(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201790273 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.07.31

(22) Дата подачи заявки
2015.07.29

(51) Int. Cl. ***C07K 14/195*** (2006.01)
A61K 39/02 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ФЛАГЕЛЛИНОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

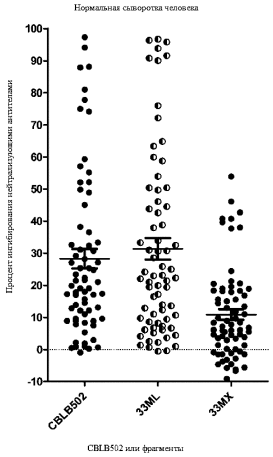
(31) **62/031,116; 62/110,744; 62/117,366**
(32) **2014.07.30; 2015.02.02; 2015.02.17**
(33) **US**
(86) **PCT/US2015/042684**
(87) **WO 2016/019034 2016.02.04**

(71) Заявитель:
КЛИВЛЭНД БИОЛАБС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Метт Вадим (US)

(74) Представитель:
Харин А.В., Котов И.О., Буре Н.Н., Стойко Г.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим улучшенные конструкции, относящиеся к флагеллину, и способам их применения при лечении различных заболеваний.



201790273 A1

201790273 A1

ФЛАГЕЛЛИНОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основаниипредварительных заявок на патент США №№62/031116, поданной 30 июля 2014; 62/110744, поданной 2 февраля 2015; и 62/117366, поданной 17 февраля 2015, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к способам и композициям, которые можно применять для лечения, профилактики и/или диагностики различных заболеваний, включая рак и радиационно-ассоциированные заболевания.

ОПИСАНИЕ ТЕКСТОВОГО ФАЙЛА, ПРЕДСТАВЛЕННОГО В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0003] Содержание текстового файла, представленного в электронном виде вместе с данной заявкой, полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки: Копия перечня последовательностей в машиночитаемом формате (название файла:CLE-016PC-SequenceListing.txt; дата записи:28 июля 2015г; размер файла:245 кБ).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой мембранные гликопротеины I типа, которые являются ключевыми рецепторами врожденного иммунитета. Известные у человека 10 TLR распознают различные микробиологические антигены и при активации связыванием с лигандом опосредуют быструю выработку цитокинов и хемокинов. Дополнительно к их роли в осуществлении иммунной защиты организма хозяина TLR играют роль в прогрессировании и развитии рака и защите клеток.

[0005] TLR5 связывает флагеллин, глобулярный белок, который сворачивается в полый цилиндр с образованием филамента в бактериальных жгутиках. Связывание флагеллина с TLR5 инициирует каскад провоспалительных молекул, в особенности, фактора NF-κB и его мишеней. Агонисты TLR5, полученные из флагеллина, разрабатывают в качестве лекарственных средств для различных заболеваний. Однако данные молекулы могут страдать от специфических ограничений, включая, например, неудовлетворительные связывание и активацию сигнализации. Дополнительно, многие возможные организмы хозяева уже вырабатывают анти-флагеллиновые антитела, которые также направленно воздействуют на производные агонистов TLR5, таким образом, выводя из организма лекарственные средства и ограничивая их эффективность. Кроме того, по своей природе иммуногенные бактериальные белки - производные флагеллина могут обладать неблагоприятной антигенностью и иммуногенностью, и, таким образом, требовать улучшения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Соответственно, согласно настоящему изобретению предложены композиции, относящиеся к флагеллину, и способы, которые преодолевают ограничения, наблюдаемые среди данной группы биологических лекарственных препаратов.

[0007] Настоящее изобретение основано, в частности, на открытии, что минимизированные конструкции композиций, относящихся к флагеллину, могут демонстрировать сниженную иммуногенность и улучшенную фармакокинетику, вместе с тем все еще сохраняя способность активировать сигнальный путь TLR5.

[0008] В одном из аспектов согласно настоящему изобретению предложена композиция, относящаяся к флагеллину, которая сохраняет способность активировать сигнальный путь TLR5. В дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит мутации, которые снижают антигенность и иммуногенность конструкции. В дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, не распознается антителами, нейтрализующими флагеллин (FliC). В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, активирует сигнальный путь TLR5 на том же или похожем уровне, как композиция, относящаяся к полноразмерному флагеллину. В дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, демонстрирует улучшенную фармакокинетику по сравнению с композицией, относящейся к полноразмерному флагеллину. В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, демонстрирует увеличенное время задержки в организме.

[0009] В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, получена из CBLB502 (SEQ ID NO:2). В дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит укороченный один или более доменов. В дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит делецию в N-концевом домене. В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит делецию в домене ND0. В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит делецию всего домена ND0. В дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит делецию в С-концевом домене. В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит делецию в домене CD0. В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, сохраняет аминокислоты в положениях 470-485 домена CD0. В еще одном дополнительном варианте реализации, композиция, относящаяся к флагеллину, представляет собой CBLB502-S33 (SEQ ID NO:17).

[0010] В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит мутации в эпитопах, распознаваемых нейтрализующими анти-CBLB502 антителами. В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину,

включает одну или более мутации в эпитопах, распознаваемых нейтрализующими анти-CBLB502 антителами, которые ингибируют способность антител нейтрализовывать композицию. В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, включает усеченный вариант одного или более эпитопов и мутацию в одном или более эпитопах, распознаваемых нейтрализующими анти-CBLB502 антителами. В дополнительном варианте реализации мутации содержат замену остатков эпитопа аланином. В дополнительном варианте реализации мутации выбирают из одной или более мутаций D42A, A45G, N68A, N100A, T102A, S104A, S106A, D107A, S110A, D113A, Q117A, E120A, R124A, N127A, Q128A, F131A, N132A, G133A, Q142A, K144A, D151A, G152A, E153A, T154A, Q439A, N440A, R441A, D443A, S444A, T447A,N448A, N451A, N455A, N457A, R460A, Y468A; A469G; T470A; S473A и N474Q. В дополнительном варианте реализации мутировавшие эпитопы содержат один или более следующих остатков: E153, S444, T154, N440, Q142, F131, D443, N68, T447, S110, Q117, R124, D113, E120, N127 и Q128. В дополнительном варианте реализации, композиция, относящаяся к флагеллину, представляет собой CBLB502-S33MX/ “CBLB543” (SEQ ID NO:150). В еще одном дополнительном варианте реализации, композиция, относящаяся к флагеллину, представляет собой CBLB502-485CT/ “BCLB533” (SEQ ID NO:71).

[0011] В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит метку. В еще одном дополнительном варианте реализации метка прикреплена к N-концу композиции, относящейся к флагеллину. В еще одном дополнительном варианте реализации метка прикреплена к С-концу композиции, относящейся к флагеллину.

[0012] В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит гибкий линкер. В дополнительном варианте реализации гибкий линкер содержит последовательность SEQ ID NO:16. В еще одном дополнительном варианте реализации гибкий линкер содержит последовательность SEQ ID NO:242.

[0013] В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, кодируется любой из нуклеотидных последовательностей, перечисленных в таблице 1. В дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит любой из полипептидов, перечисленных в таблице 1.

[0014] В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, активирует путь сигнализации TLR5. В дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, индуцирует экспрессию NF-κB. В еще одном дополнительном варианте реализации минимизированная композиция, относящаяся к флагеллину, индуцирует экпрессию одного или более цитокинов. В еще одном дополнительном варианте реализации цитокины выбирают из интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-12 (ИЛ-12), хемоаттрактанта кератиноцитов (КС), интерлейкина-10 (ИЛ-10), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α; TNF-α),

монокина, индуцируемого интерфероном гамма (MIG) и макрофагального белка воспаления 2 (MIP-2).

[0015] В одном из аспектов согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая композицию, относящуюся к флагеллину, согласно настоящему изобретению с фармацевтически приемлемым носителем.

[0016] В одном из аспектов согласно настоящему изобретению предложен способ стимулирования сигнального пути TLR5, включающий введение композиции, относящейся к флагеллину, согласно настоящему изобретению субъекту, который нуждается в этом. В некоторых вариантах реализации субъект страдает раком. В дополнительном варианте реализации опухоль экспрессирует TLR5. В дополнительном варианте реализации опухоль не экспрессирует TLR5. В еще одном дополнительном варианте реализации рак выбирают из рака молочной железы, рака легких, рака толстой кишки, рака почки, рака печени, рака яичников, рака предстательной железы, рака яичка, рака мочеполового тракта, рака лимфатической системы, рака прямой кишки, рака поджелудочной железы, рака пищевода, рака желудка, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака кожи, лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы, гистиоцитарной лимфомы, а также лимфомы Бёркитта, острых и хронических миелогенных лейкозов, миелодиспластического синдрома, миелоидного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, астроцитомы, нейробластомы, глиомы, неврином, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, ксеродермы пигментной, кератоакантомы, семиномы, фолликулярного рака щитовидной железы, тератокарциномы и раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта или брюшной полости и таза.

[0017] В некоторых вариантах реализации субъект страдает от радиационно-индуцированного повреждения. В дополнительном варианте реализации субъект подвергался летальной дозе радиации. В еще одном дополнительном варианте реализации субъект проходит лечение радиацией. В другом варианте реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят перед воздействием радиации. В еще одном варианте реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят во время воздействия радиации. В еще одном варианте реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят после воздействия радиации.

[0018] В некоторых вариантах реализации субъект страдает от реперфузионного повреждения. В дополнительном варианте реализации реперфузия вызвана повреждением. В дополнительном варианте реализации повреждение представляет собой ишемию или гипоксию. В дополнительном варианте реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят перед притоком кислорода. В дополнительном варианте реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят во время притока

кислорода. В дополнительном варианте реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят после притока кислорода.

[0019] В различных вариантах реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят в сочетании с другими лекарственными средствами и/или способами лечения. В дополнительном варианте реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят в сочетании с химиотерапией. В дополнительном варианте реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят с лучевой терапией. В дополнительном варианте реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят в сочетании с антиоксидантом. В дополнительном варианте реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят в сочетании с амифостином и/или витамином Е. В некоторых вариантах реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят перед применением других лекарственных средств и/или способов лечения. В дополнительных вариантах реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят одновременно с другими лекарственными средствами и/или способами лечения. В еще одних дополнительных вариантах реализации композицию, относящуюся к флагеллину, вводят после других лекарственных средств и/или способов лечения.

[0020] В одном из аспектов согласно настоящему изобретению предложен способ лечения рака, включающий введение композиции, относящейся к флагеллину, согласно настоящему изобретению субъекту, который в этом нуждается.

[0021] В одном из аспектов согласно настоящему изобретению предложен способ лечения радиационно-индуцированного повреждения, включающий введение композиции, относящейся к флагеллину, согласно настоящему изобретению субъекту, который в этом нуждается.

[0022] В одном из аспектов согласно настоящему изобретению предложен способ лечения реперфузионного повреждения, включающий введение композиции, относящейся к флагеллину, согласно настоящему изобретению субъекту, который в этом нуждается.

[0023] Детали изобретения изложены в прилагаемом описании ниже. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данной заявке, можно использовать при практическом выполнении или тестировании настоящего изобретение, сейчас будут описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают также формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют такое же значение, которое обычно понимается средним специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0024] **На фиг.1А** и **1В** показаны 13 консервативных аминокислот флагеллина, которые могут быть важными для активности TLR5. **На фиг.1А** и **1В** показан сравнительный анализ аминокислотных последовательностей консервативных амино-концов (Фиг.1А) и карбокси-концов (Фиг.1В) из 21 вида бактерий.13 консервативных аминокислот, важных для активности TLR5, затемнены. Аминокислотные последовательности идентифицированы по их номерам доступа в базе TrEMBL (первая буква = Q) или Swiss-Prot (первая буква = P).

[0025] **На фиг.2** показаны ранние данные анализа соотношения структура-активность (SAR), отражающего вклад отдельных сегментов и целых доменов CBLB502 в эффективность связывания и активации сигнализации. Относительные значения аффинности связывания и активации сигнализации получали с использованием, соответственно, биохимического анализа флуоресцентный поляризацией (ФП) и анализа на клетках репортерного гена и проводили нормализацию по CBLB502. Анализы осуществляли для серии мутаций в пределах прогнозируемых первичной и вторичной пограничных поверхностей димеризации (A), а также для делеции более крупных сегментов или целых доменов D0 или D1 (B), как показано в виде схем вверху графика.

[0026] **На фиг.3** показаны структурные области, участвующие во взаимодействии между эктодоменом TLR5 и доменом D1 белка CBLB502 (FliC). Обратите внимание на вклад петлей LRR 7 и 9 (характерных для семейства TLR5) в высокоаффинные первичные взаимодействия.

[0027] **На фиг.4** в областях A-E показана эффективность активации сигнализации у мутантов CBLB502 у мышей с репортерным геном люциферазы под контролем NF-κB. Графики показывают активность люциферазы под контролем NF-κB у репортерных мышей после подкожного введения конструкций (A) CBLB502, (B) DIM2, (C) DIM 1, (D) PIM и (E) SY3.Активность измеряли в печени, селезенке, толстой кишечнике и мочевом пузыре мышей.

[0028] **На фиг.5** показана итеративная минимизация композиции, относящейся к флагеллину, CBLB502.Конструкции S33 и 33ML сохраняют практически полную сигнальную активность *in vitro*. На схематические изображения показывают доменную организацию, включая спейсер и метку.

[0029] **На фиг.6** в областях A и B показано, что минимизированный вариант CBLB502-S33 демонстрирует по существу более высокую сигнальную активность *in vivo* по сравнению с CBLB502**.** Репортерным мышам с люциферазным геном под контролем NF-kB вводили подкожно (п/к) 0,1 мкг CBLB502 (A) или S33 (B) и получали изображение спустя 3 часа. Результаты измерений в отдельных органах показаны на **фиг.4**.

[0030] **На фиг.7** в областях A-H показано, что минимизированный вариант CBLB502-S33 демонстрирует по существу более высокую сигнальную активность *in in vivo* по сравнению с CBLB502, и эффект был особенно выражен в мочевом пузыре и толстой

кишке. Устанавливали эффективность активации сигнализации белками CBLB502 и CBLB502-S33 у репортерных мышей с геном люциферазы под контролем NF-kB (п/к инъекция указанных доз и сбор органов спустя 3 часа) путем анализа люциферазной активности в собранных органах.

[0031] **На фиг.8** в областях A и B показано, что минимизированный вариант CBLB502-S33 демонстрирует большую активность в отношении защиты против облучения летальными дозами у мышей по сравнению с CBLB502.Область A. На графике Каплана-Мейера показана динамика выживаемости у мышей линии C57/BL6, которым провели инъекцию CBLB502 или CBLB502-S33 за 30 мин перед тотальным облучением тела дозой 9,5 Гр (по сравнению с контролем плацебо). Область B.Дозозависимость при 30-дневной выживаемости (%) .

[0032] **На фиг.9** показано, что более высокая сигнальная активность и радиопротекторная активность CBLB502-S33 коррелирует с более интенсивной выработкой цитокинов (анализ фармакодинамики (ФД)) у мышей по сравнению с CBLB502, включая существенные для механизма биомаркеры Г-КСФ и ИЛ-6. Мышам вводили 1 мкг/кг или 2 мкг/кг белка CBLB502 или S33.

[0033] **На фиг.10** показано, что минимизированный вариант CBLB502-S33 демонстрирует лучшую фармакокинетику (ФК) (более высокие уровни в плазме) у мышей по сравнению с CBLB502.

[0034] **На фиг.11** показана супрессия люциферазной активности в лизатах печени мыши как средство измерения нейтрализации *in vivo* CBLB502 путем инъекции антисывороток и антител (нейтрализующих или не нейтрализующих) репортерным мышам (3 мыши/группа). Вводили внутривенно мышам фосфатный буферный раствор (ФБР), не нейтрализующую сыворотку человека, нейтрализующую сыворотку (D15), не нейтрализующее моноклональное антитело (MAT) 7C или нейтрализующее моноклональное антитело (MAT) 11D. Спустя час вводили подкожно конструкцию CBLB502. Величину люциферазной активности измеряли спустя три часа после введения CBLB502. Образцы сыворотки мышей собирали перед введением CBLB502. Сыворотки крови человека разбавляли в 10 раз ФБР для инъекций. Оба моноклональных антитела, 7C и 11D, вводили в концентрации 2 мг/мл в ФБР.

[0035] **На фиг.12** в областях A и B показаны схематические диаграммы конструкций (A) 445 (SEQ ID NO:54) и (B) 467 (SEQ ID NO:62).

[0036] **На фиг.13** в областях A-C показаны примеры прогнозируемых без ограничения теорией структурных эпитопов, использованных для разработки производных CBLB502.

[0037] **На фиг.14** показано, что конструкция CBLB502-33MX демонстрирует существенную элиминацию нейтрализующей антигенности. На графике показан профиль CBLB502-33MX по сравнению с CBLB502 и его укороченным вариантом CBLB502-ML на панели сывороток крови человека с измеряемым титром нейтрализующих CBLB502 антител.

[0038] **На фиг.15** показан количественный анализ CBLB502 и CBLB502-33MX в образцах плазмы мыши.НПКО - ниже предела количественного определения. В области A показаны исходные данные, тогда как в области B показано графическое представление данных в области A.CBLB502-33MX имеет очень похожие ФК свойства, как и родительский белок CBLB502, *m.e.* он выводится из кровотока приблизительно с той же скоростью.

[0039] **На фиг.16** показаны профили цитокинов для анализа ФД свойств CBLB502-33MX по сравнению с CBLB502.CBLB502-33MX имеет очень схожий ФД профиль с родительским белком CBLB502.

[0040] **На фиг.17** показана люциферазная активность в органах мыши после лечения CBLB502, CBLB502-S33 и CBLB502-33MX.

[0041] **На фиг.18** показана шкала оценки повреждений для диапазона доз 33MX по сравнению с дозой CBLB502.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0042] Настоящее изобретение основано, в частности, на открытии определенных мутаций флагеллина, которые улучшают фармакологически значимые свойства данных биологических и родственных средств. Подобные мутации дают разнообразные композиции, относящиеся к флагеллину, которые в качестве неограничивающего примера имеют измененную антигенность и иммуногенность относительно композиций без мутаций. Композиции, относящиеся к флагеллину, сохраняет способность активировать сигнальный путь TLR5 на том же или похожем уровне, как композиция, относящаяся к полноразмерному флагеллину.

Композиции, относящиеся к флагеллину

[0043] Настоящее изобретение основано, в частности, на открытии, что минимизированные конструкции композиций, относящихся к флагеллину, могут демонстрировать сниженную иммуногенность, вместе с тем все еще сохраняя способность активировать сигнальный путь TLR5 на том же или похожем уровне, как композиция, относящаяся к полноразмерному флагеллину. Сниженная иммуногенность позволяет конструкции оставаться в организме хозяина дольше, чем композиции, относящиеся к полноразмерному флагеллину. Вполне возможно удалить по меньшей мере половину эндогенного сегмента C_D0, оставляя только его N-концевую половину (470-485), кэппированную C-концевой His-меткой, и все еще сохранить большую часть способности молекулы активировать путь сигнализации TLR5. Наличие кэпа может быть существенным для осуществления активности, так как вариант 33-485 теряет приблизительно 90% сигнальной активности. Эти наблюдения в совокупности предполагают, что домен D_0 вносит только незначительный (если вообще какой-либо) вклад в прямые взаимодействия с TLR5, и его роль может быть ограничена поддержанием структурной целостности домена D1. Напротив, оставшийся сегмент C_D0

(470-485) не может быть удален или заменен С-концевой половиной C_D0 (485-504) или другими последовательностями.

[0044] В различных вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложены композиции, относящиеся к флагеллину. В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложены композиции, относящиеся к флагеллину, которые имеют (1) улучшенные фармакологические свойства, включая сниженную антигенность и иммуногенность, что, например, позволяет применять их при широком спектре различных болезненных состояний и типов пациентов, и/или (2) улучшенные функциональные свойства, что, например, обеспечивают улучшенное медицинское воздействие.

[0045] Композиции, относящиеся к флагеллину, могут представлять собой полипептид, относящийся к флагеллину. Композиции, относящиеся к флагеллину, могут быть из разных источников, включая разнообразные грамположительные и грамотрицательные бактериальные виды. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, могут иметь аминокислотную последовательность, которая получена из любого флагеллина, полученного от бактериальных видов, описанных на фиг.7в публикации патента США №2003/0044429, содержание которой таким образом включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Композиции, относящиеся к флагеллину, могут представлять собой полипептиды, относящийся к флагеллину, перечисленные на фиг.7в публикации панента США № 2003/0044429, которые находятся в открытом доступе в источниках, включая базу данных Genbank NCBI.

[0046] Композиции, относящиеся к флагеллину, могут представлять собой основной компонент бактериального жгутика. Композиции, относящиеся к флагеллину, могут состоять из одного, или двух, или трех, или четырех, или пяти, или шести доменов или их фрагментов (*см., например,*фиг.10 в патенте США № 8324163, полное содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки). Домены могут быть выбраны из доменов ND0, ND1, ND2, D3, CD2, CD1 и CD0.Домены 0 (D0), 1 (D1) и 2 (D2) могут быть прерывистыми и могут образовываться при расположении остатков N-конца или С-конца бок о бок друг с другом с образованием шпилечной структуры. N- и С-конец, содержащие домены D1 и D2, могут являться наиболее консервативными, тогда как средний гипервариабельный домен (D3) может быть высоковариабельным. Неконсервативный домен D3 может находиться на поверхности жгутикового филамента и может содержать основные антигенные эпитопы. Мощная провоспалительная активность флагеллина может располагаться в высококонсервативных областях ND1, ND2, CD1 и CD2.

[0047] Композиции, относящиеся к флагеллину, могут быть получены из вида Salmonella, типичными примерами которого являются *S. typhimurium* и *S. dublin* (кодируемые последовательностью с учетным номером GenBank M84972). Полипептид, относящийся к флагеллину, может представлять собой фрагмент, вариант, аналог,

гомолог или производное флагеллина дикого типа (SEQ ID NO:1) или их комбинацию. Фрагмент, вариант, аналог, гомолог или производное флагеллина можно получить путем рационального дизайна на основе доменной структуры флагеллина и консервативной структуры, распознаваемой TLR5.

[0048] Композиции, относящиеся к флагеллину, могут относиться к полипептиду флагеллина из любого грамположительного или грамотрицательного бактериального вида, включая полипептиды флагеллина, описанные впубликациях патента США№2003/000044429, содержание которой включено в данную заявку, и пептиды флагеллина, соответствующие учетным номерам, перечисленным в результатах BLAST, показанных на фиг.7 (области A-F) в публикации патента США №2003/000044429, или их варианты, но не ограничиваясь только ими.

[0049] Без ограничения теорией, флагеллин и описанные ранее варианты страдают по большей части от высокой антигенности и иммуногенности, потому что они по природе являются имуногенными бактериальными белками (*например,* флагеллин или “FliC”). Практическое ограничения в ранее существующих конструкциях флагеллина состоит в том, что многие субъекты имеют высокие титры предсуществующих антител, способных нейтрализовать стимулирующую TLR5 активность этих конструкций. Эти индивидуумы будут десенсибилизированы (или полностью устойчивы) к лечению средствами, полученными из флагеллина, иногда даже в случае однократных инъекций и, без ограничения теорией, более вероятно при повторном лечении. Кроме того, титр подобных предсуществующих антител, даже если первоначально существовал на низких уровнях, может быть быстро простимулирован однократной инъекцией средства, полученного из флагеллина, таким образом, дискредитируя еще большую группу индивидуумов для цели применения режима с многоразовыми дозами, как заложено в проекте для медицинского применения. Широко распространенные предсуществующие анти-FliC антитела (включая нейтрализующие антитела) в популяции, вероятно, отражают воздействие в течение всей жизни на человечество многочисленных видов жгутиковых энтеробактерий (*например,Salmonella spp.,E. coli*), колонизирующих (или инфицирующих) человеческое тело.В некоторых вариантах реализации описываемые в настоящем изобретении композиции, относящиеся к флагеллину, содержат изменения эпитопов для различных антител, нейтрализующих активность флагеллина.

[0050] В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит мутации в эпитопах, распознаваемых нейтрализующими анти-CBLB502 антителами. Композиции, относящиеся к флагеллину, могут содержать одну или более мутаций в эпитопах, распознаваемых нейтрализующими анти-CBLB502 антителами, которые ингибируют или аннулируют способность антител нейтрализовывать композицию. В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит укороченный один или несколько эпитопов и мутации в одном или более эпитопах. В дополнительном варианте реализации мутации

содержат замену остатков эпитопа аланином. В дополнительном варианте реализации мутировавшие эпитопы содержат один или более следующих остатков: E153, S444, T154, N440, Q142, F131, D443, N68, T447, S110, Q117, R124, D113, E120, N127 и Q128.

[0051] Композиции, относящиеся к флагеллину, могут содержать вставки, делеции, вставки транспозонов и изменения в любом из доменов D0, D1, D2 и вариабельного домена D3. Домен D3 может быть заменен частично или полностью шарнирным участком или линкерным полипептидом, что позволяет доменам D1 и D2 сворачиваться подходящим образом, так что вариант белка стимулирует активность TLR5.

[0052] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к разработке минимального функционирующего ядра флагеллина, например, удаляя остатки, относящиеся к уже укороченной молекуле CBLB502. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к разработке композиции, относящейся к флагеллину, которая имеет измененную аминокислотную идентичность по сравнению с диким типом, включая делеции, вставки и замены, которые обеспечивают улучшенную активность. В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, получена из CBLB502 (SEQ ID NO:2). В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит укороченный один или более домены. В дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит делецию в N-концевом домене. В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит делецию в домене ND0. В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит делецию всего домена ND0. В дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит делецию в C-концевом домене. В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит делецию в домене CD0. В еще одном дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, сохраняет аминокислоты в положениях 470-485 домена CD0. В еще одном дополнительном варианте реализации, минимизированная композиция, относящаяся к флагеллину, представляет собой CBLB502-S33 (SEQ ID NO:17).

[0053] Композиции, относящиеся к флагеллину, могут содержать по меньшей мере 10, 11, 12 или 13 аминокислот из 13 консервативных аминокислот, показанных на **фиг.1A** и **фиг.1B** (положения 89, 90, 91, 95, 98, 101, 115, 422, 423, 426, 431, 436 и 452). Композиции, относящиеся к флагеллину, могут быть по меньшей мере на 30-99% идентичны аминокислотам в положениях 1-174 и 418-505 последовательности SEQ ID NO:1.

[0054] В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, имеют улучшенные функциональные и фармакологические свойства, которые, например, обеспечивают улучшенное медицинское воздействие. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, имеют улучшенную активацию NF-kB и радиопротективную активность по сравнению с CBLB502. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, имеют улучшенную

фармакокинетику, что приводит к пропорционально более сильному фармакодинамическому ответу (как определено, например, с помощью анализов цитокинов).

[0055] В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, имеют улучшенные фармакологические свойства, включая сниженную антигенность и иммуногенность, что, например, позволяет применять их при широком спектре разнообразных болезненных состояний и типов пациентов. Сниженная антигенность и иммуногенность расширяет применения с медицинскими целями, для которых могут быть использованы композиции, относящиеся к флагеллину, согласно настоящему изобретению, включая, например, применения с медицинскими целями, требующие повторяющихся введений лекарственного препарата. В некоторых вариантах реализации сниженная антигенность преобразовывается в улучшенную устойчивость по отношению к нейтрализующему действию предсуществующих антител (*например,* анти-флагеллин антител), а также антител, индуцируемых в ответ на инъекцию CBLB502. В дополнительных вариантах реализации композиции, имеющие отношение к флагеллину, имеют увеличенные значения времени задержки *in vivo*. Увеличенное время задержки в организме позволяет композиции быть эффективной при меньшем количестве доз или при более длительных перерывах между введениями доз.

