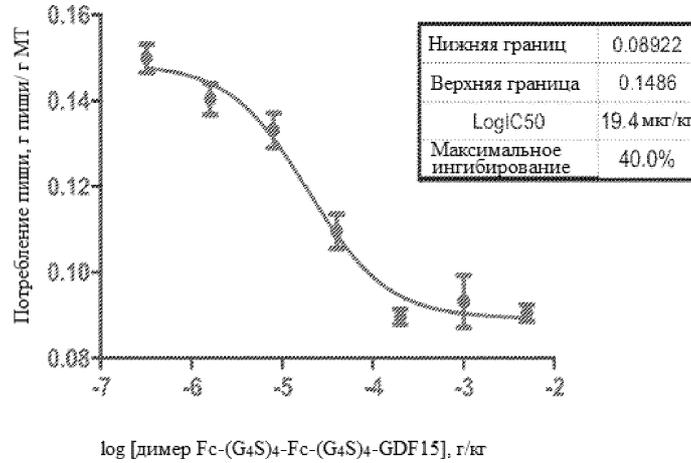
## Анализ потребления пищи

Димер моноFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15

## Анализ потребления пищи

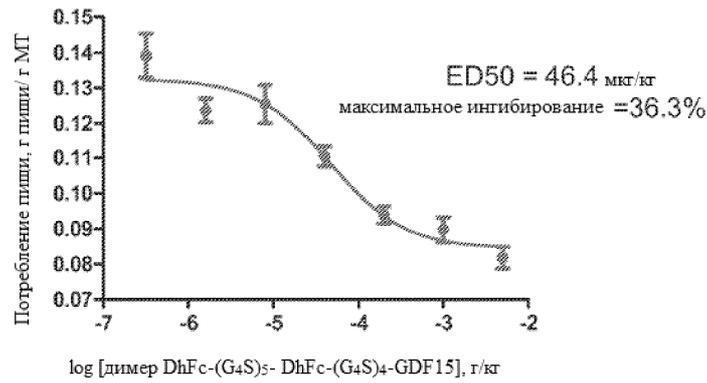
Димер моноFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D)

## Анализ потребления пищи

Димер Fc-(G4S)<sub>4</sub>-Fc-(G4S)<sub>4</sub>-GDF15

Фиг. 10

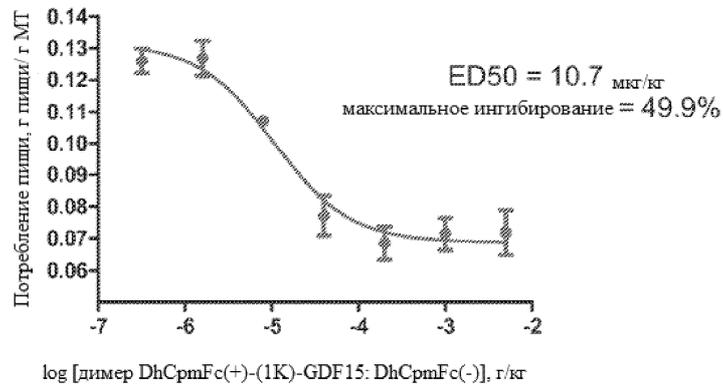
## Анализ потребления пищи

Димер DhFc-(G4S)<sub>5</sub>-DhFc-(G4S)<sub>4</sub>-GDF15

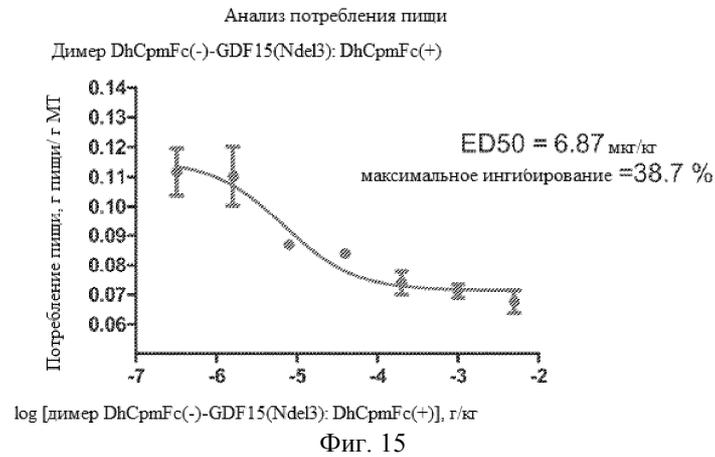
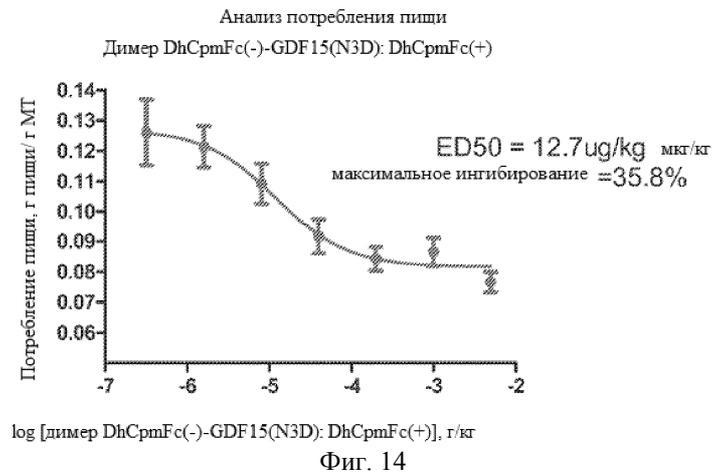
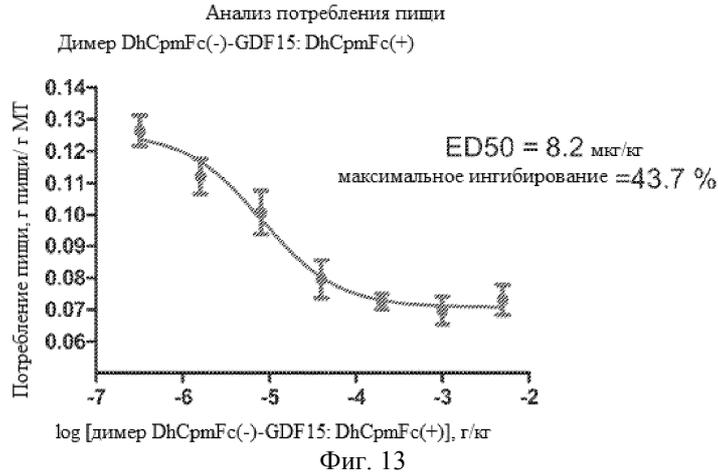
Фиг. 11

## Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15: DhCpmFc(-)