[0056] В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит метку. В еще одном дополнительном варианте реализации метка прикреплена к N-концу композиции, относящейся к флагеллину. В еще одном дополнительном варианте реализации метка прикреплена к С-концу композиции, относящейся к флагеллину.

[0057] В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит гибкий линкер. В дополнительном варианте реализации гибкий линкер содержит последовательность SEQ ID NO:16.В еще одном дополнительном варианте реализации гибкий линкер содержит последовательность SEQ ID NO:242.

[0058] В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит или состоит из любого из полипептидов или нуклеиновых кислот, кодируемых указанными полипептидами, перечисленными в таблице 1. В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, кодируется нуклеотидными последовательностями, перечисленными в таблице 1. В дополнительном варианте реализации композиция, относящаяся к флагеллину, содержит полипептиды, перечисленные в таблице 1. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, содержат или состоят из полипептидов, кодируемых последовательностью SEQ ID NO:69 или последовательностью SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, содержат или состоят из полипептидов с последовательностью SEQ ID NO:71, “CBLB543”. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, содержат или состоят из полипептидов, кодируемых последовательностью SEQ ID NO:149 или

последовательностью SEQ OD NO: 151. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, содержат или состоят из полипептидов с последовательностью SEQ ID NO:150, “CBLB533”. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, могут быть по меньшей мере на 30-99% идентичны последовательностям, перечисленным в таблице 1, например, приблизительно на 50%, или приблизительно на 60%, или приблизительно на 70%, или приблизительно на 805, или приблизительно на 90%, или приблизительно на 95%, или приблизительно на 97%, или приблизительно на 98%, или приблизительно на 99% или приблизительно на 100% идентичны последовательностям, перечисленным в таблице 1.

Таблица 1:Иллюстративные флагеллиновые композиции

SEQ ID	Название конструкции	ДНК/ PRT	Вид	Последовательность
0001	Дикий тип	PRT	Salmonella dublin	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLT QASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEID RVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNGPKEATVG DLKSSFKNVTGYDTYAAGADKYRVDINSGAVVTDAAAPDKVYVNAANGQLTTDDAENNTA VDLFKTTKSTAGTAEAKAIAGAIKGGKEGDTFDYKGVTFTIDTKTGDDGNGKVSTTINGEKV TLTVADIATGAADVNAATLQSSKNVYTSVVNGQFTFDDKTKNESAKLSDLEANNAVKGES KITVNGAEYTANATGDKITLAGKTMFIDKTASGVSTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKV DAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVL AQANQVPQNVLSLLR
0002	CBLB502	PRT	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSL SSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNN LQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQV GANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPL ASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQI LQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0003	Промотор T7 (прямой)	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGG
0004	FliC AA74-80 (прямой)	ДНК	Искусственная последовательность	ATTGCGCAGACCACTGAAGG
0005	Сайт расщепления тромбина	PRT	Искусственная последовательность	LVPRGS
0006	Сайт расщепления энтерокиназы		Искусственная последовательность	DDDDK
0007	NS (N-концевая	PRT	Искусственная	SSGLRINSAKDDA

	область спицы; Ser32 – Ala44)		последовательность	
0008	CS (С-концевая область спицы; от Glu464 по Ala469)	PRT	Искусственная последовательность	EDADYA
0009	линкер	PRT	Искусственная последовательность	AASAGAGQGGGGSG
0010	линкер	PRT	Искусственная последовательность	EGKSSGSGSESKST
0011	линкер	PRT	Искусственная последовательность	GGGRTSSSAASAGAGQGGGGSG
0012	линкер	PRT	Искусственная последовательность	GPSG
0013	линкер	PRT	Искусственная последовательность	GSAGSAAGSGEF
0014	линкер	PRT	Искусственная последовательность	GSPG
0015	линкер	PRT	Искусственная последовательность	KESGSVSSEQLAQFRSLD
0016	линкер	PRT	Искусственная последовательность	SPGISGGGGGILDSMG
0017	**Мутант 33-485** Мутант S33	PRT	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPSGLRINSAKDDAAGQAIANRF TSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEI QQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNS PGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAIT NLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0018	**Мутант 33-485**	ДНК	Искусственная	GCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTTGATAATCTGGCGCAGGCTAACCAGG

	Прямой праймер CBLB485		последовательность	
0019	**Мутант 33-485** матричная последовательность 502	ДНК	Искусственная последовательность	TCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTT
0020	**Мутант 33-485** Обратный праймер CBLB485	ДНК	Искусственная последовательность	CCTGGTTAGCCTGCGCCAGATTATCAACCAGCCTGCTGCAGAATCTGC
0021	**Мутант 33-485** ДНК-последовательность мутанта 485 (от промотора T7 до стоп-кодона)	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTTGATAA
0022	**Мутант 33-485**	PRT	Искусственная	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPSGLRINSAKDDAAGQAIANRF

	Экспрессируемый мутант 33-485		последовательность	TSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEI QQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNS PGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAIT NLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAG
0023	**Мутант 45CT** Мутант 506T	PRT	Искусственная последовательность	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLT QASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEID RVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGG GGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVT NLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHH GMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDP
0024	**Мутант 45CT** Мутант 506T	ДНК	Искусственная последовательность	ATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACA AATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAA CAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATAT CAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACC ACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCT GTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAA TTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTT AAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAA CCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAAT GTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACAT TAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAAT TGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAAC CGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCA GATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAA CGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTA GCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATC

				CGTAAGTCGACAAGCTTGCG
0025	**Мутант 45CT** Прямой F45CT	ДНК	Искусственная последовательность	CGAAAGACCATATGGCAGGCCAGGCGATTGC
0026	**Мутант 45CT** Обратный R45CT	ДНК	Искусственная последовательность	CGCAAGCTTGTCGACTTACGGATCCTTATCGTC
0027	**Мутант 45CT** Последовательность конструкции 45CT	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAAATAATT TTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTT CACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCT ATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTG CGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTA TCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCT AACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCC TTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGA CTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAAC CCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGG GGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAA TCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAAT ATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAAC CAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATC ATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACG ATGACGATAAGGATCCGTAAGTCGAC
0028	**Мутант 45CT** Экспрессируемый мутант 45CT	PRT	Искусственная последовательность	MAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNS DSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKS LGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLG AIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQ NVLSLLVPRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDP

0029	**Мутант 33GPS** Экспрессируемый мутант 33ML	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCGGACCATCAGGTCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGAT CGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATT GATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTA ACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTG GGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCA ATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAA TATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAAC CAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATC ATCATGGTTAA
0030	**Мутант 33GPS** Экспрессируемый мутант 33ML	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIGPSGQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGA NDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAI TNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPR GSHHHHHHG
0031	**Мутант 33GPS** Прямой праймер FSY3CT	ДНК	Искусственная последовательность	GATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAG
0032	**Мутант 33GPS** Обратный праймер RMIMxN	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCCGGGGAATTAACATTGAACCC
0033	**Мутант 33GPS** ДНК-	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA

	последовательность мутанта 33GPS			GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TGGACCATCAGGTGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAG ACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTG GTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTT GGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAA TTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAA CCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCG CGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGC AGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAA ACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTC GAC
0034	**Мутант 33GPS** Экспрессируемый мутант 33GPS	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATGPSGEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDV KSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSA RSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0035	**Мутант 33ML** Мутант 33CT (исправленный A)	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSAL SKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGT SVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0036	**Мутант 33ML** Мутант 33CT (исправленный A)	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAAT

				CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG TTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAG CCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGA ATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTA CCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTC TTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACG GTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAA GTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGC AGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCA TCATCATCATCATGGTTAA
0037	**Мутант 33ML** Прямой праймер F502ML	ДНК	Искусственная последовательность	TCTAGACCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG
0038	**Мутант 33ML** Обратный праймер R33CT	ДНК	Искусственная последовательность	CCAGTCATGTCGACTTAACCATGATGATGATGATGATGAG
0039	**Мутант 33ML** матричная последовательность 502	ДНК	Искусственная последовательность	CTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGACAAGCTTGCGGCCGCAGAGCTCGC
0040	**Мутант 33ML** Конструкция 33ML	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC

				TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT CTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0041	**Мутант 33ML** Экспрессируемый мутант 33ML	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAAT CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG TTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAG CCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCT TCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCA AAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCC GCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAG CGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGC AAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0042	**Мутант 33ML** Мутант 33ML	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0043	**Мутант 37CT**	ДНК	Искусственная	ATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACA

	Мутант с дельта ND0 на основе CBLB506T		последовательность	AATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAA CGGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATAT CAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACC ACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCT GTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAA TTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTT AAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAA CCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAAT GTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACAT TAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAAT TGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAAC CGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCA GATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAA CGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTA GCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATC CGTAAGTCGACAAGCTTGCG
0044	**Мутант 37CT** Мутант с дельта ND0 на основе CBLB506T	PRT	Искусственная последовательность	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINGAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLT QASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEID RVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGG GGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVT NLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHH GMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDP
0045	**Мутант 37CT** Прямой F37CT	ДНК	Искусственная последовательность	CTCTGGTCATATGATCAACAGCGCGAAAGACGATGC
0046	**Мутант 37CT** Обратный R37CT	ДНК	Искусственная последовательность	TCTAGAGTCGACTATTAAGCCATACCATGATGATGATGATGATGAG

0047	**Мутант 37CT** Конструкция 37CT	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAAATAATT TTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGC AGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCC CGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAA TCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAA CTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATC GATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCA GATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAA ATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCG GTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGC AGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTG GACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCA ACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGA CTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACT TCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGC GGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTTAATAGTCGAC
0048	**Мутант 37CT** Мутант 37CT	PRT	Искусственная последовательность	MINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQ ATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITID LQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVD AVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLA QANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHGMA
0049	**Мутант 445** 502-SY1	PRT	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKS QSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALN EINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQ MKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKS TANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNM SKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR

0050	**Мутант 445** 502-SY1	ДНК	Искусственная последовательность	ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGC AAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGATG GCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAAT CTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAG CGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAA AGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACT GAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTC AGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCA GCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAA GTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCA TTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTT AATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAA TCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGA TTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGT TTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTA GCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGAT TCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGT CCTCTCTTTACTGCGTTAA
0051	**Мутант 445** Прямой праймер CBLB445	ДНК	Искусственная последовательность	GGCAATTCAAAACCGTTTTGATTAAGCCATTACCAACCTTGG
0052	**Мутант 445** Обратный праймер CBLB445	ДНК	Искусственная последовательность	CCAAGGTTGGTAATGGCTTAATCAAAACGGTTTTGAATTGCC
0053	**Мутант 445** мутант 445	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATG GTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTC

				CGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGC TGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCG TCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGAT TGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAAC GACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACC TGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGA TCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTG GAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAG TACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGT TCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTAA
0054	**Мутант 445** мутант 445	PRT	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKS QSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALN EINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQ MKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKS TANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFD
0055	**Мутант 461** Прямой праймер CBLB461	ДНК	Искусственная последовательность	CAATCTGAACTCCGCGCGTTGACGTATCTAAGATGCTGACTATGC
0056	**Мутант 461** Обратный праймер CBLB461	ДНК	Искусственная последовательность	GCATAGTCAGCATCTTAGATACGTCAACGCGCGGAGTTCAGATTG
0057	**Мутант 461** Мутант 461	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATG GTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTC

				CGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGC TGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCG TCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGAT TGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAAC GACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACC TGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGA TCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTG GAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAG TACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGT TCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATAC GGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTTGACGTATCTAA
0058	**Мутант 461** Мутант 461	PRT	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKS QSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALN EINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQ MKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKS TANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSAR
0059	**Мутант 467** Прямой праймер CBLB467	ДНК	Искусственная последовательность	CGTAGCCGTATCGAAGATGCTTAATAGGCAACGGAAGTTTCTAATATG
0060	**Мутант 467** Обратный праймер CBLB467	ДНК	Искусственная последовательность	CATATTAGAAACTTCCGTTGCCTATTAAGCATCTTCGATACGGCTACG
0061	**Мутант 467** Мутант 467	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATG

				GTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTC CGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGC TGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCG TCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGAT TGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAAC GACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACC TGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGA TCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTG GAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAG TACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGT TCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATAC GGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTTAATAG
0062	**Мутант 467** Мутант 467	PRT	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKS QSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALN EINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQ MKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKS TANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA
0063	**Мутант 470CT** CBLB502	ДНК	Искусственная последовательность	ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGC AAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAA TACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTG AGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATG CGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAAT GAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGG

				ACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGA AATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACA ACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCA AAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTT CCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGC CGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAA GTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTA CCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATG CTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGG TACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGT TAA
0064	**Мутант 470CT** Прямой праймер F470CT	ДНК	Искусственная последовательность	CGATAAGGATCATATGGCACAAGTCATTAATAC
0065	**Мутант 470CT** Обратный праймер R470CT	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTGTCGACTTAACCATGATGATGATGATGATGAGAACCCCGCGGAACCAGTGCA TAGTCAGCATCTTCGATACG
0066	**Мутант 470CT** Мутант 470CT	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGT CGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGA GCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGG CGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGC TAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC AACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATT CCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGT TTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAA TCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGT

				GAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGT GGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGA AAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGT TCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCA ATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACT GGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0067	**Мутант 470CT** Мутант 470CT	PRT	Искусственная последовательность	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLT QASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEID RVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGG GGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVT NLNSARSRIEDADYALVPRGSHHHHHHG
0068	**Мутант 485CT** Обратный праймер R485MC	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCGCGGAACCAGACCAGCCTGCTGCAGAATCTGC
0069	**Мутант 485CT** ДНК-последовательность 485CT	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCG

				CGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0070	**Мутант 485CT** Мутант 485CT	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAAT CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG TTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAG CCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCT TCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCA AAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCC GCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAG CGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCA TGGTTAA
0071	**Мутант 485CT** Мутант 485CT	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG
0072	**Мутант 485D** ДНК-матрица для делеционных мутаций, полученная от варианта мутанта 485CT	ДНК	Искусственная последовательность	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCT GGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCAATACGGTAACC AAT
0073	**Мутант 485D** PRT-	PRT	Искусственная последовательность	NPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITALGNTVTN

	последовательность для делеционных мутаций, полученная от варианта мутанта 485CT			
0074	**Мутант 485D** Прямой праймер F485D	ДНК	Искусственная последовательность	GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTGATTCAGCCATTACCGCCCTTG
0075	**Мутант 485D** Обратный праймер R485D	ДНК	Искусственная последовательность	CAAGGGCGGTAATGGCTGAATCAATTGCCCCCAGAGAAGAACGAAC
0076	**Мутант 485D** ДНК-последовательность конструкции 485CT_Delta	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCAATACGGTAA CCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTC TAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCAT CATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0077	**Мутант 485D**	PRT	Искусственная	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE

	Мутант 485D (CT_Delta 439-442)		последовательность	LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIDSAITALGNTVT NLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG
0078	**Мутант CGD1** Мутант SY3CT	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAAT CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG TTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAG CCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCT TCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCA AAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCC GCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCAT CATCATCATCATGGTTAA
0079	**Мутант CGD1** Мутант SY3CT	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYALVPRGSHHHHHHG
0080	**Мутант CGD1** GFPuv4	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGG TGATGTTAATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATAC GGAAAACTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAAC ACTTGTCACTACTCTGACGTATGGTGTTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCATATGA AACGGCATGACTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAACGCACTAT ATCTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGACGCGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGAT ACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCT CGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACTCACACAATGTATACATCACGGCAGACAAA

				CAAAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGCCACAACATTGAAGATGGATCCGT TCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCTGTCCTTTTAC CAGACAACCATTACCTGTCGACACAATCTGCCCTTTTGAAAGATCCCAACGAAAAGCG TGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGATTACACATGGCATGGAT GAACTATACAAA
0081	**Мутант CGD1** GFPuv4	PRT	Искусственная последовательность	MSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLV TTLTYGVQCFSRYPDHMKRHDFFKSAMPEGYVQERTISFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLV NRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHY QQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALLKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITHGMDELYK
0082	**Мутант CGD1** Мутация GFPuv4 сайта NdeI дикого типа (wt)	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGG TGATGTTAATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATAC GGAAAACTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAAC ACTTGTCACTACTCTGACGTATGGTGTTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGA AACGGCATGACTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAACGCACTAT ATCTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGACGCGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGAT ACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCT CGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACTCACACAATGTATACATCACGGCAGACAAA CAAAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGCCACAACATTGAAGATGGATCCGT TCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCTGTCCTTTTAC CAGACAACCATTACCTGTCGACACAATCTGCCCTTTTGAAAGATCCCAACGAAAAGCG TGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGATTACACATGGCATGGAT GAACTATACAAATAA
0083	**Мутант CGD1** Прямой праймер FCGFP	ДНК	Искусственная последовательность	TCTAGACGGCCGATCTCAGGTAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGC
0084	**Мутант CGD1** Измененная PRT-	PRT	Искусственная последовательность	NVYIPISGKNGIKANFKIRH

	последовательность GFPuv4			
0085	**Мутант CGD1** Обратный RCGFP	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCGCGGTTTGTATAGTTCATCCATGCCATGTGTAATCCC
0086	**Мутант CGD1** ДНК-последовательность конструкции CGD1	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC ACTGGTTCCGCCGATCTCAGGTAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGCCAC AACATTGAAGATGGATCCGTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGG CGATGGCCCTGTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTCGACACAATCTGCCCTTTTG AAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACTGCTGCTG GGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAACCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCA TCATGGTTAAGTCGAC
0087	**Мутант CGD1** Экспрессируемый мутант CGD1	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAAT

				CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG TTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAG CCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCT TCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCA AAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCC GCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGCCGATCTCAGGTAAG AATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGCCACAACATTGAAGATGGATCCGTTCAACT AGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCTGTCCTTTTACCAGAC AACCATTACCTGTCGACACAATCTGCCCTTTTGAAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACC ACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGATTACACATGGCATGGATGAACT ATACAAACCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0088	**Мутант CGD1** Экспрессируемый мутант CGD1	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYALVPPISGKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPV LLPDNHYLSTQSALLKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITHGMDELYKPRGSHHHHHHG
0089	**Мутант CPM194** Мутант CPM194	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAG TTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGC AATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAT CCCCGGGAAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCG ATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAA CGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAAC CTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCC GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTT CTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATC CAGGTTGGTGCTAACGATGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATG GTTAA

0090	**Мутант CPM194** Мутант CPM194	PRT	Искусственная последовательность	MSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYASPGS GLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELS VQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGLVP RGSHHHHHHG
0091	**Мутант CPM194** Мутант CPM194	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCG CTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGT AGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCATCCCCGGGAAGCGGGTTACGGATCAACAGC GCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAA GGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTG AAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCA GGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAG CAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGT CCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTCTGGTTCCG CGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0092	**Мутант CPM194** Прямой праймер FCD1	ДНК	Искусственная последовательность	TCTAGACATATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG
0093	**Мутант CPM194** Обратный праймер RCD1J	ДНК	Искусственная последовательность	GCTTCCCGGGGATGCATAGTCAGCATCTTCGATACGGC
0094	**Мутант CPM194** Прямой праймер FND1J	ДНК	Искусственная последовательность	GCATCCCCGGGAAGCGGGTTACGGATCAACAGCG
0095	**Мутант CPM194** Обратный праймер	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCGCGGAACCAGACCATCGTTAGCACCAACCTGGATTTTCATCT

	RND1			
0096	**Мутант CPM217** Мутант CPM217	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAG TTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGC AATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAT CCCCGGGAAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCG ATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAA CGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAAC CTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCC GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTT CTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATC CAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGA AAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCA TCATCATCATGGTTAA
0097	**Мутант CPM217** Мутант CPM217	PRT	Искусственная последовательность	MSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYASPGS GLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELS VQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETIT IDLQKIDVKSLGLDGFNVNLVPRGSHHHHHHG
0098	**Мутант CPM217** Мутант CPM217	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCG CTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGT AGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCATCCCCGGGAAGCGGGTTACGGATCAACAGC GCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAA GGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTG AAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCA GGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAG CAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGT

				CCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATT ACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAA TCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0099	**Мутант CPM217** Обратный праймер RCPM217	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCGCGGAACCAGATTAACATTGAACCCATCAAGGCCAAG
0100	**Мутант GD1G** Прямой праймер FGFP77	ДНК	Искусственная последовательность	CCCGTTATCCGGATCACATGAAACGGCATGACTTTTTC
0101	**Мутант GD1G** Обратный праймер RGFP77	ДНК	Искусственная последовательность	GAAAAAGTCATGCCGTTTCATGTGATCCGGATAACGGG
0102	**Мутант GD1G** FGFP54	ДНК	Искусственная последовательность	CTGTTCCATGGCCAACACTTG
0103	**Мутант GD1G** Прямой праймер FNGFP	ДНК	Искусственная последовательность	TCTAGACATATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCC
0104	**Мутант GD1G** Измененная ДНК-последовательность GFP	ДНК	Искусственная последовательность	GGCCTATGCGGCCGCAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTG TTGAA
0105	**Мутант GD1G** Обратный RNGFP	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTATTAATGCGGCCTGATAGGCCTTGTTTGTCTGCCGTGATGTATACATTGTG
0106	**Мутант GD1G** Измененная PRT-последовательность GFP	PRT	Искусственная последовательность	SHNVYITADKQGLSGRNM

0107	**Мутант GD1G** DNA-последовательность конструкции GD1G	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAG TTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGGTGATGTTAATGGGCACAAATTTTCTGTCAGT GGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATACGGAAAACTTACCCTTAAATTTATTTGCACTA CTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAACACTTGTCACTACTCTGACGTATGGTGTTCA ATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGAAACGGCATGACTTTTTCAAGAGTGCCATG CCCGAAGGTTATGTACAGGAACGCACTATATCTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGA CGCGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAAGG TATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCTCGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACT CACACAATGTATACATCACGGCAGACAAACAAGGCCTATCAGGCCGCATTATGAGCG GGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGC TTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTC TATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGT GCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCT ATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTC AATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGC TAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGC CTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCG CTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGT AGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGCCGATCTCAGGTAAGAATGGAA TCAAAGCTAACTTCAAAATTCGCCACAACATTGAAGATGGATCCGTTCAACTAGCAGAC CATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCTGTCCTTTTACCAGACAACCATTA CCTGTCGACACAATCTGCCCTTTTGAAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACCACATGGTC CTTCTTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAACC GCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0108	**Мутант GD1G**	ДНК	Искусственная	ATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGG

	Экспрессируемый мутант GD1G		последовательность	TGATGTTAATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATAC GGAAAACTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAAC ACTTGTCACTACTCTGACGTATGGTGTTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGA AACGGCATGACTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAACGCACTAT ATCTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGACGCGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGAT ACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCT CGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACTCACACAATGTATACATCACGGCAGACAAA CAAGGCCTATCAGGCCGCATTATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGAT GCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAG GCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTG AATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACG GGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGA AGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGG ACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCT GCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGA AGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTC GTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAAT ACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTG GTTCCGCCGATCTCAGGTAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGCCACAACA TTGAAGATGGATCCGTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGAT GGCCCTGTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTCGACACAATCTGCCCTTTTGAAAG ATCCCAACGAAAAGCGTGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGAT TACACATGGCATGGATGAACTATACAAACCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCAT GGTTAA
0109	**Мутант GD1G** Экспрессируемый мутант GD1G	PRT	Искусственная последовательность	MSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLV TTLTYGVQCFSRYPDHMKRHDFFKSAMPEGYVQERTISFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLV NRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQGLSGRIMSGLRINSAKDDAAGQAIA

				NRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQ DEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFN VNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYA LVPPISGKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALLKDPN EKRDHMVLLEFVTAAGITHGMDELYKPRGSHHHHHHG
0110	**Мутант MF227C** матрица мутанта 470CT	ДНК	Искусственная последовательность	CTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAA TTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGC TTCAATTG
0111	**Мутант MF227C** матрица мутанта 470CT	PRT	Искусственная последовательность	LGLDGFNVNSPGISGGGGGITLINEDAAAAKKSTANPLASI
0112	**Мутант MF227C** Обратный праймер R2YY	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCGCGGAACCAGTAAAGAGAGGACGTTTTGCGGAACCTGGTTTGCATAGTC AGCATCTTCGATACG
0113	**Мутант MF227C** ДНК-последовательность мутанта MF227C	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGG CAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCA AACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATC

				ATCATCATGGTTAAGTCGAC
0114	**Мутант MF227C** Мутант MF227C	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAAT CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG TTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAG CCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCT TCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCA AAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCG CGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTC TTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0115	**Мутант MF227C** Мутант MF227C	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0116	**Мутант MF227N** Обратный праймер RMF227N	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCCGGGGAACCATCGTTAGCACCAACCTGGATTTTC
0117	**Мутант MF227N** ДНК-последовательность мутанта MF227N	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC

				TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTTCCCCGGGAAGTAC CGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTT CTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGT AACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTT TCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGG CTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCA TCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0118	**Мутант MF227N** mutant MF227N	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAAT CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG TTGGTGCTAACGATGGTTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTC TGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTT GATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCC GTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCT GCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCT CTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0119	**Мутант MF227N** mutant MF227N	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGS PGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEV SNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0120	**Мутант MF233** Обратный праймер RMF233	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCGCGGAACCAGCAGGTTATTCTGGGTCAACAGCGACAGGCTGTTTGTATTA ATGACTTGTGCATAGTCAGCATCTTCGATACG
0121	**Мутант MF233**	ДНК	Искусственная	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT

	ДНК-последовательность конструкции MF233		последовательность	TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC ACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGCTGGTTCCG CGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0122	**Мутант MF233** MF233	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAAT CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG TTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAG CCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCT TCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCA AAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCC GCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGT CGCTGTTGACCCAGAATAACCTGCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCA TGGTTAA
0123	**Мутант MF233**	PRT	Искусственная	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE

	MF233		последовательность	LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYAQVINTNSLSLLTQNNLLVPRGSHHHHHHG
0124	**Мутант MF471** Прямой праймер F471-77	ДНК	Искусственная последовательность	GCTGACTATGCAACGGCAGTTTCTGCTATGTCTGCAGCGCAGATTCTGC
0125	**Мутант MF471** Обратный праймер R471-77	ДНК	Искусственная последовательность	GCAGAATCTGCGCTGCAGACATAGCAGAAACTGCCGTTGCATAGTCAGC
0126	**Мутант MF471** ДНК- последовательность конструкции MF471	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGCAGTTTCTGCTATGTCTGCAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCC GCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0127	**Мутант MF471** MF471	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT

				GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAAT CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG TTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAG CCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCT TCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCA AAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCC GCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGCAGTTTCTGCTATGTCTGCA GCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCAT CATGGTTAA
0128	**Мутант MF471** MF471	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATAVSAMSAAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG
0129	**Мутант MF479** Прямой праймер F479-83	ДНК	Искусственная последовательность	GTTTCTAATATGTCTAAAGCGGCGATTCTGGGAGCGGCTGGTCTGGTTCCGCGG
0130	**Мутант MF479** Обратный праймер R479-83	ДНК	Искусственная последовательность	CCGCGGAACCAGACCAGCCGCTCCCAGAATCGCCGCTTTAGACATATTAGAAAC
0131	**Мутант MF479** ДНК-последовательность конструкции MF479	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC

				GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGGCGATTCTGGGAGCGGCTGGTCTGGTTCC GCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0132	**Мутант MF479** Мутант MF479	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAAT CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG TTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAG CCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCT TCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCA AAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCC GCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAG CGGCGATTCTGGGAGCGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATC ATGGTTAA
0133	**Мутант MF479** Мутант MF479	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAAILGAAGLVPRGSHHHHHHG
0134	**Мутант N45** Прямой праймер N45_F	ДНК	Искусственная последовательность	TCTAGAGGATCCGGCAGGCCAGGCG
0135	**Мутант N45**	ДНК	Искусственная	CGCAAGCTTGTCGACTTAACGC

	Обратный R502D0		последовательность	
0136	**Мутант N45** ДНК-последовательность мутанта N45	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATG GTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTC CGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTA ATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCA GACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTT GTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGAT GAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACG GTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGG TGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGG TTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGG GTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGC TTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTC AAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCC GCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAG CGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGC AAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAAGTCGACAAGCTTGCGG
0137	**Мутант N45** Мутант N45	PRT	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPAGQAIANRFTSNIKGLTQASR NANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSN QTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILD SMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSA RSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0138	**Мутант NGD1** ДНК-последовательность конструкции NGD1	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAG TTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGGTGATGTTAATGGGCACAAATTTTCTGTCAGT GGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATACGGAAAACTTACCCTTAAATTTATTTGCACTA

				CTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAACACTTGTCACTACTCTGACGTATGGTGTTCA ATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGAAACGGCATGACTTTTTCAAGAGTGCCATG CCCGAAGGTTATGTACAGGAACGCACTATATCTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGA CGCGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAAGG TATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCTCGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACT CACACAATGTATACATCACGGCAGACAAACAAGGCCTATCAGGCCGCATTATGAGCG GGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGC TTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTC TATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGT GCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCT ATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTC AATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGC TAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGC CTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCG CTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGT AGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATC ATCATGGTTAAGTCGAC
0139	**Мутант NGD1** Экспрессируемый мутант SY3-GFP	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGG TGATGTTAATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATAC GGAAAACTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAAC ACTTGTCACTACTCTGACGTATGGTGTTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGA AACGGCATGACTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAACGCACTAT ATCTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGACGCGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGAT ACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCT CGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACTCACACAATGTATACATCACGGCAGACAAA CAAGGCCTATCAGGCCGCATTATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGAT

				GCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAG GCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTG AATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACG GGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGA AGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGG ACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCT GCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGA AGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTC GTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAAT ACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTG GTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0140	**Мутант NGD1** Экспрессируемый мутант SY3-GFP/мутант NGD1	PRT	Искусственная последовательность	MSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLV TTLTYGVQCFSRYPDHMKRHDFFKSAMPEGYVQERTISFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLV NRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYITADKQGLSGRIMSGLRINSAKDDAAGQAIA NRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQ DEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFN VNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYA LVPRGSHHHHHHG
0141	**Мутант S33** Прямой F502_S33	ДНК	Искусственная последовательность	TCTAGAGGATCCGTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGC
0142	**Мутант S33** ДНК-последовательность мутанта S33	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATG GTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTC CGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGAT GCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAG GCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTG AATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACG

				GGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGA AGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGG ACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCT GCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGA ATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACG CTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTC AAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCC ATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAG ATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGC TGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTG CGTTAAGTCGAC
0143	**Мутант S33** Мутант S33	ДНК	Искусственная последовательность	ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGC AAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGTCTG GTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCT TCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCT ATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTG CGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTA TCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCT AACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCC TTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGA CTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAAC CCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGG GGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAAT CTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATA TGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACC AGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAA

0144	**Мутант S33** Мутант S33	PRT	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPSGLRINSAKDDAAGQAIANRF TSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEI QQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNS PGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAIT NLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0145	**Мутант SY3CT** Обратный праймер RSY3CT	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCCGCGGAACCAGTGCATAGTCAGCATCTTCGATACGGC
0146	**Мутант SY3CT** ДНК-последовательность конструкции SY3CT	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC ACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0147	**Мутант SY3CT** Экспрессируемый мутант SY3CT	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAAT CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG

				TTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAG CCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCT TCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCA AAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCC GCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCAT CATCATCATCATGGTTAA
0148	**Мутант SY3CT** Экспрессируемый мутант SY3CT	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYALVPRGSHHHHHHG
0149	**Мутант 33MX** Мутант 33MX	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTC TGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTCA GCAGACTCAAGCTGCCGCTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACGCAATGGCAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGG CTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATT CAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTC CGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAA GCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCG CAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTA A
0150	**Мутант 33MX** Мутант 33MX	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATAGANADAALKAIQAEIQQRLEEIDRVSQQTQAAAVKVLSQDNAMAIQVGANDGA AITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG

				NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSQMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0151	**Мутант 33MX** ДНК-последовательность 33MX	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACG TCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTCAGCAGACTCAAGCTGCCGCTGTTAAAGTCCTG TCTCAGGACAACGCAATGGCAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCA TCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCC CCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACG CAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTT GGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTAT GCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCG TTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGG GTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0152	**Мутант 485MX** ДНК-последовательность конструкции 485MX	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACG TCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTCAGCAGACTCAAGCTGCCGCTGTTAAAGTCCTG TCTCAGGACAACGCAATGGCAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCA TCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCC CCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACG

				CAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTT GGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTAT GCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTC CGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0153	**Мутант 485MX** Конструкция 485MX	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTC TGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTCA GCAGACTCAAGCTGCCGCTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACGCAATGGCAATCCA GGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGG CTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATT CAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTC CGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAA GCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCAT CATGGTTAA
0154	**Мутант 485MX** Конструкция 485MX	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATAGANADAALKAIQAEIQQRLEEIDRVSQQTQAAAVKVLSQDNAMAIQVGANDGA AITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSQMSKAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG
0155	**Мутант MIM4** Вариант CBLB502	ДНК	Искусственная последовательность	ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGC AAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAA TACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGCAGAAATCTCAGTCCTCACTG AGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATG CGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGC TTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAAT

				GAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTCAAGGG ACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGA AATCGATCGCGTTTCTCAGCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGAC AACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGC AAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATT TCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTG CCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAA AGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATT ACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATG CTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGG TACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGT TAA
0156	**Мутант MIM4** Дизайн праймеров (для делеции аминокислот Gln439; Asn440; Arg441; Phe442):	ДНК	Искусственная последовательность	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCT GGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGCTACGGTAACC GCTCTGGCCTCCGCGCGTAGCGCTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCT CAAATG
0157	**Мутант MIM4** Дизайн праймеров (для делеции аминокислот Gln439; Asn440; Arg441; Phe442):	PRT	Искусственная последовательность	NPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITALGATVTALASARSAIEDADYATEVSNM
0158	**Мутант MIM4** Прямой праймер MIM4	ДНК	Искусственная последовательность	GCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGG

0159	**Мутант MIM4** Обратный праймер MIM4	ДНК	Искусственная последовательность	CCAAGGGCGGTAATGGCTGAATCAATTGCCCCCAGAGAAGAACGAACTGC
0160	**Мутант MIM4** MIM4	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAAATAATT TTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCAT GGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGAC GATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGA ATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGG TCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTT CACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCT ATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTG CGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTA TCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCT AACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCC TTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGA CTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAAC CCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGG GGGCAATTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGCTACGGTAACCGCTCTGGCCTCCG CGGCTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGC GCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCA AAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAA
0161	**Мутант MIM4** MIM4	PRT	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSL SSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNN LQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQV GANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPL ASIDSALSKVDAVRSSLGAIDSAITALGATVTALASAASRIEDADYATEVSNMSKAQILQQA

				GTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0162	**Мутант MIM5** Дизайн праймеров (мутации Gln439Ala; Asn440Lys; Arg441Ala):	ДНК	Искусственная последовательность	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCT GGGGGCAATTGCAAAGGCTTTTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGCTACGGTAAC CGCTCTGGCCTCCGCGCGTAGCGCTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTC TCAAATG
0163	**Мутант MIM5** Дизайн праймеров (мутации Gln439Ala; Asn440Lys; Arg441Ala):	PRT	Искусственная последовательность	NPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIAKAFDSAITALGATVTALASARSAIEDADYATEVSNM
0164	**Мутант MIM5** Прямой праймер MIM5	ДНК	Искусственная последовательность	CGTTCTTCTCTGGGGGCAATTGCAAAGGCTTTTGATTCAGCCATTACCGC
0165	**Мутант MIM5** Обратный праймер MIM5	ДНК	Искусственная последовательность	GCGGTAATGGCTGAATCAAAAGCCTTTGCAATTGCCCCCAGAGAAGAACG
0166	**Мутант MIM5** MIM5	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAAATAATT TTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCAT GGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGAC GATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGA ATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGG TCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTT CACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCT ATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTG

				CGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTA TCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCA ATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCT AACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCC TTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGA CTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAAC CCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGG GGGCAATTGCAAAGGCTTTTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGCTACGGTAACCG CTCTGGCCTCCGCGGCTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAA TATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAAC CAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAA
0167	**Мутант MIM5** MIM5	PRT	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSL SSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNN LQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQV GANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPL ASIDSALSKVDAVRSSLGAIAKAFDSAITALGATVTALASAASRIEDADYATEVSNMSKAQIL QQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0168	**Мутант MIMX** Мутант 33MIMX	ДНК	Искусственная последовательность	ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGC AAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGTCTG GTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCT TCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTTC TATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGT GCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCT ATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTC AAGCTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACGCAATGAAAATCCAGGTTGGTGC TAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGC CTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAG

				ACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAA CCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTG GGGGCAATTCAAGCTCGTTTTGCCGCGGCCATTGCTAACCTTGGCAATACGGTAACCA ATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAA TATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAAC CAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAA
0169	**Мутант MIMX** MIMx	PRT	Искусственная последовательность	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPSGLRINSAKDDAAGQAIANRF TSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEI QQRLEEIDRVSNQTQANGVKVLSQDNAMKIQVGANDGAAITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNS PGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQARFAAAIA NLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0170	**Мутант MIMX** ДНК-последовательность 33MIMx	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATG GTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTC CGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGAT GCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAG GCTTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTG AATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACG GGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGA AGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAAGCTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAG GACAACGCAATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGG AATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGAC GCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGT CAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAGCTCGTTTTGCCGCGG CCATTGCTAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGA AGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAG

				GCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTAC TGCGTTAAGTCGAC
0171	**Мутант MIXC** Обратный праймер RMIXC	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTGTCGACTTAACCATGATGATGATGATGATGAGAACCCCGCGGAACCAGTAAA GAGAGGACGTTTTGCGGAACC
0172	**Мутант MIXC** ДНК-последовательность MIXC	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAGCTCGTTTTGCCGCGGCCATTGCTAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT CTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0173	**Мутант MIXC** MIXC	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQARFAAAIANLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0174	**Мутант MIXN** Прямой праймер	ДНК	Искусственная последовательность	AGATCTCATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGC

	FMIMxN			
0175	**Мутант MIXN** ДНК-последовательность MIX.N	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAAGCTAACGGTGTTAAAGTCCTGT CTCAGGACAACGCAATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCAT CGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCC CGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGC AGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT CTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0176	**Мутант MIXN** Экспрессируемый мутант MIX.N	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQANGVKVLSQDNAMKIQVGANDGA AITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0177	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Мутанты 502 MIM1; MIM2 и MIM3 С-концевой части CBLB502	ДНК	Искусственная последовательность	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCT GGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACC AATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTC AAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAA CCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAA

0178	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Дизайн праймеров (мутант MIM1)	ДНК	Искусственная последовательность	ATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGAT
0179	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Дизайн праймеров (мутант MIM1)	PRT	Искусственная последовательность	ITNLGNTVTNLNSARSRIED
0180	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Прямой праймер 455-57	ДНК	Искусственная последовательность	CCTTGGCAATACGGTAACCGCTCTGGCCTCCGCGCGTAGCCGTATC
0181	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Обратный праймер 455-57	ДНК	Искусственная последовательность	GATACGGCTACGCGCGGAGGCCAGAGCGGTTACCGTATTGCCAAGG
0182	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Дизайн праймеров (мутант MIM2_MIM1 плюс R460A)	ДНК	Искусственная последовательность	ACGGTAACCGCTCTGGCCTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAA
0183	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Дизайн праймеров (мутант MIM2_MIM1 плюс R460A)	PRT	Искусственная последовательность	TVTALASARSRIEDADYATE
0184	**Мутанты MIM1;**	ДНК	Искусственная	GCTCTGGCCTCCGCGGCTAGCCGTATCGAAGATG

	MIM2 и MIM3 Прямой праймер 460		последовательность	
0185	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Обратный праймер 460	ДНК	Искусственная последовательность	CATCTTCGATACGGCTAGCCGCGGAGGCCAGAGC
0186	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Дизайн праймеров (мутант MIM3_MIM2 плюс N448A; N451A)	ДНК	Искусственная последовательность	CAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCGCTCTGGCCTCC
0187	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Дизайн праймеров (мутант MIM3_MIM2 плюс N448A; N451A)	PRT	Искусственная последовательность	QNRFDSAITNLGNTVTALAS
0188	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Прямой праймер 448-51	ДНК	Искусственная последовательность	GTTTTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGCTACGGTAACCGCTCTGG
0189	**Мутанты MIM1; MIM2 и MIM3** Обратный праймер 448-51	ДНК	Искусственная последовательность	CCAGAGCGGTTACCGTAGCGCCAAGGGCGGTAATGGCTGAATCAAAAC
0190	**Мутант ME42**Прямой	ДНК	Искусственная последовательность	CAACAGCGCGAAAGCCGATGCGGGAGGCCAGGCGATTGC

	праймер ME42			
0191	**Мутант ME42**Обратный праймер ME42	ДНК	Искусственная последовательность	GCAATCGCCTGGCCTCCCGCATCGGCTTTCGCGCTGTTG
0192	**Мутант ME42**Последовательность конструкции ME42	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGCCGATGCGGGAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0193	**Мутант ME42**Мутант ME42	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKADAGGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0194	**Мутант ME110** Прямой праймер ME100	ДНК	Искусственная последовательность	GTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGGCTAACTCTGATTCCGATCTG

0195	**Мутант ME110** Обратный праймер ME100	ДНК	Искусственная последовательность	CAGATCGGAATCAGAGTTAGCCCCGGCAGTGGCCTGAACAGAC
0196	**Мутант ME110** Последовательность конструкции ME100	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGGCTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0197	**Мутант ME110** Мутант ME110	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATAGANSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0198	**Мутант ME100/110** Прямой праймер ME110	ДНК	Искусственная последовательность	CTGATTCCGATCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGTC
0199	**Мутант ME100/110**	ДНК	Искусственная	GACGTTGCTGAATTTCAGCCTGGATAGCTTTCAGATCGGAATCAG

	Обратный праймер ME110		последовательность	
0200	**Мутант ME100/110** Последовательность конструкции ME100/110	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TGCCGGGGCTAACTCTGATTCCGATCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT CTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0201	**Мутант ME104N** Промежуточный мутант ME100/110	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGGCTAACTCTGATTCCGATC TGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAA TCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAG GTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAA GCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGC TTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTC AAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCC

				GCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAG CGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGC AAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0202	**Мутант ME100/110** Мутант ME110/110	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATAGANSDSDLKAIQAEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0203	**Мутант ME104** Прямой праймер ME104	ДНК	Искусственная последовательность	GCCACTAACGGGACTAACGCTGATGCCGCTCTGAAATCTATCCAG
0204	**Мутант ME104** Обратный праймер ME104	ДНК	Искусственная последовательность	CTGGATAGATTTCAGAGCGGCATCAGCGTTAGTCCCGTTAGTGGC
0205	**Мутант ME104** Последовательность конструкции ME104	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACGCTGATGCCGCTCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT

				CTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0206	**Мутант ME104** Мутант ME104	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNADAALKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0207	**Мутант ME104N** Праймер FME104New	ДНК	Искусственная последовательность	GCCACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAG
0208	**Мутант ME104N** Праймер RME104New	ДНК	Искусственная последовательность	CTGGATAGCTTTCAGAGCGGCATCAGCGTTAGCCCCGGCAGTGGC
0209	**Мутант ME104N** Последовательность конструкции ME104New	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACG TCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGT CTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCAT CGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCC CGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGC AGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT CTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGT

				TCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0210	**Мутант ME104N** Мутант ME104N	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATAGANADAALKAIQAEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0211	**Мутант ME110** Последовательность конструкции ME110	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT CTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0212	**Мутант ME110** Мутант ME110	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKAIQAEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0213	**Мутант ME117**	ДНК	Искусственная	CTATCCAGGATGAAATTCAGGCACGTCTGGCAGAAATCGATCGCG

	Прямой праймер ME117		последовательность	
0214	**Мутант ME117** Обратный праймер ME117	ДНК	Искусственная последовательность	CGCGATCGATTTCTGCCAGACGTGCCTGAATTTCATCCTGGATAG
0215	**Мутант ME117** Последовательность конструкции 33ML (возможно имелось в виду ME117?)	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGGCACGTCTGGCAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0216	**Мутант ME117** Мутант ME117	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQARLAEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHG
0217	**Мутант ME124** Прямой праймер	ДНК	Искусственная последовательность	GGAAGAAATCGATGCCGTTTCTGCTGCGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTC

	ME104			
0218	**Мутант ME124** Обратный праймер ME104	ДНК	Искусственная последовательность	GAGACAGGACTTTAACACCGTTAAATTGAGTCGCAGCAGAAACGGCATCGATTTCTTCC
0219	**Мутант ME124** Последовательность конструкции ME124	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATGCCGTTTCTGCTGCGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0220	**Мутант ME124** Мутант ME124	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDAVSAATQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0221	**Мутант ME124P** Прямой праймер ME124P	ДНК	Искусственная последовательность	CAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATGCCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGG

0222	**Мутант ME124P** Обратный праймер ME124P	ДНК	Искусственная последовательность	CCGTTAAATTGAGTCTGATTAGAAACGGCATCGATTTCTTCCAGACGTTGCTG
0223	**Мутант ME124** Экспрессируемый мутант ME124P	ДНК	Искусственная последовательность	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGC TAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCT GAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATGCCGTTTCTAAT CAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGG TTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAG CCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCT TCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCA AAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCC GCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAG CGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGC AAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0224	**Мутант ME124P** ME124P	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATGCCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG

				GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT CTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0225	**Мутант ME124P** ME124P	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDAVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0226	**Мутант ME132** Прямой праймер ME132	ДНК	Искусственная последовательность	CGTTTCTAATCAGACTCAATTTGCCGCTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACC
0227	**Мутант ME132** Обратный праймер ME132	ДНК	Искусственная последовательность	GGTTGTCCTGAGACAGGACTTTAACAGCGGCAAATTGAGTCTGATTAGAAACG
0228	**Мутант ME132** Последовательность конструкции ME132	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTGCCGCTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC

				AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT CTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0229	**Мутант ME132** Мутант ME117 (ME132?)	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFAAVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0230	**Мутант ME142** Прямой праймер ME142	ДНК	Искусственная последовательность	GTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACGCGATGGCAATCCAGGTTGGTGCTAACG
0231	**Мутант ME142** Обратный праймер ME142	ДНК	Искусственная последовательность	CGTTAGCACCAACCTGGATTGCCATCGCGTTGTCCTGAGACAGGACTTTAAC
0232	**Мутант ME142** Последовательность конструкции ME142	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACGCGATGGCAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT

				CTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGT TCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0233	**Мутант ME142** Мутант ME142	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNAMAIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0234	**Мутант ME150** Прямой праймер ME150	ДНК	Искусственная последовательность	GATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAGCGCTGCTGAAACCATTACCATCGATCTGC
0235	**Мутант ME150** Обратный праймер ME150	ДНК	Искусственная последовательность	GCAGATCGATGGTAATGGTTTCAGCAGCGCTAGCACCAACCTGGATTTTCATC
0236	**Мутант ME150** Последовательность конструкции ME150	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAGCGCTGCTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGC AACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT CTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGT

				TCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0237	**Мутант ME150** Мутант ME150	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGASAAE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0238	**Мутант ME468** Прямой праймер ME468	ДНК	Искусственная последовательность	GCCGTATCGAAGATGCTGACGCTGGAGCGGAAGTTGCTAATATGTCTAAAGCGCAG
0239	**Мутант ME468** Обратный праймер ME468	ДНК	Искусственная последовательность	CTGCGCTTTAGACATATTAGCAACTTCCGCTCCAGCGTCAGCATCTTCGATACGGC
0240	**Мутант ME468** Последовательность конструкции ME468	ДНК	Искусственная последовательность	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTT TGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAA GACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTG CGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCAC TAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGT CTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATC GATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCC GGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCA GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTG GCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACGCTG GAGCGGAAGTTGCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGT TCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGG TTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC

0241	**Мутант ME468** Мутант ME468	PRT	Искусственная последовательность	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE LSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE TITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLG NTVTNLNSARSRIEDADAGAEVANMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHH HHHHG
0242	Линкер	PRT	Искусственная последовательность	SPG

Применение композиций, относящихся к флагеллину

[0059] В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, могут стимулировать активность Toll-подобных рецепторов (*например,*TLR1, и/или TLR2, и/или TLR3, и/или TLR4, и/или TLR5, и/или TLR6, и/или TLR7, и/или TLR8, и/или TLR9, и/или TLR10, и/или TLR11, и/или TLR12, и/или TLR13). Семейство TLR состоит из по меньшей мере 10 членов и является существенно необходимой для врожденной иммуной защиты против патогенов. Врожденная иммунная система распознает консервативные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP). TLR может распознавать консервативную структуру, характерную для бактериального флагеллина, которая может состоять из большой группы остатков, которые допускают до некоторой степени вариативность в составе аминокислот. В статье Smith *et al.,*Nat.Immunol.4:1247-53 (2003) идентифицировали 13 консервативных аминокислот во флагеллине, которые являются частью консервативной структуры, распознаваемой TLR5.13 консервативных аминокислот флагеллина, которые могут быть важны для активности TLR5, показаны на **фиг.1A** и **1B**.

[0060] В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, активирует путь сигнализации TLR5. В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину, активирует TLR5 на тех же уровнях или уровнях близких к активации CBLB502. Активация TLR5 индуцирует экспрессию ядерного фактора NF-kB, который в свою очередь активирует многочисленные цитокины, имеющие отношение к воспалению. В дополнительных вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, индуцируют экспрессию провоспалительных цитокинов. В дополнительных вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, индуцируют экспрессию противовоспалительных молекул. В другом варианте реализации композиции, относящиеся к флагеллину, индуцируют экспрессию противоапоптозных молекул. В еще одном дополнительном варианте реализации композиции, относящиеся к флагеллину, индуцируют экспрессию антибактериальных молекул.Мишени NF-κB включают ИЛ-β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ГКСФ, TNFSF13B, хемоаттрактант кератиноцитов (KC), BLIMP1 /PRDM1, CCL5, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL22, CCL23, CXCL1,CCL28, CXCL11, CXCL10, CXCL3, CXCL1, GRO-бета, GRO-гамма, CXCL1, ICOS, интерферон гамма (ИФН-G), ИЛ-1A, ИЛ-1B, IL1RN, ИЛ-2, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-12B, ИЛ-12A, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-23A, ИЛ-27, индуцируемый вирусом Эпштейна-Барра белок 3 (EBI3), ИФН-B1, CXCL5, KC, IiGp1, CXCL5, CXCL6, лимфотоксин-альфа (LTA), лимфотоксин-бета (LTB), CCL2, CXCL9, MCP-1/JE, CCL3, CCL4, CXCL3, CCL20, CXCL10, CXCL5, CCL5, CCL1, ФНО-бета, TNFSF10, фактор трилистника 3 (TFF3), TNFSF15, CD86, компонент 8a комплемента, CCL27, дефензин-β3, MIG, MIP-2 и/или NOD2/CARD15, но не ограничиваются ими.

[0061] В некоторых вариантах реализации активация пути сигнализации TLR5 может регулировать иммунную функцию $CD4^+$ Т-клеток путем повышения выработки регуляторных Т-клеток ($T_{рег}$), снижения индуцируемой липополисахаридами (ЛПС) активации регулируемой внеклеточными сигналами киназы 1/2 (ERK1/2) и/или активации Т-клеток, являющихся натуральными киллерами (NK-клеток).

Болезни и способы лечения/профилактики

[0062] В различных вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) и способы, описанные в настоящей заявке, можно применять при разнообразных болезненных состояниях. В одном из аспектов согласно настоящему изобретению предложен способ стимулирования сигнального пути TLR5, включающий введение композиции, относящейся к флагеллину, согласно настоящему изобретению субъекту, который нуждается в этом. Активирование сигнального пути TLR5 может иметь широкое терапевтическое применение, включая лечение рака, защиту от повреждения, индуцируемого радиацией или реперфузией, действие в качестве адъюванта в вакцинах или защиту клеток от цитотоксических соединений, но не ограничивается только этим.

[0063] В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, согласно настоящему изобретению или их фрагменты могут быть представлены в качестве адъювантов в вирусных вакцинах. В одном из вариантов реализации композиции, относящиеся к флагеллину, или их фрагменты можно вводить одновременно с вакциной против гриппа или антигеном для возбуждения более сильного иммунного ответа организма на антигены вируса гриппа. В еще одном дополнительном варианте реализации композиции, относящиеся к флагеллину, согласно настоящему изобретению или их фрагменты могут быть представлены в качестве адъювантов в вакцинах против паразитов. Таким образом, в одном из вариантов реализации композиции, относящиеся к флагеллину, или их фрагменты можно вводить одновременно с вакциной против *Plasmodium* или антигеном для возбуждения более сильного иммунного ответа организма на антиген *Plasmodium* .

[0064] В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, согласно настоящему изобретению можно вводить для защиты клеток от токсических условий. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, могут защищать клетки печени от Fas-опосредованного повреждения. Композиции, относящиеся к флагеллину, согласно настоящему изобретению могут вызывать снижение уровня ферментов печени в периферической крови и активацию каспаз.

Раковые заболевания

[0065] В различных вариантах реализации настоящее изобретение относится к раковым заболеваниям и/или опухолям; например, лечению или профилактике раковых заболеваний и/или опухолей.Используемый в настоящей заявке термин «рак» или

«опухоль» относится к нерегулируемому росту клеток, и/или аномальной выживаемости клеток, и/или ингибированию апоптоза, которое мешает нормальному функционированию органов и систем организма. В термин включены доброкачественные и злокачественные раковые заболевания, полипы, гиперплазия, а также латентные опухоли и микрометастазы. Также включены клетки, имеющие аномальную пролиферацию, которая не сдерживается иммунной системой (*например,* инфицированные вирусом клетки). Субъект, у которого есть рак или опухоль, представляет собой субъект, в организме которого присутствуют объективно определяемые раковые клетки. Раковые заболевания, которые перемещаются из изначальной локации и поражают жизненно важные органы, могут в конечном итоге привести к смерти субъекта посредством функционального нарушения пораженных органов. Гемопоэтические раковые заболевания, такие как лейкемия, могут вытеснять нормальные гемопоэтические компартменты у субъекта, тем самым приводя к недостаточности кроветворения (в форме анемии, тромбоцитопении и нейтропении), в конечном итоге приводящей к смерти.