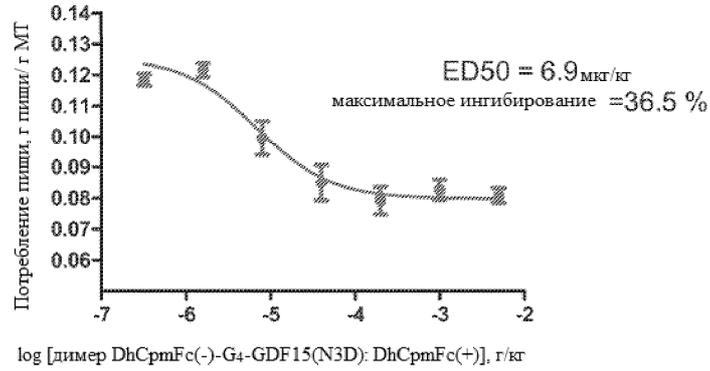


Фиг. 12



## Анализ потребления пищи

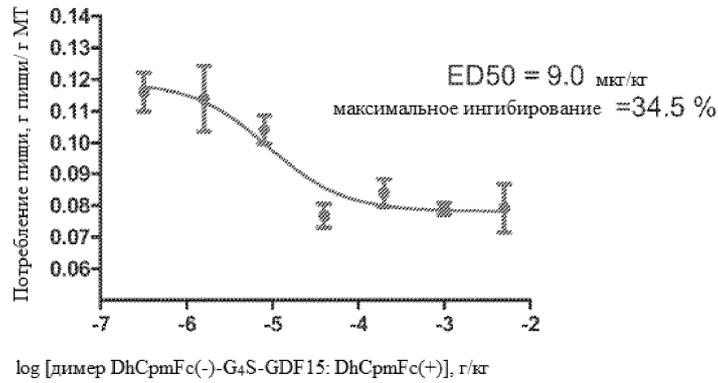
Димер DhCpmFc(-)-G4-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)



Фиг. 16

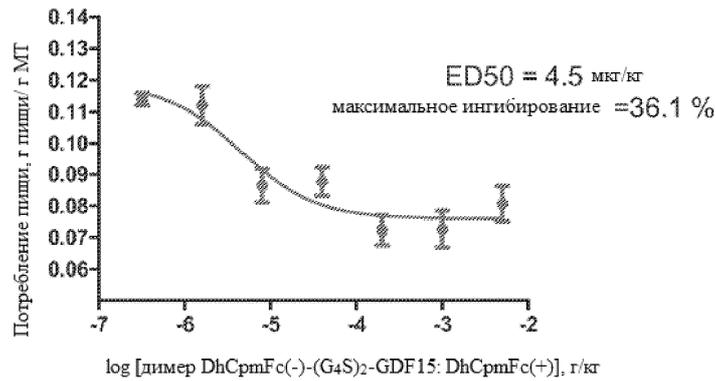
## Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)-G4S-GDF15: DhCpmFc(+)



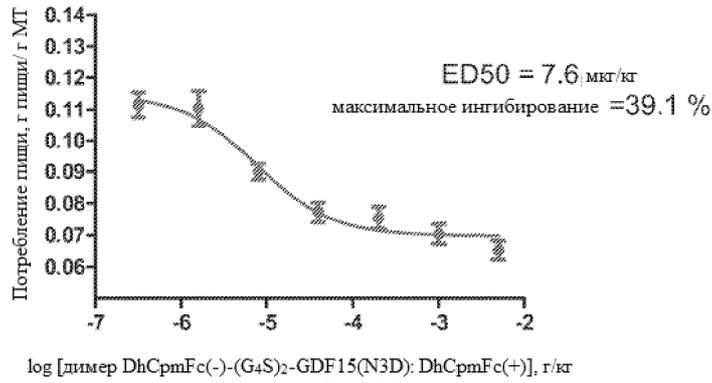
Фиг. 17

## Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)-(G4S)<sub>2</sub>-GDF15: DhCpmFc(+)

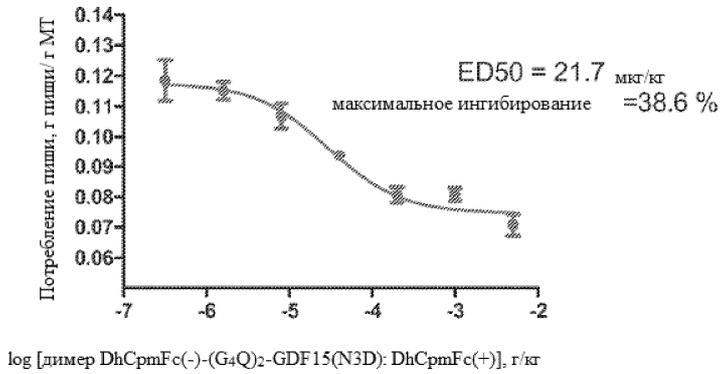
Фиг. 18

Анализ потребления пищи  
 Димер DhCpmFc(-)-(G4S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)



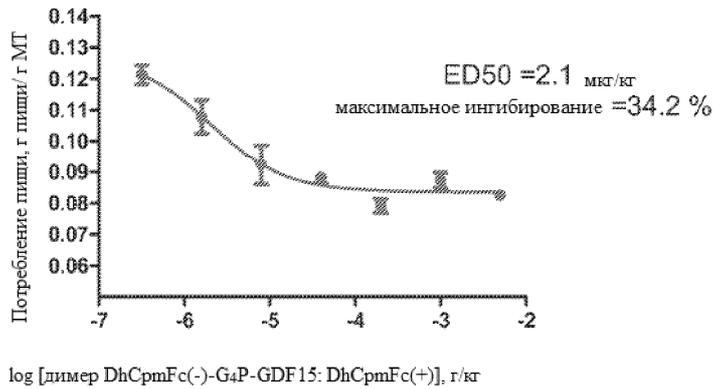
Фиг. 19

Анализ потребления пищи  
 Димер DhCpmFc(-)-(G4Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)



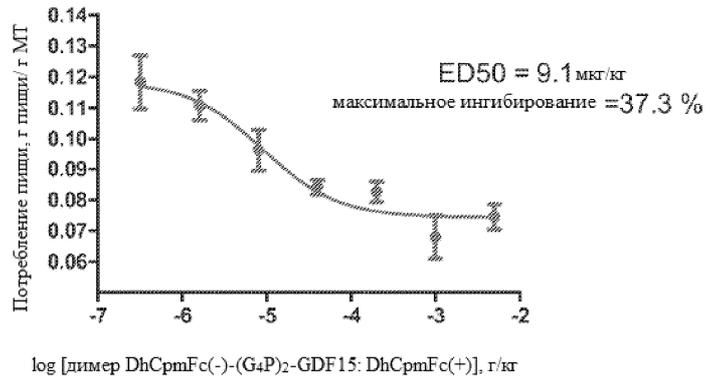
Фиг. 20

Анализ потребления пищи  
 Димер DhCpmFc(-)-G4P-GDF15: DhCpmFc(+)