[0066] Рак может представлять собой первичный рак или метастатический рак. Первичный рак может представлять собой область раковых клеток в месте возникновения, которая становится клинически выявляемой, и может представлять собой первичную опухоль. В противоположность этому, метастатический рак может представлять собой распространение заболевания из одного органа или части в другой несмежный орган или часть. Причиной метастатического рака может быть раковая клетка, которая приобретает способность проникать и инфильтровывать окружающие нормальные ткани в локальной области, образуя новую опухоль, которая может представлять собой локальный метастаз.

[0067] Причиной рака также может быть раковая клетка, которая приобретает способность проникать через стенки лимфатических и/или кровеносных сосудов, после чего раковая клетка способна циркулировать по кровотоку (таким образом, становясь циркулирующей опухолевой клеткой) к другим участкам и тканям в организме. Рак может обусловлен процессом, таким как лимфогенное или гематогенное распространение. Причиной рака также может быть опухолевая клетка, которая остановилась в другом участке, повторно проникла через сосуд или стенки, продолжила размножаться и в конечном итоге сформировала другую клинически выявляемую опухоль. Рак может представлять собой эту новую опухоль, которая может быть метастатической (или вторичной) опухолью.

[0068] Причиной рака могут быть метастазировавшие опухолевые клетки, которые являются вторичной или метастатической опухолью. Клетки этой опухоли могут быть подобны клеткам исходной опухоли. В качестве примера, если рак молочной железы или рак толстой кишки метастазирует в печень, вторичная опухоль, хотя находится в печени, состоит из атипичных клеток молочной железы или толстой кишки, а не из атипичных

клеток печени. Таким образом, опухоль в печени может быть метастатическим раком молочной железы или метастатическим раком толстой кишки, а не раком печени.

[0069] Рак может происходить из любой ткани. Рак может происходить из, например, меланомы, толстой кишки, молочной железы или предстательной железы и, таким образом, может состоять из клеток, которые изначально были клетками, соответственно, кожи, толстой кишки, молочной железы или предстательной железы. Рак также может представлять собой гематологическую злокачественную опухоль, которая может быть лимфомой. Рак может поражать ткань, такую как ткань печени, легкого, мочевого пузыря или кишечника. Пораженная ткань может экспрессировать TLR, тогда как рак может экспрессировать или может не экспрессировать TLR.

[0070] В настоящей заявке также предложен способ снижения вероятности рецидива рака, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему композиции, относящейся к флагеллину, согласно настоящему изобретению. Рак может присутствовать или может присутствовал в ткани, которая экспрессирует или не экспрессирует TLR, такой как TLR5. Способ также может предотвращать рецидив рака. Рак может представлять собой онкологическое заболевание. Рак может представлять собой латентную опухоль, которая может быть следствием метастазирования рака. Латентная опухоль может быть остаточной опухолью после хирургического удаления опухоли. Рецидив рака может представлять собой повторный рост опухоли, метастазирование легких или метастазирование печени.

[0071] Типичные раковые заболевания и/или опухоли согласно настоящему изобретению могут экспрессировать или могут не экспрессировать TLR5 и могут включать базально-клеточную карциному, рак желчевыводящих путей; рак мочевого пузыря; рак костей; рак головного мозга и центральной нервной системы; рак молочной железы; рак брюшины; рак шейки матки; хориокарциному; рак толстой и прямой кишки; рак соединительной ткани; рак пищеварительной системы; рак эндометрия; рак пищевода; рак глаза; рак головы и шеи; рак желудка (в том числе рак желудочно-кишечного тракта); глиобластому; гепатокарциному; гепатому; внутриэпителиальное новообразование; рак почек; рак гортани; лейкоз; рак печени; рак легких (*например*, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легких); меланому; миелому; нейробластому; рак ротовой полости (губы, языка, рта и глотки); рак яичников; рак поджелудочной железы; рак предстательной железы; ретинобластому; рабдомиосаркому; рак прямой кишки; рак дыхательной системы; карциному слюнной железы; саркому; рак кожи; плоскоклеточный рак; рак желудка; рак яичка; рак щитовидной железы; рак матки или эндометрия; рак мочевыделительной системы; рак вульвы; лимфому, включая лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, а также В-клеточную лимфому (включая высокодифференцированную/фолликулярную неходжкинскую лимфому (НХЛ); мелкоклеточную лимфоцитарную (SL) НХЛ;

промежуточно дифференцированную/фолликулярную НХЛ; промежуточно дифференцированную диффузную НХЛ; низкодифференцированную иммунобластную НХЛ; никзодифференцированную лимфобластную НХЛ; низкодифференцированную мелкоклеточную НХЛ с нерассечёнными ядрами; НХЛ с генерализованной лимфаденопатией; мантийноклеточную лимфому; лимфому, связанную со СПИДом; и макроглобулинемию Вальденстрема; хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ); волосатоклеточный лейкоз; хронический миелобластный лейкоз; а также другие карциномы и саркомы; и посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство (PTLD), а также аномальную пролиферацию сосудов, ассоциированную с факоматозами, отеками (например, связанными с опухолями головного мозга) и синдромом Мейгса, но не ограничиваются ими.

[0072] Композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) и способы, описанные в настоящей заявке, можно применять к метастазирующим заболеваниям, включая раковые заболевания и/или опухоли. Термин «метастазирование» относится к распространению рака из первичного участка в другие места организма. Раковые клетки могут отрываться от первичной опухоли, проникать в лимфатические и кровеносные сосуды, циркулировать по кровотоку и расти в отдаленных очагах (метастазировать) в нормальных тканях в другом месте организма. Метастазирование может быть локальным или отдаленным. Метастазирование представляет собой последовательный процесс, возможный при условии отрыва опухолевых клеток от первичной опухоли, перемещения через кровоток и остановки на отдаленном участке. На новом участке клетки налаживают кровоснабжение и могут расти с образованием массы, несущей угрозу для жизни. Как стимуляторные, так и ингибиторные молекулярные пути в раковой клетке регулируют это поведение, и также имеют значение взаимодействия между опухолевой клеткой и клетками организма хозяина на отдаленном участке.

[0073] Метастазы можно определять при помощи отдельного или комбинированного применения магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), подсчета клеток крови и тромбоцитов, исследования функции печени, рентгеноскопии грудной клетки и остеосцинтиграфии в дополнение к отслеживанию специфических симптомов.

[0074] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, страдающего от рака с конститутивно активным NF-κB, включающему введение млекопитающему композиции, содержащей терапевтически эффективное количество средства, которое индуцирует активность NF-κB, включая композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящей заявке. Средства, которые индуцируют активность NF-κB, можно вводиться в комбинации с противоопухолевым лечением.

[0075] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает способы лечения побочных эффектов, вызванных лечением рака, включающие введение композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанных в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации побочные эффекты от лечения рака включают алопецию, миелосупрессию, нефротоксичность, потерю массы тела, боль, тошноту, рвоту, диарею, запор, анемию, дистрофию, потеря волос, онемение, изменение вкусов, потеря аппетита, истончившиеся или ломкие волосы, язвы во рту, потерю памяти, геморрагии, кардиотоксичность, гепатотоксичность, ототоксичность и последующее после химиотерапии когнитивное нарушение.

[0076] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, страдающего от повреждения нормальной ткани, которое вызвано лечением рака, включая рак с конститутивно активным NF-κB, но не ограничиваясь им, способу, включающему введение млекопитающему композиции, содержащей терапевтически эффективное количество композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке.

Старение и стресс

[0077] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает способы модулирования старения клеток, включающие введение композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке.

[0078] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает способы лечения стресса, включающие введение композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке.Настоящее изобретение также относится к способу лечения субъекта, страдающего от повреждения нормальной ткани, которое вызвано стрессом, включающее введение млекопитающему композиции, содержащей терапевтически эффективное количество композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств).Стресс может быт вызван любым источником, включая радиацию, ранение, отравление, инфекцию и температурный шок, но не ограничиваясь ими.

[0079] В некоторых вариантах реализации композицию, относящуюся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) можно вводить в любой момент времени перед воздействием стресса, включая приблизительно 48 ч, приблизительно 46 ч, приблизительно 44 ч, приблизительно 42 ч, приблизительно 40 ч, приблизительно 38 ч, приблизительно 36 ч, приблизительно 34 ч, приблизительно 32 ч, приблизительно 30 ч, приблизительно 28 ч, приблизительно 26 ч, приблизительно 24 ч, приблизительно 22 ч, приблизительно 20 ч, приблизительно 18 ч, приблизительно 16 ч, приблизительно 14 ч, приблизительно 12 ч, приблизительно 10 ч, приблизительно 8 ч, приблизительно 6 ч, приблизительно 4 ч, приблизительно 3 ч, приблизительно 2 ч или приблизительно 1 ч перед воздействием, но не ограничиваясь этими рамками. В некоторых вариантах

реализации композицию, относящуюся к флагеллину, можно вводить в любой момент времени после воздействия стресса, включая, приблизительно 1 ч, приблизительно 2 ч, приблизительно 3 ч, приблизительно 4 ч, приблизительно 6 ч, приблизительно 8 ч, приблизительно 10 ч, приблизительно 12 ч, приблизительно 14 ч, приблизительно 16 ч, приблизительно 18 ч, приблизительно 20 ч, приблизительно 22 ч, приблизительно 24 ч, приблизительно 26 ч, приблизительно 28 ч, приблизительно 30 ч, приблизительно 32 ч, приблизительно 34 ч, приблизительно 36 ч, приблизительно 38 ч, приблизительно 40 ч, приблизительно 42 ч, приблизительно 44 ч, приблизительно 46 ч или приблизительно 48 ч после воздействия, но не ограничиваясь этими рамками.

Смягчение последствий и профилактика радиационного поражений

[0080] В еще одних других вариантах реализации настоящее изобретение относится к лечению радиационно-ассоциированых заболеваний или повреждений. В конкретных вариантах реализации настоящее изобретение относится к смягчению или профилактике и/или защите от радиационно-ассоциированных заболеваний.

[0081] В одном из вариантов реализации изобретение относится к защите клеток от эффектов воздействия радиации. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу защиты субъекты от радиации, включающему введение композиции, относящейся к флагеллину (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации радиация представляет собой ионизирующее излучение. В некоторых вариантах реализации ионизирующее излучение является достаточной причиной для желудочно-кишечного синдрома или гематопоэтического синдрома. В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину (и/или дополнительные средства), описанная в настоящем изобретении, вводят в комбинации с радиопротектантом, *например,* антиоксидантом (*например,* амифостин и витамин Е), цитокином (*например,* фактор стволовых клеток), *и т. д.* В некоторых вариантах реализации композицию, относящуюся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанную в настоящей заявке, вводят до, вместе с или после воздействия радиации. В некоторых вариантах реализации композицию, относящуюся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанную в настоящей заявке, вводят в комбинации с фактором роста (*например,* фактором роста кератиноцитов), стероидом (*например,*5-андростендиол), трихлор(диоксиэтилен-O,O′)теллуратом аммония, средствами защиты щитовидной железы (*например,*иодидом калия (KI)), средствами против тошноты, средствами против диареи, анальгетиками, анксиолитиками, седативными средствами, цитокиновыми лекарственными средствами, антибиотиками, противогрибковыми средствами и/или противовирусными средствами.

[0082] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения и/или смягчения последствий опосредованного апоптозом повреждения тканей у субъекта, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту композиции,

относящейся к флагеллину (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации апоптоз связан с клеточным стрессом. В некоторых вариантах реализации композицию, относящуюся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанная в настоящей заявке, вводят до, во время или после поражения тканей. В некоторых вариантах реализации клеточный стресс представляет собой радиацию.В некоторых вариантах реализации композиция, относящаяся к флагеллину (и/или дополнительные средства) вводят в комбинации с радиопротектантом (*например,* антиоксидантом (*например,* амифостин и витамин Е), цитокином (*например,* фактор стволовых клеток), *и т. д.*

[0083] Повреждение и смерть нормальных клеток от ионизирующего излучения представляет собой комбинацию прямого радиоционно-индуцируемого повреждения подвергшихся воздействию клеток и активной генетически запрограмированной реакции клетки на радиационно-индуцируемый стресс, приводящий в результате к самоубийству или апоптозу клетки. Апоптоз играет ключевую роль в массивной потере клеток, происходящей в более радиочувствительных органах (*например,*система кроветворения и иммунная система, эпителий желудочно-кишечного тракта *и т. д.*), недостаточность которых определяет общую радиочувствительность организма. В некоторых вариантах реализации введение композиций, относящихся к флагеллину, согласно настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту подавляет апоптоз в клетках. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, проходящему противоопухолевое радиотерапией, для защиты здоровых клеток от повреждающего воздействия лучевой терапии.

[0084] Воздействие ионизирующего излучения (ИИ) может быть кратковременным или долговременным, и/или оно может применяться в виде однократных или многократных доз, и/или оно может применяться ко всему тело или локально.Настоящее изобретение в некоторых вариантах реализации относится к ядерным авариям или военным атакам, которые могут включать воздействие единичной высокой дозы тотального облучения организма (иногда с последующим долговременным отравлением радиоактивными изотопами). Это же справедливо (со строгим контролем применяемой дозы), например, в отношение предварительного лечения пациентов, которым предстоит трансплантация костного мозга, когда необходимо подготовить органы кроветворения к костному мозгу донора путем "очистки" их от предшественников клеток крови хозяина-реципиента. Лечение рака может включать многократные дозы локального облучения, которые во много раз превышают летальные дозы, если бы они применялись в качестве тотального облучения организма. Отравление или лечение радиоактивными изотопами приводит к долговременному локальному воздействию радиации на органы-мишени (*например*, щитовидную железу в случае ингаляции ^{125}I). Дополнительно, существует много

физических форм ионизирующего излучения, сильно различающихся по степени тяжести биологических эффектов.

[0085] На молекулярном и клеточном уровни радиационные частицы способны вызывать разрыв и поперечную сшивку в ДНК, белках, клеточных мембранах и других макромолекулярных структурах. Ионизирующее излучение также индуцирует вторичное повреждение клеточных компонентов, приводя к возникновению свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК). Многочисленные системы репарации противодействуют повреждению, такие как несколько путей репарации ДНК, которые восстанавливают целостность и верность передачи информации ДНК, и антиоксидантные химические соединения и ферменты, которые поглощают свободные радикалы и АФК и восстанавливают окисленные белки и липиды. Клеточные системы контрольных точек определяют дефекты ДНК и задерживают развитие клеточного цикла, пока не будет не будет устранено повреждение, или не будет принято решение приговорить клетку к остановке роста или программируемой клеточной смерти (апоптозу).

[0086] Радиация может вызывать повреждение организмов млекопитающего, варьирующееся в диапазоне от умеренных мутагенных и канцерогенных эффектов низких доз до практически мгновенной смерти от высоких доз. В целом радиочувствительность организма определяется патологическими изменениями, развивающимися в более чувствительных тканях, которые включают систему кроветворения, репродуктивную систему и различные эпителии с высокой скоростью обновления.

[0087] Острый патологический результат гамма облучения, приводящий к смерти, является различным для разных доз и может определяться недостаточностью определенных органов, которые определяют порог чувствительности организма к каждой конкретной дозе. Таким образом, летальность более низких доз происходит, например, в результате аплазии костного мозга, тогда как умеренные дозы убивают быстрее, например, путем индуцирования желудочно-кишечного (ж/к) синдрома. Очень высоки дозы радиации могут вызывать почти мгновенную смерть, вызывая нейрональную дегенерацию.

[0088] Организмы, которые пережили период острой токсичности радиации могут страдать от долговременных отдаленных последствий, которые включают радиационно-индуцированные канцерогенез и фиброз, развивающиеся в подвергшихся воздействию органах (*например*, почке, печени или легких) в течение месяцев и лет после облучения.

[0089] Клеточная ДНК является основной мишенью ИИ, которое вызывает разнообразные виды повреждения ДНК (генотоксический стресс) путем прямых и непрямых (*например,* на основе свободных радикалов) механизмов. Все организмы поддерживают систему репарации ДНК, способную эффективно восстанавливать поврежденную радиацией ДНК; ошибки в процессе репарации ДНК могут приводить к мутациям.

[0090] В некоторых вариантах реализации воздействие радиации, которому подвергся субъект, является последствием противоопухолевого лечения радиотерапией. Опухоли в целом более чувствительны к гамма радиации и могут быть подвергнуты воздействию многократных локальных доз облучения, которые вызывают относительно низкое повреждение нормальной ткани. Тем не менее в некоторых примерах повреждения нормальных тканей является лимитирующим фактором при применении гамма-радиации для лечения рака. Применение гамма-излучения в ходе противоопухолевой терапии с помощью традиционной трехмерной конформальной или даже более сфокусированной доставки с использованием технологии BeamCath также имеет дозолимитирующие токсические эффекты, вызываемые кумулятивным эффектом излучения и вызывающие повреждение стволовых клеток или быстрообновляющихся нормальных тканей, таких как костный мозг и желудочно-кишечный (ж/к) тракт. Введение композиций, относящихся к флагеллину, согласно настоящему изобретению может защитить здоровые клетки пациента от радиационного повреждения, не затрагивая радиочувствительность опухолевых клеток.

[0091] В некоторых вариантах реализации субъект подвергался воздействию летальных доз радиации. При высоких дозах радиационно-индуцируемая летальность связана с так называемыми гематопоэтическим и желудочно-кишечным синдромами лучевой болезни. Гемапоэтический синдром характеризуется потерей гемапоэтических клеток и их предшественников, делая невозможным осуществлении регенерации крови и лимфоидной систему. Смерть, как правило, наступает как следствие инфекции (в результате иммуносупрессии), кровоизлияния и/или анемии. Причиной ж/к синдрома является массовая гибель клеток в эпителии кишечника, преимущественно в тонком кишечнике с последующей дезинтеграцией стенки кишечника и смертью от бактериемии и сепсиса. Гемпоэтический синдром, как правило, преобладает при низких дозах радиации и приводит к более длительной отсрочке наступления смерти, чем ж/к синдром.

[0092] В прошлом средства защиты от радиации представляли собой, как правило, антиоксиданты, как синтетические, так и природные. Совсем недавно цитокины и факторы роста были добавлены к списку радиопротектантов; считается, что механизм их радиозащиты является результатом облегчения последствий воздействия на регенерацию чувствительных тканей. Не существует четкого разделения между двумя группами радиопротектантов, однако, поскольку некоторые цитокины индуцируют экспрессию клеточных антиоксидантных белков, таких как марганец-супероксиддизмутаза (Mn-СОД) и металлотионеина.

[0093] Степень защиты конкретного средства может быть выражена в виде фактора изменения дозы или фактор уменьшения дозы (ФИД или ФУД). ФИД определяется путем облучения субъекта, прошедшего лечение радиопротектором, и не проходившего лечения контрольных субхектов диапазоном радиационных доз и затем сравнения

выживаемости или некоторых других конечных точек. ФИД обычно рассчитывают для 30-дневной выживаемости (50% летальная доза при 30-дневной выживаемости (LD50/30) в группе, получавшей лекарственное средство, поделенная на LD50/30 в группе, получавшей плацебо) и дает количественную оценку защиты системы кроветворения. С цель оценки защиты желудочно-кишечной системы, LD50 и ФИД рассчитывают для 6- или 7-дневной выживаемости.

[0094] Композиции, относящиеся к флагеллину, описанные в настоящей заявке, обладают сильной способствующей выживанию активностью на клеточном уровне и на уровне организма в целом. В ответ на суперлетальные дозы радиации, композиции, относящиеся к флагеллину, описанные в настоящей заявке, могут ингибировать как желудочно-кишечный, так и гемапоэтический синдромы, которые являются основными причинами смерти от острого радиационного воздействия. Как следствие данных свойств композиции, относящиеся к флагеллину, описанные в настоящей заявке, можно применять для лечения последствий воздействия естественных радиационных событий и ядерных аварий. Кроме того, композиции, относящиеся к флагеллину, описанные в настоящей заявке, можно применять в комбинации с другими радиопротектантами, таким образом, значительно повышая масштаб защиты от ионизирующего излучения.

[0095] В отличие от традиционных средств защиты от радиации (*например,* поглотителей свободных радикалов) противоапопотозные средства могут не снижать первичное опосредованное радиацией повреждение, но могут действовать против вторичных явлений, включающих активные клеточные реакции на первичное повреждение, таким образом, дополняя существующие линии защиты. Пифитрин-альфа, лекарственный ингибитор p53 (ключевого медиатора ответа на воздействие радиации в клетках млекопитающих), представляет собой пример этого нового класса радиопротектантов. Однако, активность ингибиторов p53 ограничена осуществлением защитного действия в отношении системы кроветоворения и не обладает защитным эффектом в отношении пищеварительного тракта (желудочно-кишечный синдром), таким образом, снижая терапевтическую ценность этих соединений.

[0096] Композиции, относящиеся к флагеллину, описанные в настоящей заявке, можно применять в качестве средств защиты от радиации для увеличения диапазона переносимых радиационных доз путем повышения радиационной устойчивости у человека выше уровней, достигаемых с помощью существующих средств (экранирование и применение существующих биозащитных средств), и значительно увеличить шансы на выживание экипажа в случае ядерной аварии или крупномасштабного всплеска солнечных космических лучей, например.

[0097] Композиции, относящиеся к флагеллину, описанные в настоящей заявке, также полезны для лечения невосполнимой потери клеток, вызванной излучением низкой дозы, например, в центральной нервной системе и репродуктивных органах. Композиции,

относящиеся к флагеллину, описанные в настоящей заявке, можно также применять в ходе противоопухолевой химиотерапии для лечения побочных эффектов, связанных с химиотерапией, включая алопецию, миелосупрессию, нефротоксичность, потерю массы тела, боль, тошноту, рвоту, диарею, запор, анемию, дистрофию, потеря волос, онемение, изменение вкусов, потеря аппетита, истончившиеся или ломкие волосы, язвы во рту, потерю памяти, геморрагии, кардиотоксичность, гепатотоксичность, ототоксичность и последующее после химиотерапии когнитивное нарушение.

[0098] В одном из вариантов реализации млекопитающее лечат по причине воздействия радиации, включающее введение млекопитающему композиции, содержащей терапевтически эффективное количество композиции, относящейся к флагеллину. Композицию, относящуюся к флагеллину, можно вводить в комбинации с одним или более радиопротектантом. Один или более радиопротектантов могут представлять собой любое средство, которое лечит эффекты от воздействия радиации, включая антиоксиданты, поглотители свободных радикалов и цитокины, но не ограничиваясь ими.

[0099] Композиции, относящиеся к флагеллину, описанные в настоящей заявке, могут ингибировать радиационно-индуцированную запрограммированную клеточную смерть в ответ на повреждение в ДНК и других клеточных структурах. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, описанные в настоящем изобретении, могут не бороться с повреждением на клеточном уровне и могут не предотвращать появление мутаций. Свободные радикалы и активные формы кислорода (АФК) являются главной причиной мутаций и другого внутриклеточного повреждения.Антиоксиданты и поглотители свободных радикалов являются эффективными в отношении предотвращения повреждения свободными радикалами. Комбинация композиции, относящейся к флагеллину, и антиоксиданта или поглотителя свободных радикалов может привести в результате к менее обширному повреждению, более высокой выживаемости и улучшенному здоровью для млекопитающих, подвергшихся воздействию радиации. Антиоксиданты и поглотители свободных радикалов, которые можно применять при практическом применении настоящего изобретения, включают тиолы, такие как цистеин, цистеамин, глутатион и билирубин; амифостин (WR-2721); витамин A; витамин C; витамин E; и флавоноиды, такие как индийский базилик священный (Ocimum sanctum), ориентин и висенин, но не ограничиваются ими.

[00100] Композиции, относящиеся к флагеллину, описанные в настоящем изобретении, также можно вводить в комбинации с целым рядом цитокинов и факторов роста, которые обеспечивают защиту от радиации путем восполнения и/или защиты радиочувствительных популяций стволовых клеток. Защиту от радиации с минимальными побочными эффектами можно достигнуть путем применения фактора стволовых клеток

(ФСК, лиганда c-kit), лиганда Flt-3 и фрагмента интерлейкина-1 IL-1b-rd. Защита может быть достигнута посредство индукции пролиферации стволовых клеток (все упомянутые цитокины) и предотвращения апоптоза (ФСК). Лечение делает возможным накопление лейкоцитов и их предшественников перед облучением, таким образом позволяя быстрее восстановить иммунную систему после облучения.ФСК эффективно спасают смертельно облученных мышей с ФИД в диапазоне 1,3-1,35 и также эффективны против желудочно-кишечного синдрома. Лиганд Flt-3 также обеспечивает мощную защиту у мышей и кроликов.

[00101] Несколько факторов, которые не являются цитокинами по природе, стимулируют пролиферацию иммуноцитов, и их можно применять в комбинации с композициями, относящиеся к флагеллину, описанными в настоящей заявке. Например, 5-AED (5-андростендиол) представляет собой стероид, который стимулирует экспрессию цитокинов и повышает сопротивляемость к бактериальным и вирусным инфекциям. Синтетические соединения, такие как три-хлор(диоксиэтилен-O,O'-)теллурат аммония (AS-101), можно также применять для индуцирования секреции многочисленных цитокинов и для комбинации с композициями, относящимися к флагеллину, описанными в настоящей заявке.

[00102] Факторы роста и цитокины также можно применять для обеспечения защиты против желудочно-кишечного синдрома. Фактор роста кератиноцитов (ФРК) стимулирует пролиферацию и дифференциацию в слизистой оболочке кишечника и повышает выживаемость клеток после облучения в кишечных криптах. Гемапоэтический цитокин и радиопротектант ФСК также может увеличивать выживаемость стволовых клеток кишечника и связанную с этим краткосрочную выживаемость организма.

[00103] Композиции, относящиеся к флагеллину, описанные в настоящей заявке, могут защищать как от желудочно-кишечного (ж/к) синдрома, так и гематопоэтического синдрома. Подобные композиции можно применять в комбинации с одним или более ингибиторами ж/к синдрома (включая, цитокины, такие как ФСК и ФРК, но не ограничиваясь ими).

[00104] Композицию, относящуюся к флагеллину, можно вводить в любой момент времени перед воздействием радиации, включая приблизительно 48 ч, приблизительно 46 ч, приблизительно 44 ч, приблизительно 42 ч, приблизительно 40 ч, приблизительно 38 ч, приблизительно 36 ч, приблизительно 34 ч, приблизительно 32 ч, приблизительно 30 ч, приблизительно 28 ч, приблизительно 26 ч, приблизительно 24 ч, приблизительно 22 ч, приблизительно 20 ч, приблизительно 18 ч, приблизительно 16 ч, приблизительно 14 ч, приблизительно 12 ч, приблизительно 10 ч, приблизительно 8 ч, приблизительно 6 ч, приблизительно 4 ч, приблизительно 3 ч, приблизительно 2 ч или приблизительно 1 ч перед воздействием, но не ограничиваясь этими рамками. Композицию, относящуюся к флагеллину, можно вводить в любой момент времени после воздействия радиации,

включая, приблизительно 1 ч, приблизительно 2 ч, приблизительно 3 ч, приблизительно 4 ч, приблизительно 6 ч, приблизительно 8 ч, приблизительно 10 ч, приблизительно 12 ч, приблизительно 14 ч, приблизительно 16 ч, приблизительно 18 ч, приблизительно 20 ч, приблизительно 22 ч, приблизительно 24 ч, приблизительно 26 ч, приблизительно 28 ч, приблизительно 30 ч, приблизительно 32 ч, приблизительно 34 ч, приблизительно 36 ч, приблизительно 38 ч, приблизительно 40 ч, приблизительно 42 ч, приблизительно 44 ч, приблизительно 46 ч или приблизительно 48 ч после воздействия радиации, но не ограничиваясь этими рамками.