Фиг. 21

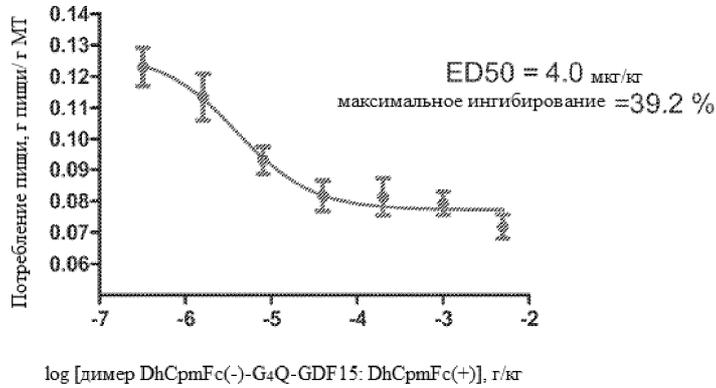
## Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)-(G4P)<sub>2</sub>-GDF15: DhCpmFc(+)

Фиг. 22

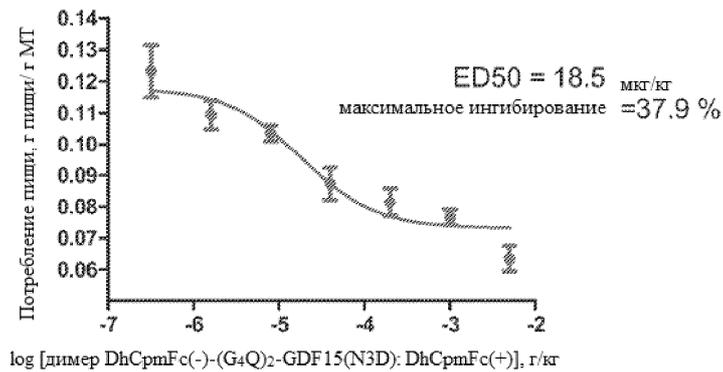
## Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)-G4Q-GDF15: DhCpmFc(+)



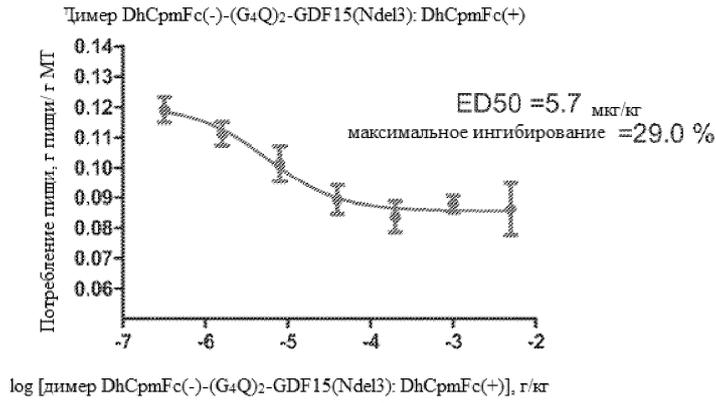
Фиг. 23

## Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)-(G4Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)

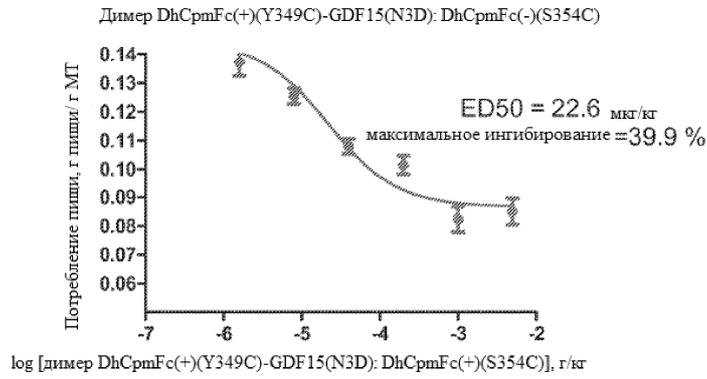
Фиг. 24

Анализ потребления пищи



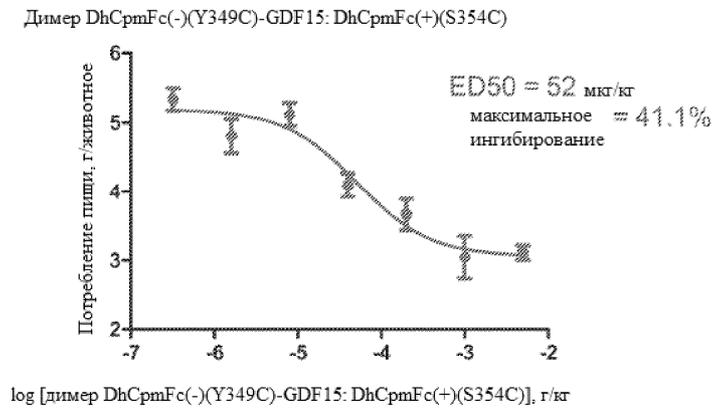
Фиг. 25

Анализ потребления пищи



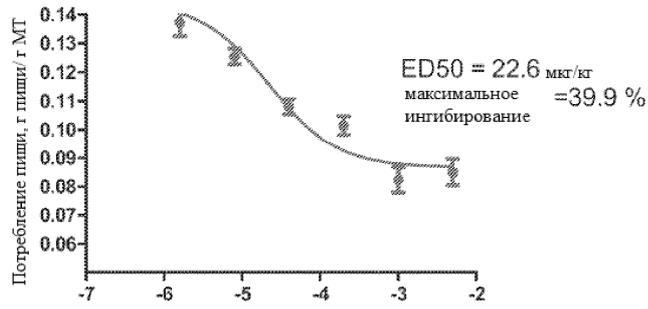
Фиг. 26

Анализ потребления пищи



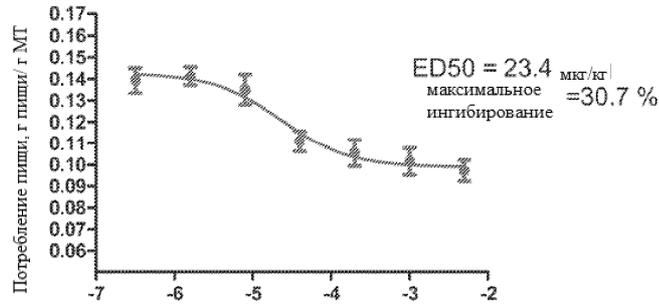
Фиг. 27

Анализ потребления пищи  
 Димер DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(S354C)



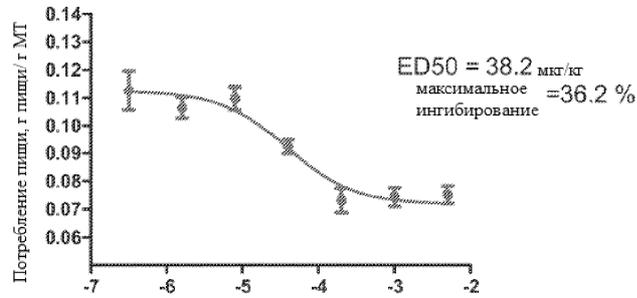
log [димер DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(S354C)], г/кг  
 Фиг. 28

Анализ потребления пищи  
 Димер DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(S354C)



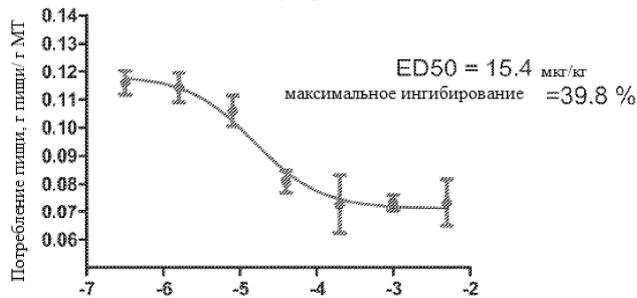
log [димер DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(S354C)], г/кг  
 Фиг. 29

Анализ потребления пищи  
 Димер DhCpmFc(-)(Y349C)-G4-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(S354C)



log [димер DhCpmFc(-)(Y349C)-G4-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(S354C)], г/кг  
 Фиг. 30

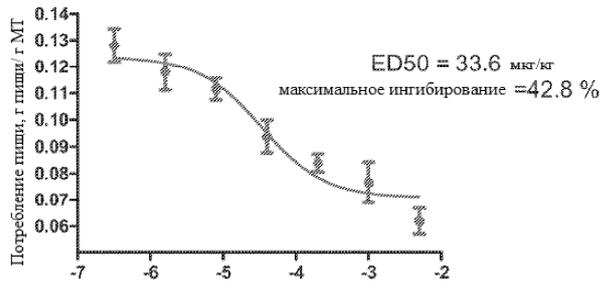
Анализ потребления пищи  
 Димер DhCpmFc(-)(Y349C)-(G4S)2-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(S354C)



log [димер DhCpmFc(-)(Y349C)-(G4S)2-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(S354C)], г/кг  
 Фиг. 31

Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)(Y349C)-(G4Q)2-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(S354C)

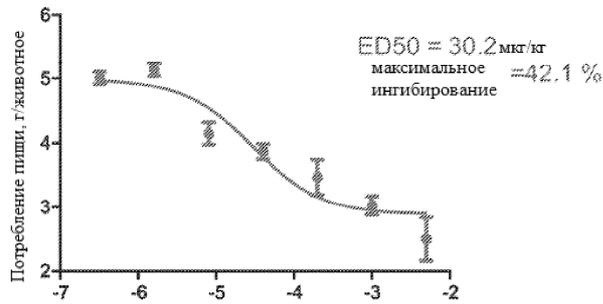


log [димер DhCpmFc(-)(Y349C)-(G4Q)2-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(S354C)], г/кг

Фиг. 32

Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)(L351C)-(G4S)2-GDF15: DhCpmFc(+)(L351C)