[00105] В различных вариантах реализации способы и композиция согласно настоящему изобретению обеспечивают лечение или профилактику связанных с радиацией нарушений, таких как острая лучевая болезнь (ОЛБ). В различных вариантах реализации лекарственные средства, описанные в настоящей заявке, снижают заболеваемость или смертность популяции пациентов, подвергшихся воздействию, или ускоряют восстановление после симптомов ОЛБ. ОЛБ часто представляют как последовательность поэтапных синдромов, которые могут варьироваться в зависимости от индивидуальной радиочувствительности, типа радиации и поглощенной радиационной дозы. В целом, без ограничения теорией степень распространения симптомов будет увеличиваться и длительность каждой фазы будет сокращаться с повышением радиационной дозы.ОЛБ может быть поделена на три стадии: продормальная стадия (так называемаястадия тошноты, рвоты, диареи (стадия N-V-D)), латентный период и разгар болезни. В различных вариантах реалиазации композиции, относящиеся к флагеллину (и/или дополнительные средства) , описанные в настоящей заявке, можно вводить человеку на любой из этих трех стадий (*т.е.* композиции, относящиеся к флагеллину (и/или дополнительные средства) можно вводить человеку в ходе продормальной стадии, композиции, относящиеся к флагеллину (и/или дополнительные средства) можно вводить человеку в ходе латентного периода или композиции, относящиеся к флагеллину (и/или дополнительные средства) можно вводить человеку в ходе разгара болезни).

[00106] В ходе продормальной стадии часто существует относительно быстрое наступление тошноты, рвоты и чувства общего недомогания. Применение противорвотных средств (*например,* оральных профилактических противорвотных средств), таких как гранисетрон ("Китрил"), ондансетрон ("Зофран") и блокаторы 5-НТ3-рецепторов с дексаметозоном или без него, может быть показано в ситуациях, когда воздействие высоких доз радиации произошло, вероятно произойдет или неизбежно. Соответственно, в различных вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину (и/или дополнительные средства), можно вводить человеку, получающему противорвотное средство, или CBLB502 можно вводить человеку в комбинации с противорвотным средством. Например, композиции, относящиеся к флагеллину (и/или дополнительные средства), можно также добавлять к следующим схемам приема

противорвотных средств: Ондансетрон: первоначально 0,15 мг/кг внутривенно (в/в); вариант непрерывной в/в дозы состоит из дозы в 8 мг с последующим введением 1 мг/ч в течение следующих 24 часов. Пероральная доза представляет собой 8 мг каждые 8 часов по мере необходимости, или гранисетрон (лекарственная форма для перорального приема): доза, как правило, составляет первоначально 1 мг, затем повторяется через 12 часов после первой дозы. Альтернативно, можно принять 2 мг как одну дозу. В/в доза зависит от массы тела; как правило, 10 мкг/кг массы тела.

[00107] Латентный период у пациента может протекать относительно безсимптомно.Продолжительность этой стадии зависит от дозы. Латентная стадия является самой долгой перед депрессией костного мозга и гемапоэтическим синдромом и может варьироваться от 2 до 6 недель. Латентный период несколько короче перед желудочно-кишечным синдромом, длительностью от более дней до недели. Самым коротким из всех является период перед нейроваскулярным синдромом, длительностью только в несколько часов. Данные промежутки времени варьируются и могут быть изменены при наличии другого заболевания или повреждения. Разгар болезни проявляется кличиническими симптомами, связанными с поврежденной системой жизненно важных органов (костного мозга, кишечника, нейроваскулярной системы).

[00108] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к уменьшению последствий или защите клеток от эффектов воздействия радиации. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу уменьшению последствий и/или защиты пациента от радиации, включающему введение композиций, относящихся к флагеллину (и/или дополнительных средств). В некоторых вариантах реализации радиация представляет собой ионизирующее излучение. В некоторых вариантах реализации ионизирующее излучение является достаточной причиной для желудочно-кишечного синдрома или гематопоэтического синдрома.

[00109] В некоторых вариантах реализации острая лучевая болезнь (ОЛБ) включает один или более желудочно-кишечный синдром; гематопоэтический синдром; нейроваскулярный синдром, опосредованное апоптозом повреждение тканей, при котором апоптоз необязательно связан с клеточным стрессом; и повреждение тканей в результате индуцированного ионизирующим излучением апоптоза.

[00110] Гемапоэтический синдром (также называемый костномозговым синдромом) характеризуется потерей гемапоэтических клеток и их предшественников, делая невозможным осуществление регенерации крови и лимфоидной систему. Этот синдром часто характеризуется резким сокращением числа клеток крови, *т.е.,* апластической анемией. Это может привести к инфекциям (*например,* оппортунистическим инфекциям) по причине низкого количества лейкоцитов, кровотечению по причине недостатка тромбоцитов и анемии по причине небольшого количества эритроцитов в циркулирующей крови. Эти изменения можно обнаружить с помощью анализов крови после получения

острой дозы облучения всего тела. Обычные травмы и ожоги в результате взрывной волны осложнены плохим заживлением ран, вызванным гемапоэтическим синдромом, что увеличивает смертность. Смерть может наступить как следствие инфекции (в результате иммуносупрессии), кровоизлияния и/или анемии.Гемпоэтический синдром, как правило, преобладает при низких дозах радиации и приводит к более длительной отсрочке наступления смерти, чем ж/к синдром.

[00111] Причиной желудочно-кишечного синдрома является массовая гибель клеток в эпителии кишечника, преимущественно в тонком кишечнике с последующей дезинтеграцией стенки кишечника и смертью от бактериемии и сепсиса. Симптомы этой формы радиационного повреждения включают тошноту, рвоту, потерю аппетита, потерю абсорбирующей способности, кровоизлияние в обнаженных областях и абдоминальную боль. Иллюстративные примеры системных эффектов желудочно-кишечного синдрома включают нарушение питание, дегидратацию, почечную недостаточность, анемию, сепсис *и т. д.*Без лечения (включая, например, трансплантацию костного мозга) смерть является обычным результатом (*например,* от инфекции, вызванной кишечными бактериями). В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) можно применять в комбинации с трансплантатом костного мозга. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) можно применять в комбинации с одним или более ингибиторами ж/к синдрома и/или любым из дополнительных средств, описанных в настоящей заявке.

[00112] Нейроваскулярный синдром проявляется нейрологическими симптомами, такими как головокружение, головная боль или сниженный уровень сознания, наблюдающийся в пределах от минут до более часов, и отсутствием тошноты. Дополнительные симптомы включают крайнюю нервозность и спутанность сознания; сильную тошноту, рвоту и водянистую диарею; потерю сознания; и чувство жжения кожи.Нейроваскулярный синдром, как правило, смертелен.

[00113] В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложен способ снижения риска смерти после воздействия облучения, включающий введение эффективного количества композиций, относящихся к флагеллину (и/или дополнительных средств). В некоторых вариантах реализации радиация является потенциально смертельнойи в некоторых случаях появляется как результат радиационной катастрофы. В различных вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) вводят в течение приблизительно 25 часов после воздействия радиации. В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложен способ снижения риска смерти после воздействия потенциально смертельного облучения, появляющегося в результате радиационной катастрофы, включающий введение композиций, относящихся к флагеллину, (и/или

дополнительных средств) в течение приблизительно 25 часов после воздействия радиации.

[00114] В различных вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) вводят пациенту, который подвергся воздействию высокой дозы радиации, а именно дозе облучения всего тела. В различных вариантах реализации высокая доза радиации может не быть равномерной. В различных вариантах реализации ОЛБ является результатом высокой дозы радиации. В различных вариантах реализации высокая доза радиации составляет приблизительно 2,0 Гр, или приблизительно 2,5 Гр, или приблизительно 3,0 Гр, или приблизительно 3,5 Гр, или приблизительно 4,0 Гр, или приблизительно 4,5 Гр, или приблизительно 5 Гр, или приблизительно 10 Гр, или приблизительно 15 Гр, или приблизительно 20 Гр, или приблизительно 25 Гр, или приблизительно 30 Гр.В различных вариантах реализации высокая доза радиации составляет приблизительно 5 до приблизительно 30 Гр, или приблизительно 10 до 25 Гр, или приблизительно 15 до 20 Гр. В некоторых вариантах реализации высокую дозу радиации оценивают одним или более способами физической дозиметрии и/или биологической дозиметрии (*например,* мультипараметрическая оценка дозы облучения), цитогенетическими способами (*например,* хромосомным анализом, например, образцов крови (включая в качестве неограничивающего примера анализ дицентрических хромосом). В различных вариантах реализации дозы тотального облучения тела можно подразделить на сублетальные (<2 Гр), потенциально летальные (2-10 Гр) и сверхлетальные (>10 Гр).

Реперфузионные повреждения

[00115] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения эффектов от реперфузии на ткани субъекта, включающему введение композиций, относящихся к флагеллину (и/или дополнительных средств), описанных в настоящей заявке. Композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящей заявке, можно вводитьв комбинации с антиоксидантом, таким как, например, амифостин или витамин Е.

[00116] Причиной реперфузии может быть повреждение, которое может представлять собой ишемию или гипоксию. Ишемия может быть результатом такого состояния, как, например, так тахикардия, инфаркт, гипотензия, эмболия, тромбоэмболия (сгусток крови), серповидно-клеточная анемия, локализованное давления на конечности тела и опухолей. Гипоксию можно выбрать из гипоксической гипоксии (отравление угарным газом, апноэ во время сна, хроническая обструктивная болезнь легких, остановка дыхания, шунты), анемической гипоксии (низкое содержание O_2), гипоксической гипоксии и гистотоксической гипоксии.Локализованное давления может быть обусловлено жгутом.

[00117] Композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящей заявке, можно вводить до, совместно или после притока

кислорода. Ткань может представлять собой, например, ж/к тракт, легкое, почку, печень, сердечно-сосудистую систему, эндотелий кровеносных сосудов, центральную нервную систему, периферическую нервную систему, мышцу, кость и волосяной фолликул.

[00118] Реперфузия может повредить части тела при восстановлении кровоснабжения в части тела после повреждения. Эффекты от реперфузии могут намного сильнее повреждать часть тела, чем сама травма (повреждение). Существует несколько механизмов и медиаторов реперфузии, включая, например, свободные кислородные радикалы, внутриклеточное перенасыщение кальцием и эндотелиальную дисфункцию. Избыточные количества активных форм кислорода при введении в ранее пораженную часть тела подвергаются последовательному восстановлению, приводящему к образования свободных кислородных радикалов. Активные окисляющие радикалы, такие как супероксид-анион, гидроксильный радикал и пероксинитрит, могут быть выработаны в течение первых более минут после восстановления потока к части тела и могут играть ключевую роль в развитии реперфузионного повреждения. Свободные кислородные радикалы также могут быть получены из других источников, кроме как в результате восстановления молекулярного кислорода. Эти источники включают ферменты такие как ксантиноксидаза, цитохромоксидаза и циклооксигеназа, и окисление катехоламинов.

[00119] Реперфузия также является активным стимулом для активации и аккумуляции нейтрофилов, которые в свою очередь служат активными стимулами для выработки активных форм кислорода. Конкретно, основными продуктами респираторного взрыва нейтрофилов являются сильные окислители, включая пероксид водорода, свободные кислородные радикалы и гипохлорит. Нейтрофилы представляют собой наиболее многочисленный тип фагоцитов, в норме представляющий 50-60% от общего количества циркулирующих лейкоцитов, и, как правило, являются первыми клетками, прибывающими на место поврежденной части тела. Свободные кислородные радикалы наносят повреждения, вступая в реакцию с полиненасыщенными жирными кислотами, что приводит к образования липидных пероксидов и гидропероксидов, которые повреждают часть тела и нарушают функцию мембраносвязанных ферментативных систем. Свободные радикалы стимулируют эндотелиальное высвобождение фактора активации тромбоцитов и хемокинов, таких как фактор активации нейтрофилов, лиганд 1 хемокина (мотив C-X-C) и лиганд 1 хемокина (мотив C-X-C), который привлекает еще больше нейтрофилов и усиливает выработку окисляющих радикалов и степень реперфузионного повреждения. Активные формы кислорода также поглощают оксид азота, увеличивая повреждение эндотелия и дисфункцию клеток ткани. В дополнении к повышенной выработке существует также относительная недостаточность в эндогенных поглощающих окислители ферментах, что далее увеличивает опосредованную свободными радикалами сердечную дисфункцию.

[00120] Реперфузия может дополнительно привести к выраженной дисфункции эндотелиальных клеток. Эндотелиальная дисфункция облегчает выражение протромботического фенотипа, характеризующегося активацией тромбоцитов и нейтрофилов, важными медиаторами реперфузии. При контакте нейтрофилов с дисфункциональным эндотелием они активируются и сквозь серию хорошо определенных этапов (роллинг, плотное прилипание и трансмиграция) они мигрируют в области тканевого повреждения через соединения эндотелиальных клеток в качестве части врожденного иммунного ответа.

[00121] Изменения в гомеостазе внутриклеточного кальция играют важную роль в развитии реперфузии. Реперфузия может быть связана с повышением в уровне внутриклеточного кальция; этот эффект может быть связан с повышенным сарколеммным поступлением кальция через кальциевые каналы L-типа или может быть вторичным по отношению к изменениям в циркуляции кальция в саркоплазматическом ретикулуме. В дополнении к внутриклеточной перегрузке кальцием изменения в чувствительности миофиламентов к кальцию подозревают в причастности к реперфузии. Активация кальций-зависимой протеазы (кальпаин I) с протеолизом миофибрил в результате было предложено подчеркивает реперфузионное повреждение, как это делает протеолиз тропонина.

[00122] Реперфузия клеток ткани, подвергшихся повреждению, имеет измененный клеточный метаболизм, который, в свою очередь, вносит вклад в замедление восстановления функции. Например, повреждение может индуцировать анаэробный метаболизм в клетке с общей выработкой лактата. Выработка лактата продолжается в ходе реперфузии, предполагаю, задержку в восстановлении нормального аэробного метаболизма. Аналогично активность митохондриальной пируватдегидрогеназы (ПДГ) может быть ингибирована до 40% после повреждения и может оставаться подавленной в течении до 30 минут после реперфузии.

[00123] Каждое из этих событий в ходе реперфузии может приводить к стрессу у клеток ткани и к запрогромированной клеточной смерти (апоптозу) и некрозу клеток ткани. Апоптоз в норме функционирует, чтобы "очистить" ткани от травмированных и генетически поврежденных клеток, тогда как цитокины служат для мобилизации защитной системы организма против патогена. Однако в условиях тяжелого повреждения оба механизма ответа на стресс могут сами по себе действовать как причины смерти.

[00124] В различных вариантах реализации эффекты реперфузии могут быть вызваны повреждением тела. Причиной повреждения может быть ишемия, гипоксия, инфаркт или эмболия. Лечение повреждения может привести к реперфузии и дополнительному повреждению части тела.

[00125] Ишемия может представлять собой абсолютный или относительный недостатк кровоснабжения части тела. Относительный недостаток может представлять собой

несоответствием, каким бы малым оно не было, количества крови, поступающей (доставка кислорода) в часть тела, по сравнению с количеством крови, необходимым части тела для адекватной оксигенации. Ишемия может также представлять собой неадекватный поток крови в часть тела, обусловленный сужением или блокадой кровяных сосудов, снабжающих эту часть тела, и может повлиять на любую часть тела. Недостаточное кровоснабжение делает часть тела гипоксической или, если кислород совсем не поступает, аноксической.Это может вызвать некроз. Механизым ишемии могут сильно варьироваться. Нарпимер, причиной ишемии любого компонента тела может быть тахикардия (аномально быстрое биение сердца), атеросклероз (нагруженная липидами бляшка блокирует просвет артерий), гипотония (пониженное кровяное давление при септическом шоке, сердечная недостаточность), тромбоэмболии (сгустки крови), наружное сжатие кровеносных сосудов (опухоль), эмболии (инородные тела в кровотоке, *например,*, эмболия амниотической жидкостью), серповидно-клеточная анемия (гемоглобин аномальной формы), инфаркты, перегрузки, которые ограничивают поток крови и заставляют кровь течь в конечности тела, локализованное воздействие экстремального холода по причине обморожения, льда, неправильной компрессионной терапии холодом и любая другая сила, которая ограничивает поток крови к конечностям, такая как жгут. Может потребоваться сила для ограничения потока крови в конечности из-за тяжелых рваных ран, резаных ран, колотой раны, такой как ножевое ранение, размозжений из-за травмы от удара тупым предметом и пулевого ранения по причине огнестрельного выстрела или осколочные ранения. Ишемия может быть признаком сердечно-сосудистых заболеваний, ишемический колита, транзиторных ишемических атак, острых нарушений мозгового кровообращения, острого повреждения почек, разорванного артериовенозные врожденного порока развития и окклюзионного заболевания периферических артерий.

[00126] Гипоксия может представлять собой недостаточность адекватного снабжения кислородом.Гипоксия может представлять собой патологическое состояние, при котором тело в целом (генерализованная гипоксия) или область тела (тканевая гипоксия) испытывают недостаток в адекватном снабжении кислородом. Колебание в уровнях артериального кислорода может быть обусловлено несоответствием между снабжением и потребностью в кислороде у частей тела. Абсолютный недостаток снабжения кислорода называется аноксией. Гипоксия может представлять собой гипоксической гипоксией, анемической гипоксией, гипоксической гипоксией, гистотоксической гипоксией и ишемической гипоксией.

[00127] Гипоксическая гипоксия может представлять собой неакдекватное снабжение кислородом тела как целого, вызванное низким парциальным давлением кислорода в артериальной крови. Гипоксическая гипоксия может быть обусловлена низким парциальным давлением атмосферного кислорода, таким как на большой высоте,

заменой кислорода в дыхательной смеси модифицированной атмосферы, такой как канализация, намеренной заменой кислорода как при использовании в рекреационных целях закиси азота, снижением кислородного насыщения крови из-за апное во время сна, или гипопноэ, неадекватной легочной вентиляции, такой как хроническая обструктивная болезнь легких или остановка дыхания, анатомическими или механическими шунтами в малом легочном круге кровообращения или шунтом справа налево в сердце и легком. Шунты могут вызывать коллапс альвеол, которые все еще перфузированы, или блок в вентиляции области легкого. Шунты могут мешать вентиляции крови, предназначавшейся для легочной системой, и предотвращать газовый обмен, потому что кровяные сосуды опустошаются в левый желудочек и бронхиальную циркуляцию, которая снабжает бронхи кислородом.

[00128] Анемическая гипоксия может представлять собой случай, когда общее содержание кислорода понижено, но артериальное давление кислорода находится в норме. Гипоксическая гипоксия представляет собой случай, когда крови не удается доставить кислород к частям телам-мишеням. Причиной гипоксической гипоксии может быть отравление угарным газом, который ингибирует способность гемоглобина высвобождать связанный с ним кислород, метгемоглобинемия, аномальный гемоглобин, который накапливается в крови. Гистотоксическая гипоксия может быть обусловлена неспособностью эффективно использовать кислород из-за неработающих окислительнофосфорилирующих ферментов.

[00129] Инфаркт представляет собой тип патологического состояния, которое может вызвать ишемию. Инфаркт может представлять собой макроскопическую область некротической ткани, образование которой вызвано потерей адекватного снабжения кровью из-за окклюзии. Инфаркт может быть белым инфарктом, состоящим из тромбоцитов, и вызывать некроз в тканях органов, таких как сердце, селезенка и почки. Инфаркт может быть красным инфарктом, состоящим из эритроцитов и нитей фибрина в тканях органов, таких как легкое. Болезни, связанные с инфарктом, могут включать инфаркт миокарда, легочную эмболию, острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), острую почечную недостаточность, окклюзионную болезнь периферических артерий (примером является гангрена), антифосфолипидный синдром, сепсис, гигантоклеточный артрит, грыжу и заворот кишечника.

[00130] Эмболия представляет собой тип патологического состояния, которое может вызвать ишемию. Эмболия может представлять собой объект, который передвигается из одной части тела и вызывает появление окклюзии или закупорки кровеносного сосуда в другой части тела. Эмболия может представлять собой тромбоэмболию, жировую эмболию, воздушную эмболию, септическую эмболию, тканевую эмболию, эмболию инородным телом, эмболию амниотической жидкостью. Тромбоэмболия может представлять собой кровяной сгусток, который полностью или частично отошел от места

тромбоза. Жировая эмболия может представлять собой эндогенные жировые ткани, которые просочились в кровоток. Перелом костей представляет собой один из примеров просачивания жировой ткани в разорванные сосуды и артерии. Воздушный эмболия может представлять собой разрыв альвеол и вдыхаемый воздух, который просачивается в кровяные сосуды. Прокол подключичной вены или внутривенная терапия являются примерами просачивания воздуха в кровяные сосуды. Газовая эмболия может представлять собой газы, такие как азот и гелий, потому что являются нерастворимыми и образующими мелкие пузырьки в крови.

Фармацевтически приемлемые соли и вспомогательные вещества:

[00131] Композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в данной заявке, могут обладать функциональной группой с достаточными основными свойствами, которая может реагировать с неорганической или органической кислотой, или карбоксильной группой, которая может реагировать с неорганическим или органическим основанием, с образованием фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты образуется из фармацевтически приемлемой кислоты, как это хорошо известно в данной области техники. Подобные соли включают фармацевтически приемлемые соли, перечисленные, например, в *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977) и *The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use*.P.H.Stahl and C.G.Wermuth (eds.),Verlag, Zurich (Switzerland) 2002, которые полностью включены в данную заявку посредством ссылки.

[00132] В качестве неограничивающего примера фармацевтически приемлемые соли включают сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, иодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, камфорсульфонат, памоат, фенилацетат, трифторацетат, акрилат, хлорбензоат, динитробензоат, гидроксибензоат, метоксибензоат, метилбензоат, о-ацетоксибензоат, нафтален-2-бензоат, изобутират, фенилбутират, α-гидроксибутират, бутин-1,4-дикарбоксилат, гексин-1,4-дикарбоксилат, капрат, каприлат, циннамат, гликолат, гептаноат, гиппурат, малат, гидроксималеат, малонат, манделат, мезилат, никотинат, фталат, терафталат, пропиолат, пропионат, фенилпропионат, себацинат, суберат, п-бромбензолсульфонат, хлорбензолсульфонат, этилсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, метилсульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, нафталин-1,5-сульфонат, ксиленсульфонат и тартарат.

[00133] Термин «фармацевтически приемлемая соль» также относится к соли композиций согласно настоящему изобретению, имеющей кислую функциональную группу, такую как карбоксильная функциональная группа, и основание. Подходящие

основания включают (но не ограничиваются ими) гидроксиды щелочных металлов, таких как натрий, калий и литий; гидроксиды щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний; гидроксиды других металлов, таких как алюминий и цинк; аммиак и органические амины, такие как незамещенные или гидрокси-замещенные моно-, ди- или триалкиламины, дициклогексиламин; трибутиламин; пиридин; N-метил, N-этиламин; диэтиламин; триэтиламин; моно-, бис- или трис-(2-OH-низшие алкиламины), такие как моно-, бис- или трис-(2-гидроксиэтил)амин, 2-гидрокси-трет-бутиламин или трис-(гидроксиметил)метиламин, N,N-ди-низший алкил-N-(гидроксил-низший алкил)-амины, такие как N,N-диметил-N-(2-гидроксиэтил)амин или три-(2-гидроксиэтил)амин; N-метил-D-глюкамин; и аминокислоты, такие как аргинин, лизин и тому подобное.

[00134] В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в данной заявке, находятся в форме фармацевтически приемлемой соли.

[00135] Дополнительно любые композиции, относящиеся к флагеллину (и/или дополнительные средства), описанные в данной заявке, можно вводить субъекту в виде компонента композиции, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. Подобные композиции могут необязательно содержать подходящее количество фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, так чтобы обеспечить получение лекарственной формы для надлежащего введения.

[00136] Фармацевтические вспомогательные вещества могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая нефтяные масла, масла животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное.Фармацевтические вспомогательные вещества могут представлять собой, например, солевой раствор, аравийскую камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевину и тому подобное. Кроме того, можно применять вспомогательные, сстабилизаторы, загустители, смазывающие агенты и красители. В одном варианте реализации фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества являются стерильными при введении субъекту. Вода является удобным вспомогательным веществом при внутривенном введении средства, описанного в настоящей заявке. Растворы хлорида натрия и водные растворы декстрозы и растворы глицерина также можно использовать в качестве жидких вспомогательных веществ, в частности, для инъекционных растворов. Подходящие фармацевтические вспомогательные вещества также включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат магния, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и тому подобное. Любое средство, описанное в настоящей заявке, при желании может также содержать незначительные количества увлажнителей или эмульгаторов или pH-буферных агентов.

Состав композиций, введение, дозы и схемы лечения

[00137] Настоящее изобретение включает описанные композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) в различных составах. Любая композиция, относящаяся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанная в настоящей заявке, может принимать форму растворов, суспензий, эмульсий, капель, таблеток, пилюль, драже, капсул, капсул с жидкостью, порошков, составов с замедленным высвобождением, суппозиториев, эмульсий, аэрозолей, спреев, суспензий или любую другую форму, пригодную для применения. В одном из вариантов реализации композиция представлена в форме капсулы (*см., например*,патентСША №5698155). Другие примеры подходящих фармацевтических вспомогательных веществ описаны в *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R.Gennaro eds.,19th ed.1995), включенной в настоящий заявку посредством ссылки.

[00138] При необходимости композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) могут также содержать солюбилизирующий агент.Кроме того, средства можно доставлять с помощью подходящего носителя или устройства для доставки, известного в данной области техники. Средства для комбинированной терапии, описанные в настоящей заявке, можно совместно доставлять в одном носителе или устройстве для доставки. Композиции для введения могут необязательно включать местный анестетик, такой как, например, лидокаин, для уменьшения боли в месте введения инъекции.

[00139] Составы, содержащие композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) согласно настоящему изобретению, могут быть удобно представлены в виде единичных дозированных лекарственных форм и можно получать любым из способов, хорошо известным в области фармации. Подобные способы обычно включают этап смешивания терапевтических средств с носителем, который состоит из одного или более вспомогательных ингредиентов. Как правило, препараты готовят путем равномерного и тщательного смешивания терапевтического средства с жидким носителем, тонкодисперсным твердым носителем или ими обоими, а затем при необходимости, формования продукта в дозированные лекарственные формы требуемого состава (*например*, влажные или сухие гранулированные порошки, порошковые смеси и *т.д.*с последующим таблетированием с помощью традиционных способов, известных в данной области техники).

[00140] В одном из вариантов реализации состав на основе композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке, получают в соответствии с обычными процедурами, поскольку композиция адаптирована для способа введения, описанного в настоящей заявке.

[00141] Пути введения включают, например: внутрикожный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный, пероральный, сублингвальный, интраназальный, интрацеребральный, интравагинальный,

трансдермальный, ректальный, посредством ингаляции или местный, в частности, в уши, нос, глаза или на кожу. В некоторых вариантах реализации введение осуществляют перорально или путем парентеральной инъекции. Способ введения может быть оставлен на усмотрение практикующего врача, и он частично зависит от места проявления медицинского состояния. В большинстве случаев введение приводит к высвобождению любого средства, описанного в настоящей заявке, в кровоток.

[00142] Любую композицию, относящуюся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанную в настоящей заявке, можно вводить перорально. Подобные композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные агенты) также можно вводить любым другим удобным способом, например, путем внутривенной инфузии или болюсной инъекции, путем поглощения через эпителиальные или кожно-слизистые оболочки (*например*, слизистую оболочки рта, слизистую прямой кишки и кишечника и *т.д.*), и можно вводить совместно с другим биологически активным средством. Введение может быть системным или местным. Известны различные системы доставки *например*, инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, капсулы *и т. д.*, которые можно использовать для введения.

[00143] В конкретных вариантах реализации может потребоваться местное введение в область, нуждающуюся в лечении.

[00144] В одном из вариантов реализации состав на основе композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных агентов), описанной в настоящей заявке, получают в соответствии с обычными процедурами, поскольку композиция адаптирована для перорального введения людям. Композиции для перорального введения могут быть, например, в форме таблеток, леденцов, водных или масляных суспензий, гранул, порошков, эмульсий, капсул, сиропов или эликсиров. Композиции для перорального введения могут содержать один или более агентов, например, подсластители, такие как фруктоза, аспартам или сахарин; ароматизаторы, такие как мята, масло грушанки или вишня; красители; а также консерванты для получения фармацевтически приемлемого препарата. Кроме того, в форме таблетки или пилюли композиции могут быть покрыты оболочкой с целью задержки распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения пролонгированного действия в течение более длительного периода времени. Для композиций для перорального введения также можно применять избирательно проницаемые мембраны, окружающие осмотически активное соединение, вытесняющее композицию, относящуюся к флагеллину (и/или дополнительные агенты), описанную в настоящей заявке. В этих платформах жидкость из среды, окружающей капсулу, всасывается вытесняющим соединением, которое набухает, вытесняя средство или композицию, содержащую средство, через отверстие. Данные платформы доставки могут обеспечивать профиль доставки практически нулевого порядка в отличие от зубчатых профилей составов с немедленным высвобождением. Можно также применять

материал с отсроченным высвобождением, например, моностеарат глицерина или стеарат глицерина. Пероральные композиции могут включать стандартные вспомогательные вещества, например, маннитол, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлозу и карбонат магния. В одном из вариантов реализации вспомогательные вещества имеют фармацевтическую степень чистоты. Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбитан и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакантовую камедь и *т.п.*и их смеси.

[00145] Дозированные лекарственные формы, подходящие для парентерального введения (например, внутривенной, внутримышечной, внутрибрюшинной, подкожной и внутрисуставной инъекции и инфузии) включают, например, растворы, суспензии, дисперсии, эмульсии и тому подобное. Их также можно производить в виде стерильных твердых композиций (например, лиофилизированной композиции), которые можно растворять или суспендировать в стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Они могут содержать, например, суспендирующие или диспергирующие агенты, известные в данной области техники.

[00146] Дозировка любой композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке, а также схема приема может зависеть от различных параметров, включая заболевание, которое лечат, общее состояние здоровья субъекта и усмотрение лечащего врача, но не ограничиваясь ими. Любое средство, описанное в настоящем документе, можно вводить до (*например*, за приблизительно 5 минут, приблизительно приблизительно 15 минут, приблизительно приблизительно 30 минут, приблизительно приблизительно 45 минут, приблизительно приблизительно 1 час, приблизительно приблизительно 2 часа, приблизительно приблизительно 4 часа, приблизительно приблизительно 6 часов, приблизительно приблизительно 12 часов, приблизительно приблизительно 24 часа, приблизительно приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель), одновременно с или после (*например* , после приблизительно 5 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель)

введения дополнительного терапевтического средства субъекту, нуждающемуся в этом. В различных вариантах реализации любое средство, описанное в настоящей заявке, вводят с интервалом в приблизительно 1 минуту, с интервалом приблизительно 10 минут, с интервалом приблизительно 30 минут, с интервалом менее приблизительно 1 часа, с интервалом приблизительно 1 час, с интервалом от приблизительно 1 часа до приблизительно 2 часов, с интервалом от приблизительно 2 часов до приблизительно 3 часов, с интервалом от приблизительно 3 часов до приблизительно 4 часов, с интервалом от приблизительно 4 часов до приблизительно 5 часов, с интервалом от приблизительно 5 часов до приблизительно 6 часов, с интервалом от приблизительно 6 часов до приблизительно 7 часов , с интервалом от приблизительно 7 часов до приблизительно 8 часов, с интервалом от приблизительно 8 часов до приблизительно 9 часов, с интервалом от приблизительно 9 часов до приблизительно 10 часов, с интервалом от приблизительно 10 часов до приблизительно 11 часов, с интервалом от приблизительно 11 часов до приблизительно 12 часов, с интервалом не более приблизительно 24 часов или с интервалом не более 48 часов.

[00147] Количество композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке, которое смешивают с материалом носителя для получения однократной дозировки, может сильно меняться в зависимости от субъекта, проходящего лечение, и конкретного способа введения. Для выявления оптимальных диапазонов доз можно использовать анализы *in vitro* или *in vivo*.

[00148] В целом, дозы, которые можно использовать, известны специалистам в данной области техники. Например, дозы можно определить в соответствии со справочником *Physicians' Desk Reference*, 66th Edition, PDR Network; 2012 Edition(December 27, 2011), содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[00149] Дозировка любой композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке, может зависеть от более факторов, включая тяжесть состояния, необходимость лечения или профилактики состояния и возраст, масса тела и состояние здоровья субъекта, подвергаемого лечению. Дополнительно, фармакогеномная информация (влияние генотипа на фармакокинетический, фармакодинамический профиль или профиль эффективности терапевтического средства) о конкретном субъекте может влиять на используемую дозировку. Кроме того, точные отдельные дозировки можно в некоторой степени корректировать в зависимости от целого ряда факторов, включая специфическую комбинацию вводимых средств, время введения, способ введения, природу состава, скорость выведения, конкретное заболевание, которое лечат, тяжесть нарушения и анатомическое расположение нарушения. Можно ожидать наличие некоторых вариаций в дозировке.

[00150] В общем случае при пероральном введении млекопитающему дозировка любой композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке, может составлять от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 100 мг/кг/день, от приблизительно 0,01 мг/кг/день до приблизительно 50 мг/кг/день или от приблизительно 0,1 мг/кг/день до приблизительно 10 мг/кг/день. При пероральном введении человеку дозировка любого средства, описанного в настоящей заявке, обычно составляет от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг в день, от приблизительно 1 мг до приблизительно 600 мг в день или от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг в день.

[00151] При введении любой композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке, посредством парентеральной инъекции, дозировка обычно составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 250 мг в день, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг в день, или от приблизительно 3 мг до приблизительно 5 мг в день.Инъекции можно делать до четырех раз в день. В общем случае при пероральном или парентеральном введении дозировка любого средства, описанного в настоящей заявке, обычно составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1500 мг в день, или от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг в день, или от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 мг в день. Можно вводить дозировку до приблизительно 3000 мг в день.

[00152] В другом варианте реализации изобретения доставку можно осуществлять в везикуле, в частности, в липосоме (*см.* Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533; Treat *et al.*, in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.),Liss, New York, pp.353-365 (1989).

[00153] Любую композицию, относящуюся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанную в настоящей заявке, можно вводить с помощью средств контролируемого высвобождения или замедленного высвобождения или с помощью устройств для доставки, хорошо известных средним специалистам в данной области техники. Примеры включают, но не ограничиваются ими, средства и устройства, описанные впатентах США №№3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; и 5733556, каждый из которых полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки. Такие лекарственные формы могут быть пригодны для применения для обеспечения контролируемого или замедленного высвобождения одного или более активных ингредиентов с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации, с целью обеспечения требуемого профиля высвобождения в различных пропорциях. Подходящие составы с контролируемым или замедленным высвобождением, известные специалистам в данной

области техники, включая описанные в настоящей заявке, можно легко выбрать для применения с активными ингредиентами средств, описанных в настоящей заявке. Таким образом, согласно настоящему изобретению предложены единичные дозированные лекарственные формы, подходящие для перорального применения, такие как таблетки, капсулы, гелевые капсулы и капсуловидные таблетки, но не ограничиваясь только ими, приспособленные для контролируемого или замедленного высвобождения.

[00154] Контролируемое или замедленное высвобождение активного ингредиента можно стимулировать с помощью различных условий, включая изменения pH, изменения температуры, стимуляцию светом соответствующей длины волны, концентрацией или наличием ферментов, концентрацией или наличием воды или другими физиологическими условиями или соединениями, но не ограничиваясь только ими.

[00155] В другом варианте реализации можно применять полимерные материалы (*см. Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.),CRC Pres.,Boca Raton, Florida (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.),Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, *J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.*23:61; *см. также* Levy *et al.*,1985, *Science* 228:190; During *et al.*,1989, *Ann.Neurol.*25:351; Howard *et al.*,1989, *J.Neurosurg.*71:105).

[00156] В другом варианте реализации систему с контролируемым высвобождением можно поместить вблизи области-мишени, подвергаемой лечению, следовательно, требуется ввести только часть системной дозы (*см., например,*Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, *ранее*, vol.2, pp.115-138 (1984)).Можно применять другие системы с контролируемым высвобождением, обсуждаемые в обзоре Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533).

[00157] Любую композицию, относящуюся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанную в настоящей заявке, можно независимо вводить один-четыре раза в день, или один-четыре раза в месяц, или один-шесть раз в год, или раз в два, три, четыре или пять лет.Продолжительность введения может составлять приблизительно один день или приблизительно один месяц, приблизительно два месяца, приблизительно три месяца, приблизительно шесть месяцев, приблизительно один год, приблизительно два года, приблизительно три года и даже может составлять весь срок жизни субъекта.Во многих случаях показано хроническое долгосрочное введение.Дозировку можно вводить в виде однократной дозы или делить на многократные дозы.В целом, требуемую дозировку следует вводить в установленные интервалы в течение длительного периода времени, обычно по меньшей мере в течение более недель или месяцев, хотя могут потребоваться более длительные периоды введения продолжительностью несколько месяцев или лет или более.

[00158] Схему приема с использоваением любой композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанной в настоящей заявке, можно

выбрать в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, массу тела, половую принадлежность и медицинское состояние субъекта; тяжесть состояния, подлежащего лечению; способ введения; функцию почек или печени субъекта; набор фармакогеномных характеристик индивидуума; и конкретное используемое соединение согласно настоящему изобретению.Любую композицию, относящуюся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящей заявке, можно вводить в виде однократной ежедневной дозы или можно вводить общую суточную дозу в виде разделенных доз два, три или четыре раза в день.Кроме того, любую композицию, относящуюся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящей заявке, можно вводить непрерывно, а не периодически, в ходе схемы приема средства.

Комбинированная терапия и конъюгация

[00159] В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложены композиции, относящиеся к флагеллину, и способы, которые дополнительно включают введение дополнительного средства субъекту. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к совместному введению и/или включению в один состав. Любая из композиций, описанных в настоящей заявке, может входить в совместный состав и/или вводиться совместно.

[00160] В некоторых вариантах реализации любая композиция, относящаяся к флагеллину, описанная в настоящей заявке, действует синергетически при совместном введении с другим средством и вводится в дозах, которые ниже, чем дозы обычно используемые, когда указанные средства применяются в качестве монотерапии. В различных вариантах реализации любое средство, упомянутое в настоящей заявке, можно применять в комбинации с любой из композиций, относящихся к флагеллину, описанных в настоящей заявке.

[00161] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к химиотерапевтическим средствам в качестве дополнительных средств.

[00162] Примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и "Цитоксан" (циклофосфамид); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилолмеламин; ацетогенины (*например*, буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адоцелезин, карцелезин и бицелезин); криптофицины (*например*, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктиин; спонгистатин; производные азотистого иприта, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин,

мехлоретаминоксидгидрохлорид, мелфалан, новембицин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; производные нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как энедииновые антибиотики (*например*, калихеамицин, особенно калихеамицин-гамма-II и калихеамицин-омега-II (*см.*, *например*,Agnew, Chem.Intl.Ed.Engl.,33: 183-186 (1994)); динемицин, включая динемицин A; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также неокарциностатин-хромофор и родственные хромопротеиновые энедииновые антибиотики-хромофоры), аклациномизины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, "Адриамицин" (доксорубицин, включая морфолиндоксорубицин, цианморфолиндоксорубицин, 2-пирролиндоксорубицин и деоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин C, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, тиберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, например, анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолона пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадреналовые агенты, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; компенсатор фолиевой кислоты, такой как фолиниевая кислота; ацеглатон; альдофосфамидглюкозид; аминолевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элформитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и анзамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK (JHS Natural Products, Юджин, Орегон); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазониевую кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (*например*,токсин T-2, веррацирин A, роридин A и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепу; таксоиды, *например*,"Таксол" (паклитаксел) (Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси),"Абраксан" без кремофора, состав на основе альбуминсодержащих наночастиц паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, 111.), и "Таксотер" (доцетаксел) (Rhone-Poulenc Rorer, Атони, Франция); хлорамбуцил; "Гемзар" (гемцитабин); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как

цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платину; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; "Навелбин" (винорелбин); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселоду; ибандронат; иринотекан ("Камптозар", CPT-11) (включая схемы лечения на основе иринотекана с 5-ФУ и лейковорином); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (ДФМО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; комбретастатин; лейковорин (LV); оксалиплатин, включая схему лечения на основе оксалиплатина (режим FOLFOX); лапатиниб ("Тайкерб"); ингибиторы протеинкиназы альфа (PKC-α), Raf, H-Ras, рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (*например*, эрлотиниб ("Тарцева")) и фактора роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), снижающие пролиферацию клеток, и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из упомянутых выше средств, но не ограничиваются ими.Кроме того, способы лечения могут дополнительно включать применение облучения.Кроме того, способы лечения могут дополнительно включать применение фотодинамической терапии.

[00163] В некоторых вариантах реализации композиции, имеющие отношение к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящей заявке, включают производные, которые модифицированы, *т.е.*посредством ковалентного присоединения молекулы любого типа к композиции, так что указанное ковалентное присоединение не препятствует активности композиции.В качестве неограничивающего примера производные включают композицию, которая была модифицирована, *помимо прочего*, путем гликозилирования, липидизации, ацетилирования, пэгилирования, фосфорилирования, амидирования, присоединения известных защитных/блокирующих групп, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком *и т.д.*Любую из многочисленных химических модификаций можно выполнить с помощью известных методик, включая специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и *т.д.*, но не ограничиваясь ими.Кроме того, производное может содержать одну или более неклассических аминокислот.

[00164] В еще одних вариантах реализации, композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящей заявке, дополнительно содержат цитотоксическое средство, содержащее в приводимых в качестве примера вариантах реализации, токсин, химиотерапевтическое средство, радиоизотоп и средство, которое вызывает апоптоз или клеточную смерть.Такие средства могут быть конъюгированы с композицией, описанной в настоящей заявке.

[00165] Таким образом, композиции, относящиеся к флагеллину (и/или дополнительные средства), описанные в настоящей заявке, могут быть модифицированы пост-трансляционно для добавления эффекторных групп, например, химических линкеров, обнаруживаемых молекул, например, флуоресцентных красителей, ферментов,

субстратов, биолюминесцентных материалов, радиоактивных материалов и хемилюминесцентных групп или функциональных групп, таких как, например, стрептавидин, авидин, биотина, цитотоксин, цитотоксический агент и радиоактивные материалы.

[00166] Приводимые в качестве примера цитотоксические средства включают метотрексат, аминоптерин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, 5-фторурацил, декарбазин), алкилирующие средства, такие как мехлорэтамин, тиотепа, хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU), митомицин C, ломустин (CCNU), 1-метилнитрозомочевину, циклофосфамид, мехлорэтамин, бусульфан, дибромманнитол, стрептозотоцин, митомицин C, цис-дихлордиаминплатина (II) (DDP), цисплатин и карбоплатин (параплатин), антрациклины, включая даунорубицин (ранее называемый дауномицином), и доксорубицин (адриамицин), деторубицин, карминомицин, идарубицин, эпирубицин, митоксантрон и бизантрен; антибиотики, включая дактиномицин (актиномицин D), блеомицин, калихемицин, митрамицин и антрамицин (AMC); и антимитотические средства, такие как алкалоиды барвинка, винкристин и винбластин, но не ограничиваются ими. Другие цитотоксические средства включают паклитаксел (таксол), рицин, экзотоксин синегнойной палочки, гемцитабин, цитохалазин B, грамицидин D, этидия бромид , эметин, этопозид, тенопозид, колхицин, дигидроксиантрацендион, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол, пуромицин, прокарбазин, гидроксимочевину, аспарагиназу, кортикостероиды, митотан (O,P'-(DDD)), интерфероны и смеси этих цитостатических средств.

[00167] Дополнительные цитотоксические средства включают химиотерапевтические средства, такие как карбоплатин, цисплатин, паклитаксел, гемцитабин, калихеамицин, доксорубицин, 5-фторурацил, митомицин C, актиномицин D, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, антагонисты VEGF, антагонисты EGFR, препараты платины, таксолы, иринотекан, 5-фторурацил, гемцитабин, лейковорин, стероиды, циклофосфамид, мелфалан, алкалоиды барвинка (*например*, винбластин, винкристин, виндезин и винорелбин), соединения азотистого иприта, ингибиторы тирозинкиназы, лучевую терапию, антагонисты половых гормонов, селективные модуляторы андрогенных рецепторов, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, антагонисты тромбоцитарного фактора роста (ТФР, PDGF), антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты ИЛ-1, интерлейкины (*например*,ИЛ-12 или ИЛ-2), антагонисты ИЛ-12R, моноклональные антитела, конъюгированные с токсином, специфичные к опухолевому антигену моноклональные антитела, "Эрбитукс", "Авастин", "Пертузумаб", анти-CD20 антитела, "Ритуксан", окрелизумаб, офатумумаб, DXL625, "Герцептин®" или любую их комбинацию, но не ограничиваются ими.Токсические ферменты из растений и бактерий, такие как рицин, дифтерийный токсин и токсин синегнойной палочки, могут быть сконъюгированы с лекарственными средствами (*например,* антителами) для

создания специфических к типу клеток убивающих реактивов (Youle, et al.,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5483 (1980); Gilliland, et al.,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:4539 (1980); Krolick, et al.,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5419 (1980)).

[00168] Другие цитотоксические средства, включая цитотоксические рибонуклеазы, описаны Голденбергом в публикациях патента США№6653104. Варианты реализации настоящего изобретения также относятся к радиоиммуноконъюгатам, в случае которых радионуклид, который испускает альфа или бета-частицы, стабильно соединен с антителом или его связывающими фрагментами с использованием комплексообразующего средства или без него.Подобные радионуклиды включают бета-излучатели, такие как фосфор-32, скандий-47, медь-67, галлий-67, иттрий-88, иттрий-90, йод-125, йод-131, самарий-153, лютеций-177, рений-186 или рений-188, и альфа-излучатели, такие как астат-211, свинец-212, висмут-212, висмут-213 или актиний-225.

[00169] Примеры обнаруживаемых молекул дополнительно включают пероксидазу хрена, ацетилхолинэстеразу, щелочную фосфатазу, бета-галактозидазу и люциферазу, но не ограничиваются ими. Дополнительные приводимые в качестве примера флуоресцентные материалы включают родамин, флуоресцеин, флуоресцеин изотиоцианат, умбеллиферон, дихлортриазиниламин, фикоэритрин и дансилхлорид, но не ограничиваются ими. Дополнительные приводимые в качестве примера хемилюминесцентные молекулы включают люминол, но не ограничиваются им. Дополнительные приводимые в качестве примера биолюминисцентные материалы включают люциферин и экворин, но не ограничиваются ими. Дополнительные приводимые в качестве примера радиоактивные материалы включают йод-125, углерод-14, серу-35, тритий и фосфор-32, но не ограничиваются ими.

[00170] В различных вариантах реализации дополнительные средства согласно настоящему изобретению включают один или более препаратов из крови, колониестимулирующих факторов, цитокинов и/или факторов роста, антибиотиков, разбавляющие и/или блокирующие средства, мобилизирующие или хелатирующие средства, трансплантаты стволовых клеток, антитоксиданты или свободные радикалы и радиопротекторы.

[00171] В некоторых вариантах реализации препараты крови представляют собой один или более из гемапоэтических факторов роста, таких как филграстим (*например,*"Нейпоген"), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), который может быть необязательно пэгилирован (*например,*"Неуласта"); сарграмостим ("Лейкин"); и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста (ГМ-КСФ) и специфичный для кератиноцитов фактор (KSF).

[00172] В некоторых вариантах реализации дополнительные средства представляют собой один или более цитокинов и/или факторов роста, которые могут обеспечивать защиту от радиации путем восполнения и/или защиты радиочувствительных популяций

стволовых клеток. Защиту от радиации с минимальными побочными эффектами можно достигнуть путем применения фактора стволовых клеток (ФСК, лиганда c-kit), лиганда Flt-3 и фрагмента интерлейкина-1 IL-1b-rd.Защита может быть достигнута посредством индукции пролиферации стволовых клеток (*например,* через упомянутые цитокины) и предотвращения их апоптоза (*например,* через ФСК). Лечение делает возможным накопление лейкоцитов и их предшественников перед облучением, таким образом позволяя быстрее восстановить иммунную систему после облучения.ФСК эффективно спасает смертельно облученных мышей с фактором изменения дозы (ФИД) в диапазоне 1,3-1,35 и также эффективен против желудочно-кишечного синдрома.Лиганд Flt-3 также обеспечивает мощную защиту у мышей и кроликов.

[00173] Несколько факторов, которые не являются цитокинами по природе, стимулируют пролиферацию иммуноцитов, и их можно применять в комбинации с композициями, относящиеся к флагеллину, при дозах и схемах лечения, описанных в настоящей заявке. Например, 5-AED (5-андростендиол) представляет собой стероид, который стимулирует экспрессию цитокинов и повышает сопротивляемость к бактериальным и вирусным инфекциям. Синтетические соединения, такие как три-хлор(диоксиэтилен-O,O'-)теллурат аммония (AS-101), также можно применять для индуцирования секреции многочисленных цитокинов и для комбинации с композициями, относящимися к флагеллину.Факторы роста и цитокины также можно применять для обеспечения защиты против желудочно-кишечного синдрома. Фактор роста кератиноцитов (ФРК) стимулирует пролиферацию и дифференциацию в слизистой оболочке кишечника и повышает выживаемость клеток после облучения в кишечных криптах. Гемапоэтический цитокин и радиопротектант ФСК также может увеличивать выживаемость стволовых клеток кишечника и связанную с этим краткосрочную выживаемость организма.

[00174] В определенных вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, можно добавлять в схему лечения цитокинами (*например,* для филграстима (Г-КСФ) 2,5–5 мкг/кг/день один раз в день подкожно (п/к)(100–200 мкг/м^2/день); для сарграмостима (ГМ–КСФ) 5–10 мкг/кг/день один раз в день п/к(200–400 мкг/м^2/день); и/или для пэгфилграстима (ПЭГ-К-КСФ) 6 мг один раз п/к).

[00175] В некоторых вариантах реализации антибиотик представляет собой одно или более из антибактериальных (антиграмположительных и антиграмотрицательных средств), и/или противогрибковых, и/или противовирусных средств. В качестве неограничивающего примера в некоторых вариантах реализации антибиотик может представлять собой хинолон, *например* ципрофлоксацин, левофлоксацин, третье или четвертое поколение цефалоспорина с спектром действия, охватывающим псевдомонады:*например*, цефепим, цефтазидим, или аминогликозид:*например,* гентамицин, амикацин, пинациллин или амоксицилин, ацикловир, ванкомицин. В

различных вариантах реализации цель антибиотика представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*.

[00176] В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительное средство представляет собой разбавляющее и/или блокирующее средство. Например, могут быть использованы стабильные соединения иодида (*например,* жидкий (препарат ThyroShield) и в таблетках (препарат Iosat) KI (препарат NUKEPILLS), препараты Rad Block, I.A.A.A.M.,No-Rad, Life Extension (LEF), KI4U, NukeProtect, ProKI)). Ежедневную дозу калия иодида (KI) в 130 мг перорально можно применять совместно с композициями, относящимися к флагеллину.

[00177] В некоторых вариантах реализации дополнительное средство представляет собой мобилизирующее или хелатирующее средство. Иллюстративные примеры мобилизирующих средств включают пропилтиоурацил и метимазол, с которыми можно снизить задержку радиоактивных соединений щитовидной железой. Дополнительно композиции, относящиеся к флагеллину, можно применять одновременно с увеличивающимися количествами жидкостями ротовой полости у пациента для стимулирования экскреции. Иллюстративные примеры хелатирующих средств являются растворимыми в воде и выводятся с мочой. Иллюстративные примеры хелатирующих средств включают диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТПА) и этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Димеркапрол образует стабильные хелаты со ртутью, свинцом, мышьяком, золотом, висмутом, хромом и никелем и, таким образом, может рассматриваться как средство для лечения внутреннего заражения радиоизотопами этих элементов. Пеницилламин хелатиет медь, железо, ртуть, свинец, золото и возможно другие тяжелые металлы.

[00178] В некоторых вариантах реализации дополнительное средство представляет собой трансплантат стволовых клеток (*например,* трансплантат костного мозга, трансплантат стволовых клеток периферической крови (PBSCT), трансплантат мезенхимальных стволовых клеток (MSCT)). В некоторых вариантах реализации трансплантат стволовых клеток представляет собой препарат Remestemcel-L (Osiris) или препарат CLT -008 (Cellerant).

[00179] В некоторых вариантах реализации дополнительное средство представляет собой антиоксидант или свободный радикал. Антиоксиданты и поглотители свободных радикалов, которые можно применять при практическом применении настоящего изобретения, включают тиолы, такие как цистеин, цистеамин, глутатион и билирубин; амифостин (WR-2721); витамин A; витамин C; витамин E; и флавоноиды, такие как индийский базилик священный (Ocimum sanctum), ориентин и висенин, но не ограничиваются ими.

[00180] В некоторых вариантах реализации дополнительное средство может представлять собой радиопротектант, *например,* антиоксидант, (*например* амифостин и

витамин Е, гамма-токотриенол (фрагмент витамина Е) и генистеина (побочный продукт сои), цитокин (*например,* фактор стволовых клеток), фактор роста (*например,* фактор роста кератиноцитов), стероид (*например,*5-андростендиол), трихлор(диоксиэтилен-О,О′)теллурат аммония, средства длы защиты щитовидной железы (*например,*иодид калия (KI) или иодат калия (KIO_3) (*например,* жидкий (препарат ThyroShield) и в таблетках (препарат Iosat) KI (препарат NUKEPILLS), препараты Rad Block, I.A.A.A.M.,No-Rad, Life Extension (LEF), KI4U, NukeProtect, ProKI)), средства против тошноты, средства против диареи, противорвотные средства ((*например,* оральные профилактические противорвотные средства), такие как гранисетрон ("Китрил"), ондансетрон ("Зофран") и блокаторы 5-НТ3-рецепторов с дексаметозоном или без него), анальгетики, анксиолитики, седативные средства, цитокиновые лекарственные средства и антибиотики.