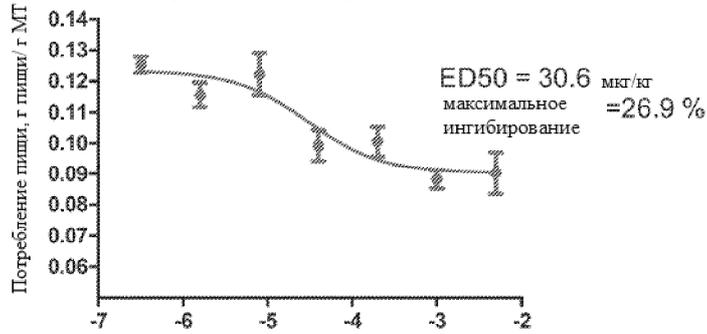


log [димер DhCpmFc(-)(L351C)-(G4S)2-GDF15: DhCpmFc(+)(L351C)], г/кг

Фиг. 33

Анализ потребления пищи

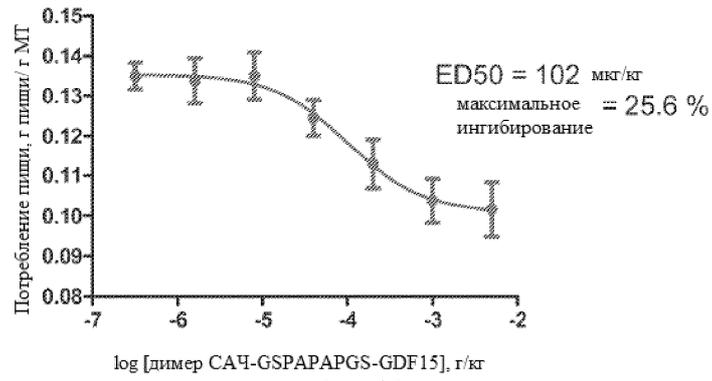
Димер САЧ-GSAAQAAQGS-GDF15



log [димер САЧ-GSAAQAAQGS-GDF15], г/кг

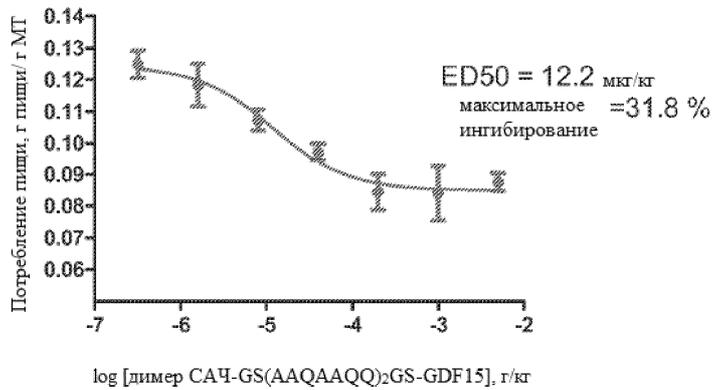
Фиг. 34

Анализ потребления пищи  
Димер САЧ-GSPAPAPGS-GDF15



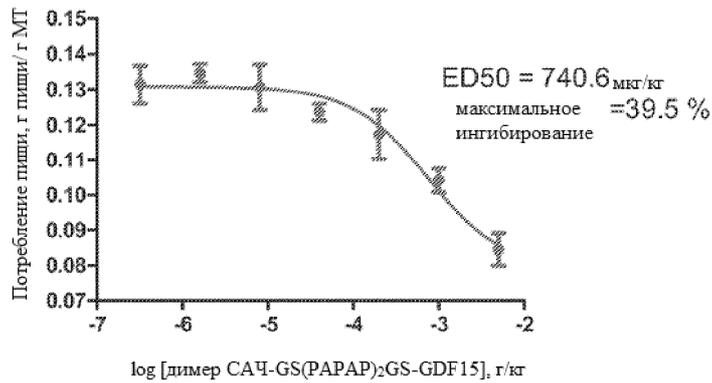
Фиг. 35

Анализ потребления пищи  
Димер САЧ-GS(AAQAAQQ)<sub>2</sub>GS-GDF15



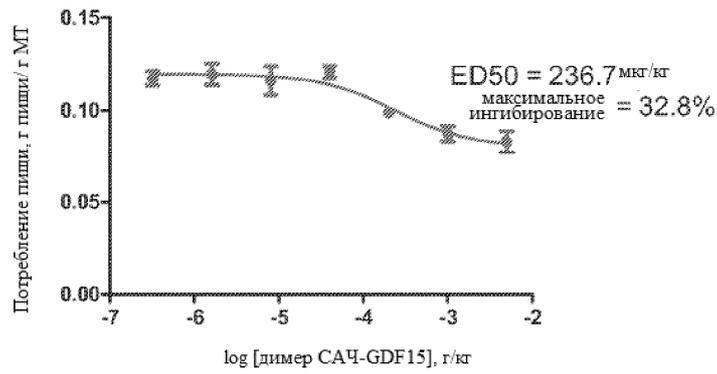
Фиг. 36

Анализ потребления пищи  
Димер САЧ-GS(PAPAP)<sub>2</sub>GS-GDF15



Фиг. 37

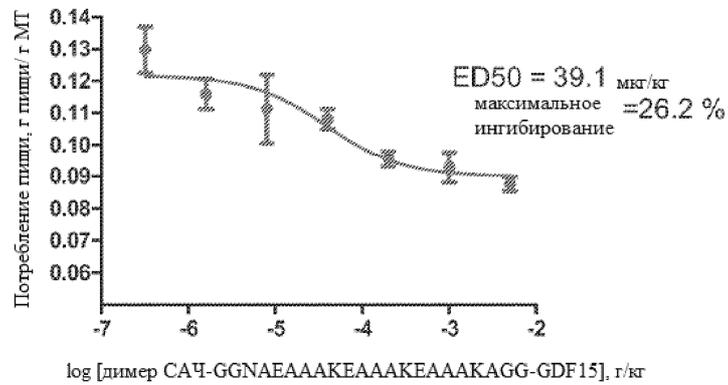
Анализ потребления пищи  
Димер САЧ-GDF15



Фиг. 38

Анализ потребления пищи

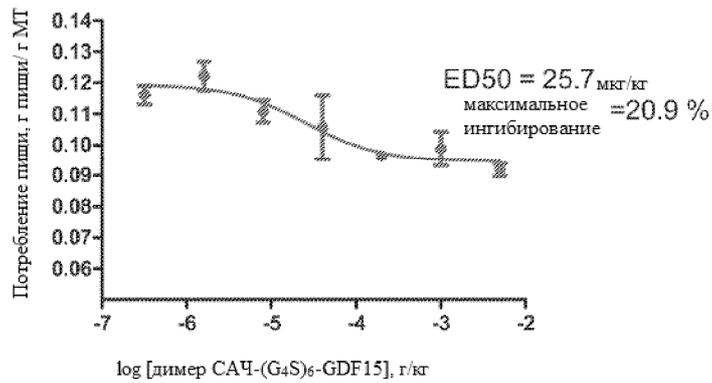
Димер САЧ-GGNAEAAAКЕАААКЕАААКAGG-GDF15



Фиг. 39

Анализ потребления пищи

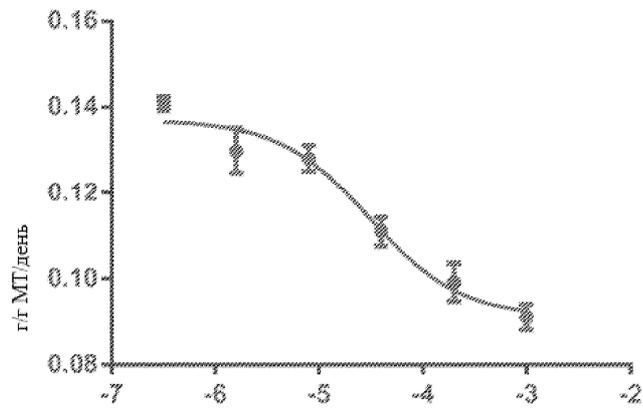
Димер САЧ-(G4S)<sub>6</sub>-GDF15



Фиг. 40

## Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(N297G)

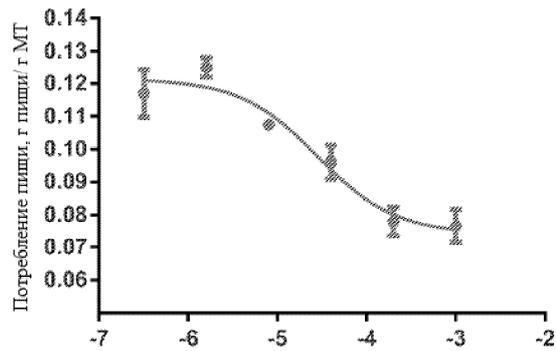


log [димер DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(N297G)], г/кг

Фиг. 41

## Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(N297G)

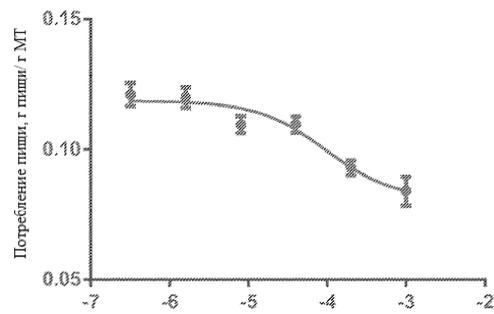


log [димер DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(N297G)], г/кг

Фиг. 42

## Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)

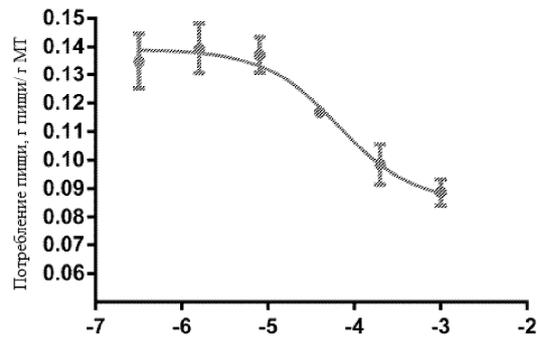


log [димер DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)], г/кг

Фиг. 43

Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)

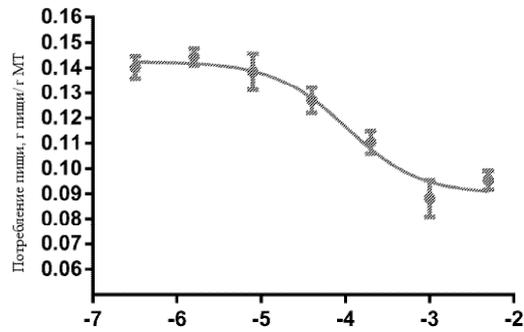


log [димер DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)], г/кг

Фиг. 44

Анализ потребления пищи

Димер DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)

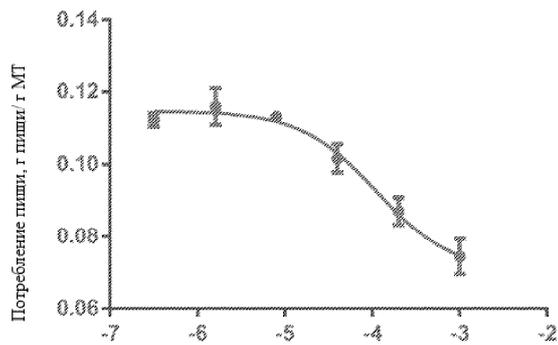


log [димер DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)], г/кг

Фиг. 45

Анализ потребления пищи

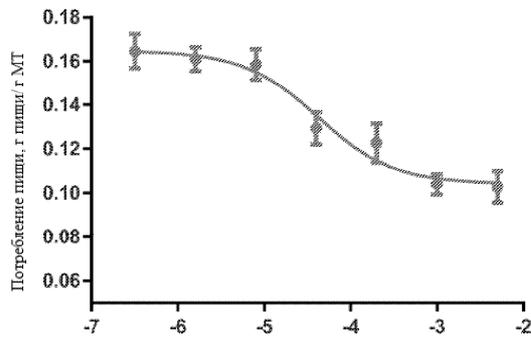
Димер DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)



log [димер DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)], г/кг

Фиг. 46

Анализ потребления пищи  
 Димер DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)

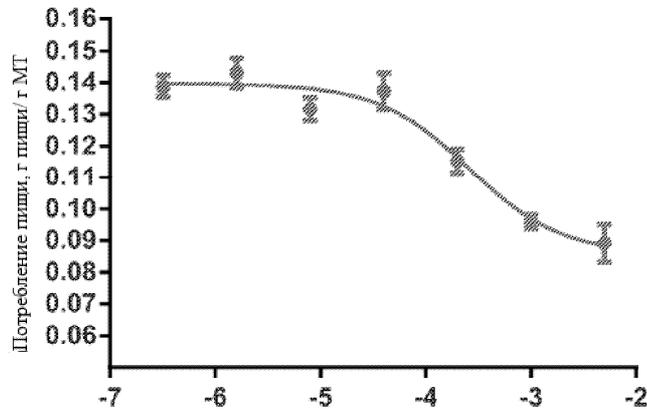


log [димер DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)], г/кг

Фиг. 47

Анализ потребления пищи

Димер CpмFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3): CpмFc(+)(N297G)

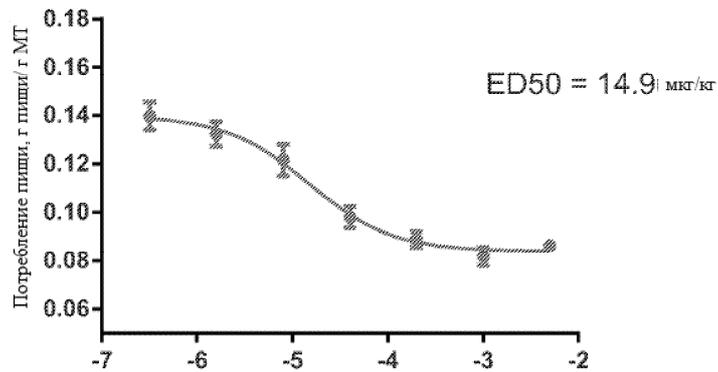


log [димер CpмFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3): CpмFc(+)(N297G)], г/кг

Фиг. 48

Анализ потребления пищи

Димер Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3): Dh3CpmFc(+)

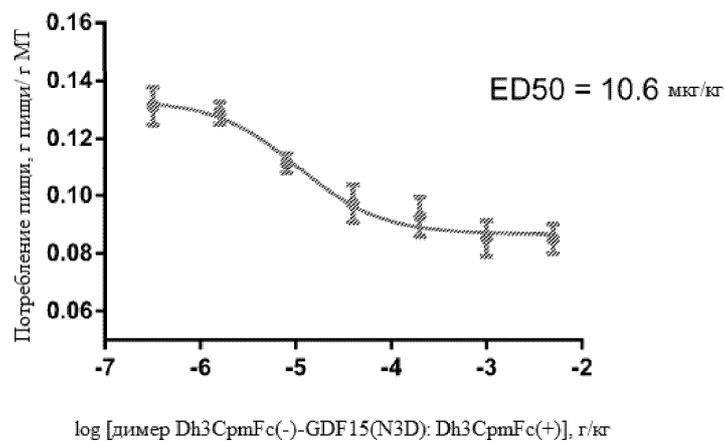


log [димер Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3): Dh3CpmFc(+)], г/кг

Фиг. 49

## Анализ потребления пищи

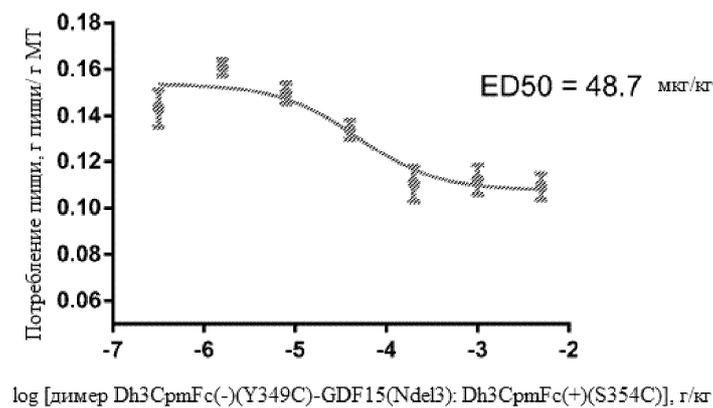
Димер Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D): Dh3CpmFc(+)