[00181] Промывание желудка и рвотные средства, которые можно применять в качестве дополнительных средств, можно применять для быстрого и полного опустошения желудка после проглатывания ядовитых материалов. Слабительные средства, послабляющие средства и клизмы, которые также можно применять в качестве дополнительных средств, могут снижать время удержания радиоактивных материалов в толстой кишке. Дополнительно дополнительные средства включают ионнообменные смолы, которые могут ограничивать поглощение в желудочно-кишечном тракте, ферроцианид двухвалентного железа (берлинская лазурь) и альгинаты, которые применяльс у человека для ускорения экскреции с фекалиями цезия-137.

[00182] В еще одних вариантах реализации дополнительно средство может представлять собой средство, применяемое для лечения радиационно-ассоциированных нарушений, такое как, например, препарат 5-AED (Humanetics), Ex-RAD (Onconova), беклометазона дипропионат (Soligenix), нейтрализованный эндотоксин, EA-230 (Exponential Biotherapies), ON-01210.Na (Onconova), сотромбомодулин альфа (PAION), Remestemcel-L (Osiris), BIO-100, BIO-200, BIO-300, BIO-400, BIO-500 (Humanetics), CLT-008 (Cellerant), EDL-2000 (RxBio), Homspera (ImmuneRegen), MnDTEIP (Aeolus Pharmaceuticals), RLIP-76 (Terapio) и RX-100 и RX 101 (RxBio).

[00183] Дополнительно в некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) можно использовать в комбинации с экранированием; снижением времени воздействия радиации; и применением средств для снижения облучения тела (*например,* применение перчаток, лицевой маски, капюшона, защитной одежды (*например,* костюмы для защиты от заражения, такие как TYVEK ANTI-C SUITS or MOPP-4)).

<u>Вирусные векторы, кодирующие лекарственные средства, и клетки, экспрессирующие лекарственные средства</u>

[00184] В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) согласно настоящему изобретению экспрессируются

вирусными векторами и трансформированными клетками. Например, вирусные векторы и трансформированные клетки человека, описанные в настоящей заявке, могут экспрессировать композиции согласно настоящему изобретению. В одном варианте изобретения вирусный вектор или клетки человека, экспрессирующие лекарственное средство, способны экспрессировать средство вблизи опухоли. Клетки могут быть модифицированы *in vivo*, или альтернативно клетки, модифицированные *ex vivo* , можно ввести пациенту различными способами, такими как инъекция.

[00185] В одном варианте реализации клетка представляет собой опухолевую клетку. Для *ex vivo* трансформации указанные опухолевые клетки могут быть облучены для устранения способности клеток реплицироваться, как известно в данной области техники, вместе с тем поддерживая транзиентную экспрессию лекарственных средств после введения. Для *in vivo* трансформации могут быть предпочтительны неинтегративные вектора.

[00186] В определенных вариантах реализации опухолевая клетка является аутогенной или эндогенной. В первом случае опухолевую клетку берут у пациента, трансфецируют или трансдуцируют конструкцией, кодирующей лекарственное средство, и заново вводят пациенту, например, после облучения.Во втором случае опухолевую клетку трансформируют *in vivo* путем локального введения конструкции, как описано в настоящей заявке.

[00187] В альтернативном варианте реализации модифицированная опухолевая клетка является аллогенной.Таким образом, аллогенную опухолевую клетку можно поддерживать в клеточной линии.В этом случае опухолевую клетку можно выбрать из клеточной линии, облучить и ввести пациенту.

[00188] Модифицированные клетки человека, способные вырабатывать композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), можно получить путем трансфецирования или трансдукции клеток экспрессионными векторами, кодирующими лекарственное средство.Экспрессионные вектора для экспрессии композиций, относящихся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), или комбинации лекарственных средств можно получить способами, хорошо изветсными в данной области техники.

[00189] В различных вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) можно вводить пациенту в форме одной или более конструкции нуклеиновой кислоты.

[00190] В одном из вариантов реализации конструкция содержит ретровирусный вектор. Ретровирусные векторы способны перманентно интегрироваться в ДНК, кодирующую композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), в геном клетки. Таким образом, в случае *ex vivo* манипуляций с аллогенными клетками, можно получить стабильные клеточные линии, которые конститутивно вырабатывают

композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства). В одном варианте реализации клетки облучают перед введением пациенту.Облученные клетки вырабатывают композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства) в течение ограниченного периода времени.

[00191] В одном из вариантов реализации экспресионная конструкция содержит вектор SFV, который демонстрирует высокие уровни транзиентной экспрессии в клетках млекопитющих. Вектор SFV описан, например в публикации Lundstrom, Expert Opin.Biol.Ther.3:771-777 (2003), полностью включенной в настоящую заявку посредством ссылкуи.Таким образом, в случае *in vivo* манипуляции с эндогенными клетками пациента можно достичь транзиентной экспрессии высоких уровней композиций, относящихся к флагеллину, (и/или дополнительных средств).

[00192] Системы, способные экспрессировать рекомбинантный белок *in vivo* , хорошо известны в данной области техники. В качестве примера система может применять опосредованную 2A пептидом систему экспрессии антител, описанную в Fang *et al.*,Nature Biotech.23(5):584-590 (2005) и публикации патента США №2005/0003506, содержания которых явным образом полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Другие системы, известные в данной области техники, предполагаются и также могут быть адаптированы для получения композиций, относящихся к флагеллину, (и/или дополнительных средств) *in vivo* , как описано в настоящей заявке.

[00193] В различных вариантах реализации, введение клеток, экспрессирующих композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящей заявке, или средств согласно настоящему изобретению, описанных в настоящей заявке, может быть совмещено с введением цитокинов, которые стимулируют антигенпрезентирующие клетки, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста (ГМ-КСФ), макрофагальный колониестимулирующий фактор роста (М-КСФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста (Г-КСФ), интерлейкин 2 (ИЛ-3), интерлейкин 12 (ИЛ-12), итерферон *и т.д.*, или клеточных вакцин, способных экспрессировать подобные цитокины.В некоторых вариантах реализации клетки, экспрессирующие композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), дополнительно модифицированы для экспрессии подобных цитокинов.Дополнительные белки и/или цитокины, которые известно, что усиливают пролиферацию и секрецию Т-клеток, такие как ИЛ-1, ИЛ-2, B7, анти-CD3 и анти-CD28, можно использовать одновременно или последовательно с композициями, относящимися к флагеллину,(и/или дополнительными средствами) согласно настоящему изобретению для усиления иммунного ответа, и/или стимуляции костимуляторных путей, и/или индукции активации/пролиферации эффекторных Т-клеток.

Векторы и способы трансформации

[00194] Экспрессионные векторы, кодирующие композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), могут быть вирусными и не вирусными.Вирусные векторы являются предпочтительными для применения *in vivo*.Экспрессионные векторы согласно настоящему изобретению, содержат нуклеиновую кислоту, кодирующую композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), или ее комплементарную цепь, функционально связанную с областью контроля экспрессии, или ее комплементарную цепь, являющуюся функциональной в клетке млекопитающего.Область контроля экспрессии способна запускать экспрессию функционально связанной нуклеиновой кислоты, кодирующей блокирующий и/или стимулирующее средство, так что блокирующее и/или стимулирующее средство вырабатывается в клетке человека, трансформированной экспрессионным вектором.

[00195] Области контроля экспрессии представляют собой регуляторные полинуклеотиды (иногда называемые в настоящей заявке элементами), такие как промоторы и энхансеры, которые влияют на экспрессию функционально связанной нуклеиновой кислоты.

[00196] Область контроля экспрессии экспрессионного вектора согласно настоящему изобретению способна экспрессировать функционально связанную кодирующую нуклеиновую кислоту в клетке человека.В одном варианте реализации клетка представляет собой опухолевую клетку.В другом варианте реализации клетка представляет собой неопухолевую клетку.

[00197] В одном варианте реализации область контроля экспрессии обеспечивает регулируемую экспрессию функционально связанной нуклеиновой кислоте.Сигнал (иногда обозначаемый как стимул) может повышать или понижать экспрессию нуклеиновой кислоты, функционально связанной с подобной областью контроля экспрессии.Подобные области контроля экспрессии, которые повышают экспрессию в ответ на сигнал, часто обозначаются как индуцибельные.Подобные области контроля экспрессии, которые снижают экспрессию в ответ на сигнал, часто обозначаются как репрессируемые.Как правило, уровень повышения или понижения, обеспечиваемого подобными элементами, пропорциональна уровню присутствующего сигнала; чем выше уровень сигнала, тем больше повышение или понижение экспрессии.

[00198] В одном варианте реализации настоящее изобретение подразумевает применение индуцибельных промоторов, способных осуществлять транзиентную экспрессию на высоким уровне в ответ на сигнал. В случае нахождения вблизи опухолевой клетки клетка, трансформированная экспрессионным вектором для выработки композиций, относящихся к флагеллину, (и/или дополнительные средств), включающая подобную последовательность, контролирующую экспрессию, индуцируется воздействием на трансформированную клетку соответствующего сигнала транзиентно вырабатывать высокий уровень средства. Приводимые в качестве примера области

контроля экспрессии включают области, содержащие индуцибельный промотор, который стимулируется сигналом, таким как малая молекула химического соединения. Конкретные примеры могут быть найдены, например, в публикациях патента США№№5989910, 5935934, 6015709 и 6004941, каждый из которых полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки.

[00199] Области контроля экспрессии включают полноразмерные промоторные последовательности, такие как нативный промотор и энхансерные элементы, а также подпоследовательности или полинуклеотидные варианты, которые сохраняют всю или часть функции полноразмерной или не являющейся вариантом последовательности. Используемый в настоящей заявке термин "функциональный" и его грамматические варианты, когда используется по отношению к последовательности нуклеиновой кислоты, подпоследовательности или фрагменту, означает, что последовательность имеет одну ли более функции нативной последовательности нуклеиновой кислоты (*например*, не являющейся вариантом или немодифицированной последовательности).

[00200] Используемый в настоящей заявке термин "функционально связанный" относится к физическому смежному положению компонентов таким образом, что позволяет им функционировать их надлежащим образом.В конкретном примере элемента контроля экспрессии, который функционально связан с нуклеиновой кислотой, взаимоотношения являются такими, что элемент контроля модулирует экспрессию нуклеиновой кислоты.Как правило, область контроля экспрессии, которая модулирует транскрипцию, расположена вблизи 5'-конца транскрибируемой нуклеиновой кислоты (*m.e.*,в обратном направлении хода транскрипции, "upstream"). Области контроля экспрессии также могут располагаться на 3'-конце транскрибируемой последовательности (*m.e.*,по ходу транскрипции, “downstream”) или внутри транскрипта (*например*, в интроне).Элементы контроля экспрессии могут располагаться на расстоянии от транскрибируемой последовательности (*например*,за 100-500, 500-1000, 2000-5000 или более нуклеотидов от нуклеиновой кислоты).Конкретный пример элемента контроля экспрессии представляет собой промотор, который, как правило, расположен в 5'-направлении от транскрибируемой последовательности.Другой пример элемента контроля экспрессии представляет собой энхансер, который может быть расположен в 5' или 3'-направлении от транскрибируемой последовательности или внутри транскрибируемой последовательности.

[00201] Системы экспрессии, функционирующие в клетках человека, хорошо известны в данной области техники и включают вирусные системы.В общем случае промотор, функционирующий в клетке человека, представляет собой любую ДНК-последовательность, способную связываться с РНК-полимеразой млекопитающих и инициировать в прямом направлении (3') транскрипцию в мРНК последовательности, кодирующей лиганд B7-H4.Промотор имеет участок инициации транскрипции, который

обычно располагается ближе к 5'-концу кодирующей последовательности, и, как правило, ТАТА-бокс, расположенный на 25-30 пар оснований левее сайта инициации транскрипции.Полагают, что ТАТА-бокс направляет РНК-полимеразу II начинать синтез РНК с правильного сайта.Промотор также, как правило, содержит в направлении против хода транскрипции промоторный элемент (энхансерный элемент), как правило, расположенный в пределах 100-200 пар оснований левее ТАТА-бокса.Элемент промотора, расположенный против хода транскрипции, определяет скорость, при которой транскрипция инициируется, и может действовать в любой ориентации.В качестве промоторов находят особое применение промоторы из вирусных генов млекопитающих, так как вирусные гены часто экспрессируются на высоком уровне и имеют широкий диапазон организмов-хозяев.Примеры включают ранний промотор SV40, промотор вируса LTR рака молочной железы мышей , главный поздний промотор аденовируса, промотор вируса простого герпеса и промотор CMV.

[00202] Как правило, последовательности терминация транскрипции и полиаденилирования, распознаваемые клетками млекопитающих, являются регуляторными участками, расположенными в 3'-направлении к стоп-кодону трансляции и, таким образом, вместе с промоторными элементами, фланкирующими кодирующую последовательность.3'-конец зрелой мРНК образуется в ходе сайт-специфического пост-трансляционного расщепления и полиаденилирования.Примеры сигналов терминации транскрипции и полиаденилирования включают сигналы, получаемые из вируса SV40.Интроны также могут быть включены в экспрессионные конструкции.

[00203] Существуют различные доступные способы введения нуклеиновых кислот в жизнеспособные клетки. Методики, пригодные для переноса нуклеиновой кислоты в клетки млекопитающих *in vitro,* включают применение липосом, электропорацию, микроинъекцию, слияние клеток, системы на основе полимеров, обработку диэтиламиноэтилдекстраном (ДЭАЭ-декстраном), вирусную трансдукцию, способ осаждения с фосфатом кальция *и т.д.* Для переноса генов *in vivo* можно также использовать ряд методик и реагентов, включая липосомы; устройства для доставки на основе природых полимеров, таких как хитозан и желатин; вирусные векторы также предпочтительны для трансдукции *in vivo.* В некоторых ситуациях требуется обеспечить средство, обладающее направленным действием, такое как антитело или лиганд-специфичное средство для мембранного белка поверхности опухолевой клетки. В случаях, когда используют липосомы, можно использовать для направленного действия и/или для облегчения поглощения белки, которые связываются с мембранным белком клеточной поверхности, ассоциированным с эндоцитозом, *например*, капсидные белки или их фрагменты, тропные по отношению к клеткам конкретного типа, антитела для белков, которые проходят интернализацию в клеточном цикле, белки, целью которых является локализация внутри клетки и которые увеличивают внутриклеточный период

полужизни.Методика рецептор-опосредованного эндоцитоза описана, например, в публикациях Wu *et al.*,J.Biol.Chem.262, 4429-4432 (1987); и Wagner *et al.*,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87, 3410-3414 (1990).

[00204] При необходимости можно использовать средства доставки генов, такие как, *например*, интеграционные последовательности. Многочисленные интеграционные последовательности известны в данной области техники (*см.*, *например*,Nunes-Duby *et al.*,Nucleic Acids Res.26:391-406, 1998; Sadwoski, J.Bacteriol.,165:341-357, 1986; Bestor, Cell, 122(3):322-325, 2005; Plasterk *et al.*,TIG 15:326-332, 1999; Kootstra *et al.*,Ann.Rev.Pharm.Toxicol.,43:413-439, 2003).К ним относятся рекомбиназы и транспозазы. Примеры включают Cre (Sternberg and Hamilton, J.Mol.Biol.,150:467-486, 1981), лямбда (Nash, Nature, 247, 543-545, 1974), Flp (Broach, *et al.*,Cell, 29:227-234, 1982), R (Matsuzaki, *et al.*,J.Bacteriology, 172:610-618, 1990), cpC31 (*см.*, *например*,Groth *et al.*,J.Mol.Biol.335:667-678, 2004), транспозон "спящая красавица", транспозазы семейства mariner (Plasterk *et al.*, ранее), и компоненты для интегрирующих вирусов, таких как адено-ассоциированный вирус (AAV), ретровирусы и антивирусы, имеющие компоненты, обеспечивающие вирусную интеграцию, например, LTR-последовательности ретровирусов или лентивируса и ITR-последовательности вируса AAV (Kootstra *et al.*,Ann.Rev.Pharm.Toxicol.,43:413-439, 2003).

Вирусные векторы

[00205] В одном из аспектов согласно настоящему изобретению предложены экспрессионные вектора для экспрессии композиций, относящихся к флагеллину (и/или дополнительных средств), которые представляют собой вирусные векторы. Многие вирусные векторы являются пригодными для генной терапии (*см.*, *например*,Lundstrom, Trends Biotechnol.,21:1 17, 122, 2003.

[00206] Приводимые в качестве примера вирусные векторы включают векторы, выбранные из антивирусов (LV), ретровирусов (RV), аденовирусов (AV), адено-ассоциированных вирусов (AAV) и альфа-вирусов, но и другие вирусные векторы можно также использовать.Для применения *in vivo* предпочтительны вирусные векторы, которые не интегрируются в геном хозяина, такие как альфа-вирусы и аденовирусы, причем альфа-вирусы особенно предпочтительны.Приводимые в качестве примера типы вирусов α включают вирус Синдбис, вирус венесуэльского энцефалита лошадей (VEE), и вирус леса Семлики (SFV), причем вирус SFV особенно предпочтителен.Для применения *in vitro* предпочтительны вирусные векторы, которые интегрируются в геном хозяина, такие как ретровирусы, AAV и антивирусы.

[00207] В одном варианте изобретения вирусный вектор обеспечивает высокий уровень транзиентной экспресии в трансдуцированной клетке человека.

[00208] В одном из вариантов реализации вирусный вектор не обеспечивает интеграцию нуклеиновой кислоты, кодирующей композицию, относящуюся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), в трансдуцированную клетку человека.

[00209] В другом варианте реализации вирусный вектор обеспечивает интеграцию нуклеиновой кислоты, кодирующей композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), в трансдуцированную клетку человека.

[00210] В одном из вариантов реализации согласно настоящему изобретению предложены способы трансдукции клетки человека *in vivo*, включающие приведение в контакт солидной опухоли *in vivo* с вирусным вектором согласно настоящему изобретению.

[00211] В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению предложены способы трансдукции клетки человека *ex vivo*, включающие приведение в контакт клетки человека *ex vivo* с вирусным вектором согласно настоящему изобретению. В одном из вариантов реализации клетка человека представляет собой опухолевую клетку. В одном из вариантом реализации клетка человека является аллогенной. В одном варианте реализации опухолевую клетку получают от пациента. В одном варианте изобретения клетка человека представляет собой неопухолевую клетку, такую как, *например*, антигенпрезентирующая клетка (АПК) или Т-клетка.

[00212] Оболочки вирусных частиц можно модифицировать для изменения специфичности и улучшенния направленного воздействия на клетку/ткань, как это хорошо известно в данной области техники.Вирусные векторы также могут быть доставлены в составе других носителей, например, липосом.Липосомы также могут иметь части для направленного воздействия на мишень, прикрепленные к их поверхности для улучшения направленного воздействия на клетку/ткань.

[00213] В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложены клетки человека, экспрессирующие лекарственное средство согласно настоящему изобретению.В различных вариантах реализации клетки человека экспрессируют средство вблизи опухолевой клетки, например, пациента.

Способы диагностики и прогнозирования

[00214] В некоторых аспектах согласно настоящему изобретению предложен способ идентификации субъекта, который может отвечать на лечение агонистом TLR5. В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложен способ определения, экспрессирует ли опухоль пациента TLR5.

[00215] Экспрессия TLR5 может представлять прогностический маркер для определения степени и/или прогрессирования опухоли или дисплазии пациента. В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящем изобретении, можно применять для определения степени злокачественности опухоли и/или стадии конкретного рака.

[00216] Степень злокачественности опухоли представляет собой систему, используемую для классификации опухолевых клеток по тому, насколько атипичными они выглядят под микроскопом и как быстро опухоль по всей вероятности вырастет и распространится. Учитываются многие факторы при определении степени злокачественности опухоли, включая структуру и характер роста клеток. Конкретные факторы, используемые для определения степени злокачественности опухоли, могут меняться в зависимости от типа рака и известны в данной области техники.

[00217] Гистологическая степень злокачественности опухоли, также называемая дифференцировкой, относится к тому, насколько опухолевые клетки напоминают нормальные клетки того же типа ткани. Степень полиморфизма ядер относится к размеру и форме ядра в опухолевых клетках и проценту опухолевых клеток, которые делятся.

[00218] В зависимости от наблюдаемого вида под микроскопом патологоморфологи обычно описывают степень злокачественности рака по четырем степеням тяжести:степени 1, 2, 3 и 4. Клетки опухолей 1 степени напоминают нормальные клетки и склонны медленно расти и размножаться. Опухоли 1 степени главным образом считаются наименее агрессивными по поведению. В свою очередь клетки опухолей 3 и 4 степени не выглядят как нормальные клетки того же типа. Опухоли 3 и 4 степени склонны быстро расти и распространяются быстрее, чем опухоли с меньшей степенью злокачественности.Американский объединенный комитет по изучению рака (American Joint Committee on Cancer) рекомендует следующие руководства по стадированию опухолей:GX-нельзя оценить степень (неопределенная степень); G1-хорошо дифферецированный (низкая степень); G2-средняя степень дифференциации (средняя степень); G3-слабо дифференцированный (высокая степень); и G4-недифференцированный (высокая степень).

[00219] Система степеней различная для каждого типа рака. Например, патологоморфологи используют систему Глиссона для описания степени дифференциации клеток рака предстательной железы. В системе Глисона используют баллы в диапазоне от степени 2 до степени 10. Более низкие баллы по Глисону описывают хорошо дифференцированные, менее агрессивные опухоли. Более высокие баллы по Глисону описывают плохо дифференцированные, более агрессивные опухоли. Другие системы градации включают, например, систему Блума-Ричардсона для рака молочной железы и систему Фурмана для рака почки.

[00220] Выживаемость после рака или статистика по выживаемости может относится к проценту людей, которые остались живы после определенного типа рака в течение конкретного периода времени.В статистике по раку обычно используют общую пятилетную выживаемость.Например, общая пятилетная выживаемость для рака мочевого пузыря составляет 80 процентов, *m.e.*80 из каждых 100 человек, которым поставили диагноз рак мочевого пузыря, жили в течение 5 лет после постановки диагноза

и 20 человек из каждых 100 умирали в течение пяти лета после постановки диагноза рак мочевого пузыря.Можно использовать другие виды выживаемости, например:безрицидивная выживаемость(число людей с раком, которые достигли ремиссии)выживаемость без прогрессирования.(число людей, у которых еще есть рак, но заболевание не прогрессирует).

[00221] В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящем изобретении, можно применять для установления степени злокачественности опухоли для целей диагностики или прогнозирования развития конкретного рака, включая прогнозирование выживаемости, безрецидивной выживаемости и/или выживаемости без прогрессирования перед, во время и/или после введения композиции, относящейся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанных в настоящей заявке, и/или перед, во время и/или после применения противоопухолевого средства или терапии.

[00222] В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящем изобретении, применяют как часть способа оценки степени злокачественности опухоли для облегчения выбора и/или прогнозирования результата лечения.Например, композиции, относящиеся к флагеллину (и/или дополнительные средства), описанные в настоящей заявке, можно применять для диагностики и идентификации рака, полученного от пациента, как рака 1 стадии (*например,* не местнораспространненого), прогнозируя необходимость в менее агрессивном лечении.Альтернативно, лекарственное средство, описанное в настоящей заявке, можно применять для диагностики и идентификации рака, полученного от пациента, как рака 2 или 3 стадии (*например,* рак может местнораспространенным), прогнозируя необходимость в более агрессивном лечении.Аналогичным образом, композиции, относящиеся к флагеллину (и/или дополнительные средства), описанные в настоящей заявке, можно применять для диагностики и идентификации рака, полученного от пациента, как рака 4 стадии или метастатического, прогнозируя необходимость в очень агрессивном лечении.

[00223] В некоторых вариантах реализации рак является неоперабельным. Неоперабельный рак представляет собой злокачественную опухоль, которая не может быть удалена хирургическим путем по причине либо числа метастатических очагов, либо потому что находится в опасной для хирургического вмешательства зоне. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство, описанное в настоящей заявке, применяют как часть способа лечения опухолей для облегчения выбора характера и/или времени/применения лечения, включая, например, введение противоопухолевых средств, которые уменьшают объем опухоли перед химиотерапевтической и/или лучевой терапией, и/или повышение или понижение дозы химиотерапии или облучения, применяемого в отношении пациента.

[00224] В некоторых вариантах реализации рак является мультирезистентным. Например, пациент может проходить один или более циклов химиотерапии без существенного ответа. Альтернативно или дополнительно, опухоль имеет один или более маркеров мультирезистентности. Таким образом, используемый в настоящей заявке термин "мультирезистентный" обозначает рак, проявляющий отсутствие реакции на по меньшей мере один цикл комбинированной химиотерапии, или, альтернативно, оцененный (диагностически) как резистентный к по меньшей мере двум средствам (включая сопоставимое средство) из доцетаксела, паклитаксела, доксорубицина, эпирубицина, карбоплатина, цисплатина, винбластина, винкристина, оксалиплатина, кармустина, фторурацила, гемцитабина, циклофосфамида, ифосфамида, топотекана, эрлотиниба, этопозида и митомицина. В некоторых вариантах реализации лекарственные средства, описанные в настоящей заявке, можно применять для установления, чувствительна ли опухоль к одному или более химиотерапевтическому средству, лучевой терапии и/или другой противоопухолевой терапии.

[00225] В других вариантах реализации рак представляет собой рецидив после традиционной химиотерапии первоначального рака.Часто рецидивный рак приобретает устойчивость к лекарственным средствам, и таким образом, является особенно сложным для лечения и часто сопровождается неблагоприятным прогнозом выживаемости.

[00226] В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящем изобретении, применяют как часть способа оценки опухоли, который заменяет оценку общего состояния пациента.Общее состоянии можно количественно оценить с использованием любой системы и способов для оценки общего состояния пациента, которые известны в данной области техники.Данную оценку часто используют для определения, может ли пациент получать химиотерапию, для подбора дозы и/или для определения интенсивности паллиативной помощи.Существуют различные системы оценки, включая шкалу Карновски и шкалу по Зуброду.Параллельные системы оценки включают шкалу общей оценки функционального статуса (GAF), которая включена как пятая ось в диагностическое и статистическое руководство (DSM) психиатрии.

[00227] Более высокий уровень общего состояния (*например*, по меньшей мере приблизительно 80% или по меньшей мере приблизительно 70% с использованием шкалы Карновски) может свидетельствовать о необходимости лечения для профилактики прогрессирования болезненного состояния и улучшает способность пациента переносить химиотерапию и/или лучевую терапию.Например, когда лекарственное средство, описанное в настоящей заявке, свидетельствует о более высоком уровне общего состояния, пациент является ходячим и способен позаботиться о себе.В других вариантах реализации, когда лекарственное средство, описанное в настоящей заявке, свидетельствует о низком уровне общего состояния (*например*, менее приблизительно

50%,менее приблизительно 30% или менее приблизительно 20% с использованием шкалы Карновски), пациент по большей части прикован к кровати или креслу и неспособен даже позаботиться о себе.