Фиг. 50

## Анализ потребления пищи

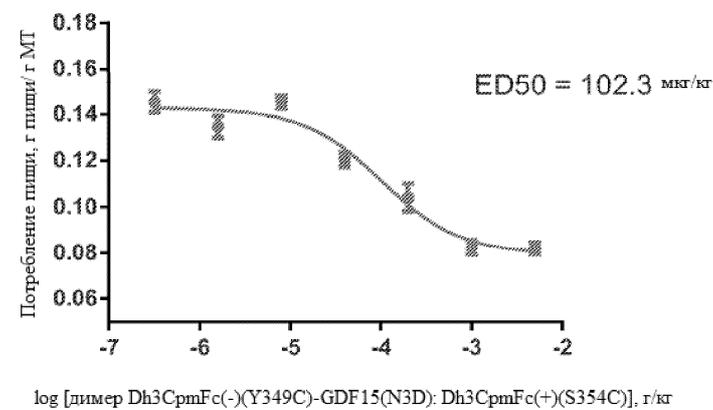
Димер Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3): Dh3CpmFc(+)(S354C)



Фиг. 51

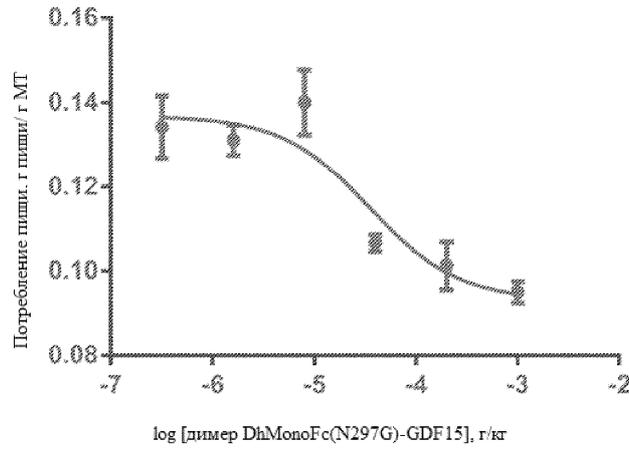
## Анализ потребления пищи

Димер Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D): Dh3CpmFc(+)(S354C)

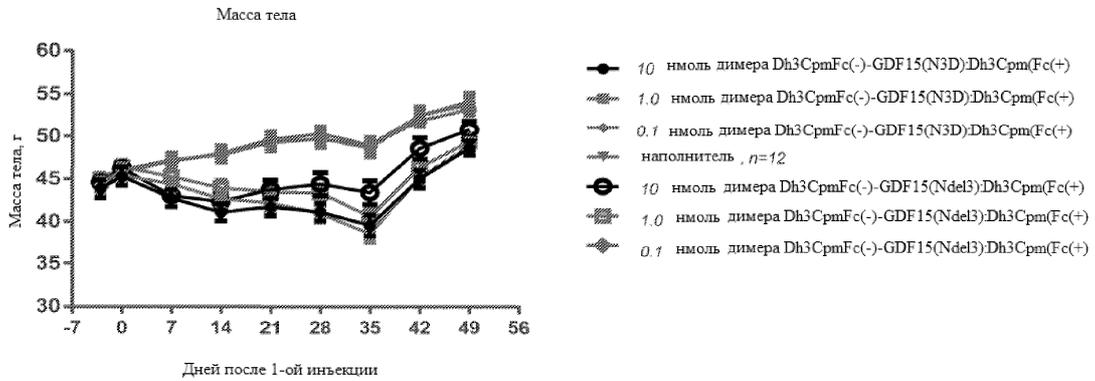


Фиг. 52

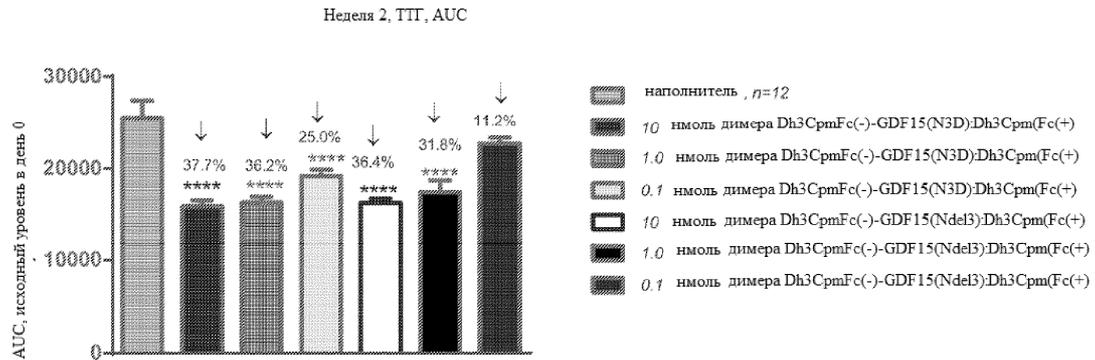
Анализ потребления пищи  
Димер DhMonoFc(N297G)-GDF15



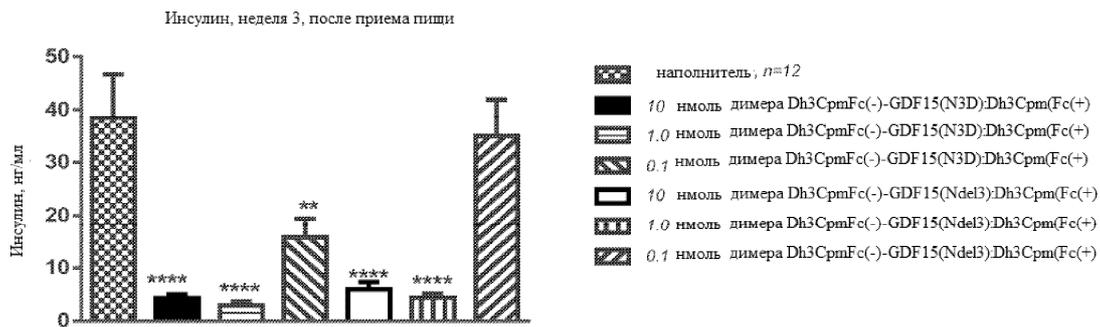
Фиг. 53



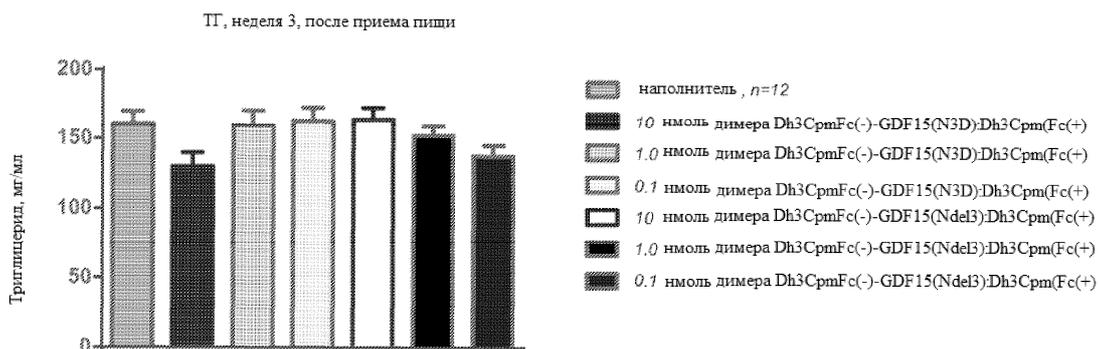
Фиг. 54



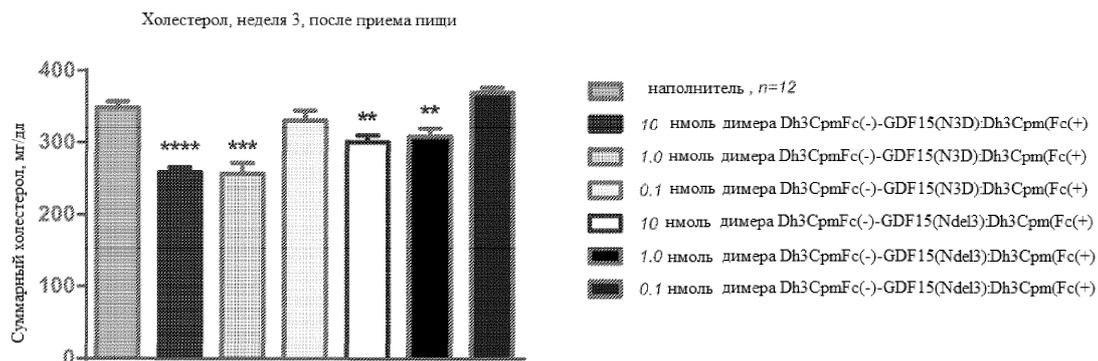
Фиг. 55



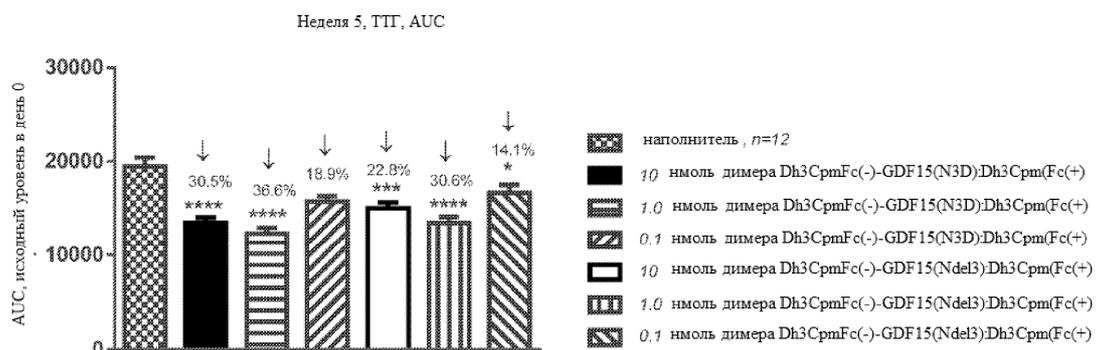
Фиг. 56



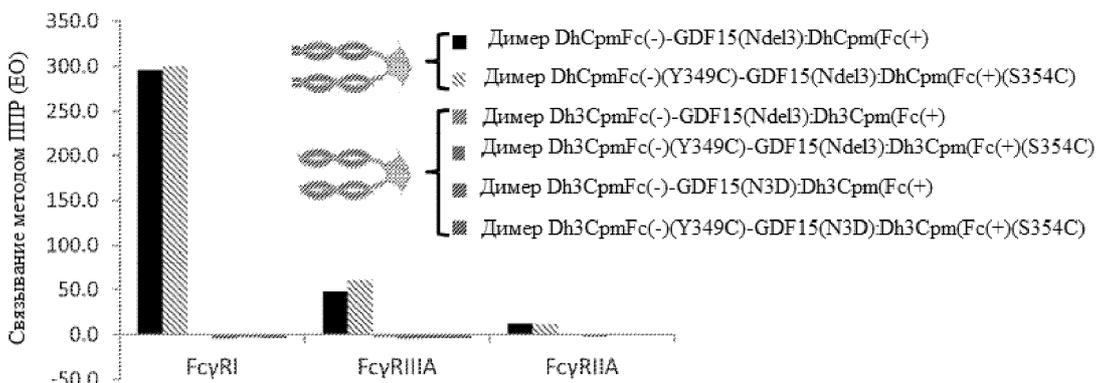
Фиг. 57



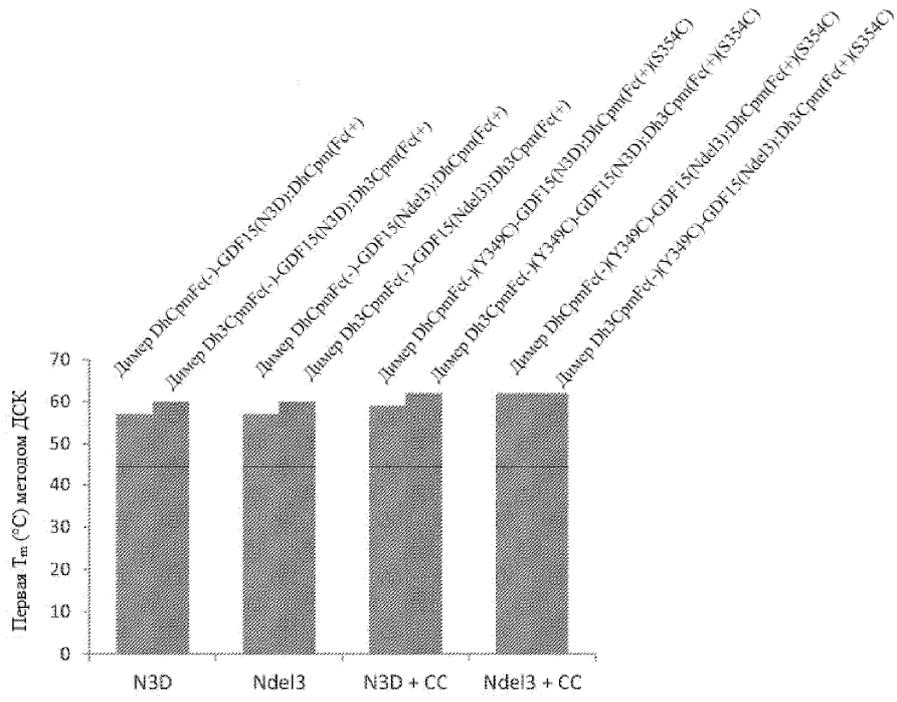
Фиг. 58



Фиг. 59



Фиг. 60



Фиг. 61



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2