[00228] Шкала Карновски имеет диапазон от 100 до 0, где 100 - это “идеальное” здоровье, и 0 - это смерть. Шкалу можно использовать с делениями по 10, где: приблизительно 100% - нормальное состояние, без жалоб, без признаков заболевания; приблизительно 90% - способен проявлять нормальную активность, отдельные симптомы или признаки заболевания, приблизительно 80% - нормальная активность с некоторыми затруднениями, некоторые симптомы или признаки; приблизительно 70% - способен заботиться о себе, не способен проявлять нормальную активность или работать; приблизительно 60% - требуется некоторая помощь, может позаботиться о большинстве личных потребностей; приблизительно 50% - часто требуется помощь, требуется частая медицинская помощь; приблизительно 40% - потеря трудоспособности, требуется особый уход и помощь; приблизительно 30% - серьезная потеря трудоспособности, свидетельствует о необходимости госпитализации, но нет риска смерти; приблизительно 20% - очень больной, требуется срочная госпитализация, требуется поддерживающие меры или лечение; и приблизительно 10% - агонирующий, быстро прогрессирующие процессы смертельного заболевания.

[00229] Шкала по Зуброду для оценки общего состояния включает: 0, полностью активен, способен выполнять весь объем работы до заболевания без ограничений; 1, ограничен в выполнении чрезмерной физической нагрузки, но ходячий и способен выполнять работу легкого или малоподвижного характера, *например*, легкую работу по дому, офисную работу; 2, ходячий и способен позаботиться о себе, но не способен выполнять любую другую работу, на ногах более приблизительно 50% часов бодрствования; 3, способен только ограниченно позаботиться о себе, прикован к кровати или креслу более 50% часов бодрствования; 4, полностью нетрудоспособен, не может заботиться о себе, полностью прикован к кровати или креслу; 5, мертв.

[00230] В некоторых вариантах реализации гистологические образцы опухолей стадируются с использованием лекарственного средства, описанного в настоящей заявке, согласно публикации Elston & Ellis, Histopathology, 1991, 19:403-10, которая настоящим полностью включена посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство, описанное в настоящей заявке, применимо для установления степени злокачественности рака для целей диагностики или прогнозирования развития конкретного рака.

[00231] В некоторых вариантах реализации композиции, относящиеся к флагеллину, (и/или дополнительные средства), описанные в настоящем изобретении, можно применять для оценки субъекта и/или образца, полученного от пациента (*например,*

ракового пациента). В некоторых вариантах реализации оценка представляет собой одно или более из следующего: диагностики, прогнозирования и/или ответа на лечение.

[00232] Диагностика относится к процессу попытки установления или идентификации возможного заболевания или нарушения, такого как, например, рак. Прогнозирование относится к предсказанию вероятного результата заболевания или нарушения, такого как, например, рак. Полный прогноз часто включает ожидаемую длительность, функцию и описание течения заболевания, такого как прогрессирующее ухудшение, периодический кризис или внезапный, непредсказуемый кризис. Ответ на лечение представляет собой предсказание медицинской эффективности у пациента, получающего лечение. Ответы на лечение могут представлять собой в качестве неограничивающих примеров полный патологический ответ, выживаемость или вероятность рецидива.

[00233] В различных вариантах реализации способы диагностики и прогнозирования, описанные в настоящей заявке, включают оценку наличия, отсутствия или уровня белка. В другом варианте реализации способы, описанные в настоящей заявке, включают оценку наличия, отсутствия или уровня экспрессии нуклеиновой кислоты. Композиции, описанные в настоящей заявке, можно применять для этих измерений. Например, в некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящей заявке, включают осуществление контакта образца опухоли или клетки, которую культивировали из опухоли, с лекарственным средством, как описано в настоящей заявке.

[00234] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает измерение образца опухоли, включая биопсию образцов хирургических препаратов.В некоторых вариантах биопсия представляет собой биопсию человека.В различных вариантах реализации биопсия представляет собой биопсию любого замороженного образца ткани, культивируемых клеток, циркулирующих опухолевых клеток и зафиксированных в формалине и залитых парафином образцов опухолевой ткани.В некоторых вариантах реализации образец опухоли может представлять собой биопсийный материал, такой как замороженный образец опухолевой ткани (криосрез).Как известно в данной области техники, для получения криосреза можно использовать криостат, который содержит микротом внутри холодильной камеры. Хирургический образец помещают на металлический диск для ткани, который потом фиксируется зажимом, и быстро замораживают до температуры от приблизительно -20°C до приблизительно -30°C. Образец заливают гелеобразной средой, состоящей из, например, полиэтиленгликоля и поливинилового спирта.Замороженную ткань нарезают замороженной с помощью микротомной части криостата и срезы при необходимости помещают на препаративное стекло и окрашивают.В некоторых вариантах реализации образец опухоли может представлять собой биопсийный материал, такой как культивируемые клетки.Такие клетки можно обрабатывать с использованием обычных методик культивирования клеток, известных в данной области техники.Такие клетки могут

представлять собой циркулирующие опухолевые клетки.В некоторых вариантах реализации образец опухоли может представлять собой биопсийный материал, такой как зафиксированный в формалине и залитый парафином (FFPE) образец опухолевой ткани.Как известно в данной области техники, биопсийный материал можно поместить в контейнер с формалином (смесь воды и формальдегида) или какой-то другой жидкостью для его консервации.Образец ткани можно поместить в форму с горячим парафиновым воском.Воск охлаждается с образованием твердого блока, который защищает ткань.Этот блок из парафиного воска с залитой тканью помещают на микротом, который нарезает очень тонкие срезы ткани.В определенных вариантах реализации образец опухоли содержит менее приблизительно 100 мг ткани или в определенных вариантах реализации содержит приблизительно 50 мг ткани или меньше.Образец ткани (или биопсийный материал) может содержать от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг ткани, например, приблизительно 35 мг ткани. Ткань можно получить, например, как результат одной или более (*например*,1, 2, 3, 4 или 5) биопсий иглой (*например*, с использованием иглы 14 размера по шкале Гейдж (2,1 мм) или другого подходящего размера). В некоторых вариантах реализации биопсия представляет собой тонкоигольную аспирационную биопсию, при которой длинную тонкую иглу вводят в подозреваемую область и используют шприц для забора жидкости и клеток для анализа.В других вариантах реализации биопсия представляет собой толстоигольную биопсию, при которой используют большую иглу с режущим кончиком в ходе толстоигольной биопсии для забора колонки ткани из подозрительной области.В некоторых вариантах реализации биопсия представляет собой вакуумную биопсию, при которой аспиратор увеличивает количество жидкости и клеток, которые экстрагируют через иглу. В некоторых вариантах реализации биопсия представляет собой биопсию под визуальным контролем, при которой биопсия иглой сочетается с процедурой визуализации, такой как, например, рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) или ультразвук.В других вариантах реализации образец можно получить с помощью устройства, такого как биопсийная система MAMMOTOME®, которая представляет собой систему вакуумной биопсии под управлением лазера для биопсии молочной железы.

[00235] В некоторых вариантах реализации способы диагностики и прогнозирования и/или оценки могут задавать направление лечения (включая лечение лекарственным средствами, описанными в настоящей заявке).В одном из вариантов реализации, оценка может задавать применение или отказ от применения адъювантной терапии после резекции.Адъювантная терапия, также называемая адъювантной помощью, представляет собой лечение, которое предоставляется дополнительно к первичному, основному или исходному лечению.В качестве неограничивающего примера адъювантная терапия представляет собой дополнительное лечение, обычно предоставляемое после

хирургической операции, при которой были удалены все обнаруживаемые заболевания, но когда остается статистический риск возврата болезни по причине скрытого заболевания.В некоторых вариантах реализации лекарственные средства, описанные в настоящей заявке, применяют в качестве адъювантной терапии при лечении рака.В некоторых вариантах реализации лекарственные средства, описанные в настоящей заявке, применяют в качестве единственной адъювантной терапии при лечении рака.В некоторых вариантах реализации лекарственные средства, описанные в настоящей заявке, отказываются применять в качестве адъювантной терапии при лечении рака.Например, если у пациента вероятно не будет наблюдаться ответа на лекарственное средство, описанное в настоящей заявке, или будет наблюдаться минимальный ответ, лечение можно и не применять в интересах качества жизни и чтобы избежать лишнюю токсичность из-за неэффективных химиотерапевтических средств.В подобных случаях можно использовать паллиативную помощь.

[00236] В некоторых вариантах реализации лекарственные средства, описанные в настоящей заявке, применяют в качестве неоадъювантной терапии перед резекцией.В определенных вариантах реализации неоадъювантная терапия относится к терапии для уменьшения и/или снижения опухоли перед любым хирургическим вмешательством.В некоторых вариантах реализации неоадъювантная терапия означает применение химиотерапии в отношении раковых больных перед хирургическим вмешательством.В некоторых вариантах реализации неоадъювантная терапия означает введение лекарственного средства, описанного в настоящей заявке, раковым больным перед хирургическим вмешательством.Типы рака, для которых, как правило, рассматривается неоадъювантная терапия, включают, например, рак молочной железы, колоректальный рак, рак яичников, рак шейки матки, рак мочевого пузыря и рак легкого.В некоторых вариантах реализации лекарственные средства, описанные в настоящей заявке, применяют в качестве неоадъювантной терапии при лечении рака.В некоторых вариантах реализации применяют перед резекцией.В некоторых вариантах реализации лекарственные средства, описанные в настоящей заявке, отказываются применять в качестве неоадъювантной терапии при лечении рака.Например, если у пациента вероятно не будет наблюдаться ответа на лекарственное средство, описанное в настоящей заявке, или будет наблюдаться минимальный ответ, лечение можно и не применять в интересах качества жизни и чтобы избежать лишнюю токсичность из-за неэффективных химиотерапевтических средств.В подобных случаях можно использовать паллиативную помощь.

Субъекты и/или животные

[00237] В некоторых вариантах реализации субъект и/или животное представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью, кролика, овцу или примата, не являющегося человеком, такого

как обезьяна, шимпанзе или павиан. В других вариантах реализации субъект и/или животное не является млекопитающим, таким, например, как данио. В некоторых вариантах реализации субъект и/или животное может содержать флуоресцентно меченые клетки (например, зеленым флуоресцирующим белком (ЗФБ)). В некоторых вариантах реализации субъект и/или животное представляет собой трансгенное животное, содержащее флуоресцентную клетку.

[00238] В некоторых вариантах реализации субъект и/или животное представляет собой человека. В некоторых вариантах изобретения человек представляет собой ребенка. В других вариантах реализации человек представляет собой взрослого человека. В других вариантах реализации человек представляет собой пожилого человека. В других вариантах реализации человек может обозначаться как пациент.

[00239] В определенных вариантах реализации возраст человека находится в диапазоне от приблизительно 0 месяцев до приблизительно 6 месяцев, от приблизительно 6 до приблизительно 12 месяцев, от приблизительно 6 до приблизительно 18 месяцев, от приблизительно 18 до приблизительно 36 месяцев, от приблизительно 1 до приблизительно 5 лет, от приблизительно 5 до приблизительно 10 лет, от приблизительно 10 до приблизительно 15 лет, от приблизительно 15 до приблизительно 20 лет, от приблизительно 20 до приблизительно 25 лет, от приблизительно 25 до приблизительно 30 лет, от приблизительно 30 до приблизительно 35 лет, от приблизительно 35 до приблизительно 40 лет, от приблизительно 40 до приблизительно 45 лет, от приблизительно 45 до приблизительно 50 лет, от приблизительно 50 до приблизительно 55 лет, от приблизительно 55 до приблизительно 60 лет, от приблизительно 60 до приблизительно 65 лет, от приблизительно 65 до приблизительно 70 лет, от приблизительно 70 до приблизительно 75 лет, от приблизительно 75 до приблизительно 80 лет, от приблизительно 80 до приблизительно 85 лет, от приблизительно 85 до приблизительно 90 лет, от приблизительно 90 до приблизительно 95 лет или от приблизительно 95 до приблизительно 100 лет.

[00240] В других вариантах реализации субъект представляет собой отличное от человека животное, и, следовательно, изобретение относится к ветеринарному применению. В конкретном варианте реализации отличное от человека животное представляет собой домашнего питомца. В другом конкретном варианте реализации отличное от человека животное представляет собой сельскохозяйственное животное.

Наборы

[00241] Согласно изобретению предложены наборы, которые могут упростить введение любого описанного в данной заявке средства.Приводимый в качестве примера набор согласно настоящему изобретению содержит любую композицию, описанную в данной заявке, в виде единичной лекарственной формы.В одном из вариантов реализации изобретения единичная лекарственная форма представляет собой контейнер, такой как

предварительно наполненный шприц, который может быть стерильным, содержащим любое средство, описанное в данной заявке, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или наполнитель.Набор может дополнительно содержать этикетку или распечатанные инструкции по применению любого средства, описанного в данной заявке.Набор также может содержать векорасширитель, местный анестетик и очищающее средство для места введения.Набор также может дополнительно содержать одно или более дополнительное средство, описанное в данной заявке.В одном из вариантов реализации набор содержит контейнер, содержащий эффективное количество композиции согласно настоящему изобретению и эффективное количество другой композиции, такой как те, что описаны в данной заявке.

Определения

[00242] Следующие определения используются в связи с настоящим изобретением, описанным в данной заявке.Если не указано иное, все используемые в данной заявке технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно подразумеваются специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение.

[00243] Используемая в данном документе форма единственного числа может означать один или более одного объекта.

[00244] Кроме того, термин «приблизительно», используемый в связи с упоминаемым численным обозначением, означает упоминаемое численное обозначение плюс-минус 10% от данного упоминаемого численного обозначения. Например, выражение "приблизительно 50" охватывает диапазон от 45 до 55.

[00245] Термин "эффективное количество" при использовании в связи с применениями в медицинских целях представляет собой количество, эффективно обеспечивающее измеримое лечение, профилактику или снижение скорости патогенеза рассматриваемого заболевания.

[00246] Как используется в настоящей в заявке, что-либо “понижается” если считываемые параметры активности и/или эффекта снижаются на значительную величину, например, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или более, до и включая по меньшей мере приблизительно 100% в присутствии средства или стимула по сравнению с отсутствием подобной модуляции.Как будет понятно среднему специалисту в данной области техники, в

некоторых вариантах реализации активность снижается и некоторые считывания по ходу нее снизятся, но другие могут увеличиться.

[00247] В свою очередь, активность “повышена” если считывание активности и/или эффекта повышается на значительное количество, например, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или более, до и включая по меньшей мере приблизительно 100% или более, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере в 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз в присутствии средства или стимула по сравнению с отсутствием подобного средства или стимула.

[00248] Упоминаемые в настоящей заявке все процентные доли в составе композиций представляют собой проценты от общей массы композиции, если не указано иное.Используемое в настоящей заявке слово "включать" и его варианты не предполагает ограничения, поэтому перечисление элементов в списке не предусматривает исключения других подобных элементов, которые также можно использовать в композициях и способах согласно данной технологии.Аналогичным образом, термины "может" и "можно" и их варианты не предполагает ограничения, поэтому упоминание того, что вариант реализации может содержать некоторые элементы и признаки, не исключает других вариантов реализации настоящей технологии, которые не содержат этих элементов или признаков.

[00249] Хотя открытый термин "содержащий" в качестве синонима терминов, таких как "включающий" или "имеющий", используется в настоящей заявке для описания настоящего изобретения и в формуле настоящего изобретения, настоящее изобретение или варианты его реализации можно альтернативно описать с использованием таких альтернативных терминов, как "состоящий из" или "состоящий по существу из".

[00250] Используемые в настоящей заявке слова "предпочтительный" и "предпочтительно" относятся к вариантам реализации технологии, которые предоставляют определенные преимущества при определенных обстоятельствах.Однако другие варианты реализации также могут быть предпочтительными при тех же или других условиях.Кроме того, упоминание одного или более предпочтительных вариантов реализации не подразумевает, что другие варианты реализации являются неможно

применятьми, и не подразумевает исключения других вариантов реализации из объема настоящей технологии.

[00251] Количество композиций, описанных в настоящей заявке, необходимое для достижения терапевтического эффекта, можно определить эмпирически в соответствии с традиционными процедурами для конкретной цели.В целом, для введения лекарственных средств (*например,* композиций, относящихся к флагеллину, (и/или дополнительных средств), описанных в настоящей заявке) для терапевтических целей, лекарственные средства дают в фармакологически эффективной дозе.Термины "фармакологически эффективное количество", "фармакологически эффективная доза", "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относятся к количеству, достаточному для получения требуемого физиологического эффекта, или количеству, с помощью которого можно достичь требуемого результата, в частности, при лечении нарушения или заболевания.Эффективное количество, как используется в настоящей заявке, будет включать количество, достаточное для, например, задержки развития симптома нарушения или заболевания, изменения хода развития симптома нарушения или заболевания (*например*, замедления прогрессирования симптома заболевания), уменьшения или устранения одного или более симптомов или проявлений нарушения или заболевания и регрессии симптома нарушения или заболевания.Например, введение лекарственных средств пациенту, страдающему от рака, обеспечивает благоприятный терапевтический эффект не только при устранении или смягчении первопричинного патологического состояния, но также если пациент сообщает о снижении тяжести или продолжительности симптомов, связанных с заболеванием, *например*, снижении опухолевой нагрузки, снижении количества циркулирующих опухолевых клеток, увеличении выживаемости без прогрессирования.Благоприятный терапевтический эффект также включает остановку или замедление прогрессирования первопричинного заболевания или нарушения независимо от того, наступило ли улучшение.

[00252] Эффективные количества, токсичность и терапевтическую эффективность можно оценить с помощью стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или экспериментальных животных, *например*, для определения LD50 (доза, смертельная для приблизительно 50% популяции) и ED50 (доза, терапевтически эффективная у приблизительно 50% популяции).Дозировка может меняться в зависимости от используемой лекарственной формы и применяемого способа введения.Соотношение доз, оказывающих токсическое и терапевтическое действие, представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено в виде соотношения LD50/ED50.В некоторых вариантах реализации предпочтительным являются композиции и способы, которые показывают высокие терапевтические индексы.Терапевтически эффективную дозу можно изначально определить с помощью анализов in vitro, включая, например, анализ с использованием клеточных культур.Также дозу можно сформулировать на

животных моделях с целью достижения диапазона циркулирующей концентрации в плазме, включающего IC50 (50% ингибирующую концентрацию), как определено для клеточной культуры или на соответствующей животной модели.Уровни описанных композиций в плазме можно измерить, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.Действие конкретной дозировки можно отслеживать с помощью подходящего биоанализа.Дозировка может быть определена лечащим врачом и скорректирована при необходимости в соответствии с наблюдаемым действием лечения.

[00253] В определенных вариантах реализации действие приведет к количественно определяемому изменению по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 70% или по меньшей мере приблизительно на 90%.В некоторых вариантах реализации действие приведет к количественно определяемому изменению приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 50%, приблизительно на 70% или даже приблизительно на 90% или более.Благоприятный терапевтический эффект также включает остановку или замедление прогрессирования первопричинного заболевания или нарушения независимо от того, наступило ли улучшение.

[00254] В определенных вариантах реализации фармакологически эффективное количество, которое будет лечить рак, будет модулировать симптомы, как правило, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40% или по меньшей мере приблизительно на 50%.В приводимых в качестве примера вариантах реализации подобные модуляции приведут, например, к статистически значимым и количественно определяемым изменениям количества раковых клеток.

[00255] Данное изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

ПРИМЕРЫ

Пример 1:Конструирование композиций, относящихся к флагеллину, с улучшенной эффективностью по сравнению с CBLB502.

a. Анализ соотношения структура-активность (SAR):

[00256] Результаты анализа, которые включали комбинацию сайт-направленного мутагенеза и делеций показаны на **фиг.2.** Получившиеся в результате варианты CBLB502 экспрессировали в *E. coli*, очищенны и охарактеризованы по: (i) относительной связывающей аффинности в бесклеточных системах с помощью конкурентного анализа флуоресцентной полярацизации (ФП) с рекомбинантным очищенным фрагментом эктодомена TLR5, полученного от рыб, и (ii) относительной эффективности сигнализации

с помощью анализа на клетках репортерного гена люциферазы с использованием CBLB502 дикого типа в качестве стандарта (как описано в Yoon *et al.*(2012)). Этот анализ подтвердил роль аминокислотных сегментов и определенных остатков домена D1 в образовании первичной и вторичной пограничных поверхностей, предсказанных по 3D структуре (**Фиг.3**). Он также показал важное значение домена D0 для активации сигнализации (но не первичного связывания), хотя действительная роль данного домена остается неизвестной. Данный анализ также показал, что только C-концевой сегмент домена D0 (C_D0) является существенным, тогда как N-концевой сегмент может быть удален без потери сигнальной активности (как, например, у варианта с делецией S33 (SEQ ID NO:17)).

[00257] Анализ *in vivo* сигнальной активности мутантов по первичной и вторичной внутренней поверхности, а также варианта с делецией дельта-D0 белка CBLB502, показал корреляцию с данными по активации сигнализации, полученными in vitro. Это было установлено путем инъекции различных доз соответствующих мутантов (рекомбинантных очищенных и лишенных токсичности белков) репортерным мышам с люциферазой под контролем NF-kB и измерения активности в различных органах (*См.***фиг.4**, области A-E).

[00258] Вкратце, репортерным мышам с люциферазой под контролем NF-kB вводили п/к мутантов CBLB502 (по три мыши на группу), как указано. Использованные относительные количества инъекции основывались на их эффективности сигнализации в анализах на клетках репортерного гена под контролем NF-kB. Органы собирали спустя 3 часа после инъекции и мгновенно замораживали в сухом льде. Гомогенаты тканей готовили путем измельчения органов с последующим лизисом с использованием буфера для радиоиммунопреципитационного анализа (РИПА) с добавкой ингибиторов протеаз.Для люциферазных анализов 20 мкл каждого лизата смешивали с 30 мкл реагента люциферина (система люциферазного анализа Bright-Glo, Promega Inc.) и количественно определяли люциферазную активность с помощью люминометра. Люциферазную активность нормализовали на основе концентрации белка, измеренной с использованием метода Бредфорда. Результаты показали, что в то время как ответ в печени, наблюдаемый для мутанта S33, был умеренно повышен приблизительно в 3 раза, этот мутант показал намного более сильное увеличение ответа (более 10 раз при той же дозе в 0,3 мкг), наблюдаемое в мочевом пузыре и толстом кишечнике.

[00259] В ходе дополнительного систематического анализа соотношения структура-активность, было получено и охарактеризовано большое количество усеченных вариантов первоначально по сигнальной активности (с использованием анализа на основе люциферазы или стандартного анализа биоактивности CBLB502 с использованием LacZ-репортерной системы). Эти делеции (частично проиллюстрированные диаграммами на **Фиг.5**) позволяют уточнить границы

минимального необходимого ядра и рассмотреть потенциальную значимость длины (от 33 аминокислот до 12 аминокислот) и положения метки (N-концевое противС-концевым), а также проверить возможность минимизировать линкерную область (как у конструкции “33ML” (SEQ ID NO:35)).

[00260] Перечень вариантов CBLB502, содержащий подробный анализ соотношения структуры-активность, представлен в таблице 2. Среди наиболее важных наблюдений без ограничения теорией является принципиальная возможность удалить по меньшей мере половину природного сегмента C_D0, оставляя только его N-концевую половину (470-485), кэппированную С-конценовой His-меткой (наличие кэпа является существенным для проявления активности, так как вариант 33-485 теряет приблизительно 90% сигнальной активности, *см.* таблицу 2). Эти наблюдения в совокупности предполагают без ограничения теорией, что домен D0 вносит только незначительный (если вообще какой-либо) вклад в прямые взаимодействия с TLR5, и его роль может быть ограничена поддержанием структурной целостности домена D1. С другой стороны оставшийся сегмент C_D0 (470-485) не может быть удален или заменен С-концевой половиной C_D0 (485-504) или другими последовательностями.(*например,* фрагментом ЗФБ, как в CGD1, или сегментом N-D0, как в новой конструкции MF233 (SEQ ID NO:123), *см.*под таблицей 2). В то же время некоторые полярные остатки можно заменить аланином в данном сегменте без заметной потери активности (*см.* таблицу 2).

Таблица 2: Варианты CBLB502 с делециями/слияниями

	ID варианта CBLB 502	Краткое описание	Длина (ак)	Модульная композиция (дизайн)	Цели	Выводы	Относительная EC50 относительно 502		
							Связывание (ФП)	Активация сигнализации (Luc)	Активация сигнализации (LacZ)
	502	Начальная точка – исходная конструкция	329	6xH-EK-метка (приблизительно 33 ак; «N-метка-HEK») -ND0_ND1* (1-175) - линкер16 – CD1_CD0* (401-504). (* ак 32-44: N-концевая область спицы (NS); ак 464-469: С-концевая область спицы (CS)			**1,0**	**1,0**	**1,0**
	SY3	Дельта D0; ранее описана	262	6xH-тромбин-метка (37 ак; «N-метка-HT») -ND1 (начало с ак 33) - линкер16 – CD1 (окончание на ак 466)			**2,9**	**185**	**309**
1	**445**	Дельта D0; усеченный CD1	272	N-метка-HT –ND0_ND1 - линкер16 – CD1 (окончание на ак 443)	Важность С-концевого фрагмента домена D0 (CD0) и 26 С-концевых ак фрагмента D1 (CD1) в активации сигнализации?	Удаление только одного фрагмента CD0 имеет значительный эффект – активность приблизительно в 50-100 раз ниже. Дополнительное усечение 26 С-концевых ак фрагмента CD1 приводит к практически потери активности (по меньшей мере снижению в 700 раз)	**0,4**	**141000**	**694**
2	**461**	Дельта CD0; усеченный CD1	289	N-метка-HT –ND0_ND1 - линкер16 – CD1 (окончание на ак 460)			нет данных	**97**	**105**
3	**467**	Дельта CD0;	295	N-метка-HT –ND0_ND1 - линкер16 – CD1 (окончание на ак 466)			**1,0**	**71**	**57**
4	**470CT**	Дельта CD0; минимальная С-метка	274	ND0 - ND1 - линкер16 – CD1 (окончание на ак 469) – тромбин-6xH-метка (13 ак; С-метка)			нет данных	**44**	**38**
5	**S33**	Дельта ND0; N-концевая метка	300	N-метка-HT – ND1 (начало с ак 33) - линкер16 – CD1 – CD0	**[Вариант CBLB502-S33 был охарактеризован in vivo]** Вклад N-концевого фрагмента домена D0 (ND0) и N-концевой области спицы (NS; ак 32-44) в активацию сигнализации?	**[Вариант S33 показал улучшенную ФК и более высокую активность in vivo по ФД, мышам с геном Luc и защите от радиации]** Удаление фрагмента ND0 и усечение NS оказывает незначительное воздействие на активность (снижение в 1,5-3,5 раза), независимо от положения метки.	**0,8**	**1,4**	нет данных
6	**33CT**	Дельта ND0; С-концевая метка	275	ND1 (начало с ак 33) - линкер16 – CD1 – CD0 – С-метка			нет данных	**2,3**	нет данных
7	**37CT**	Дельта ND0	273	ND1 (начало с ак 37) - линкер16 – CD1 – CD0 – С-метка			нет данных	**3,2**	нет данных
8	**N45**	Дельта ND0	288	N-метка-HT – ND1 (начало с ак 45) - линкер16 – CD1 – CD0			нет данных	**3,6**	нет данных
9	**45 CT**	Дельта ND0	285	ND1 (начало с ак 45) - линкер16 – CD1 – CD0 – «Длинная» С-метка (34 ак)			нет данных	**3,5**	нет данных
10	**33-485**	Дельта ND0; усеченный CD0	281	N-метка-HT – ND1 (начало с ак 33) - линкер16 – CD1 – CD0 (окончание на ак 485)	Минимальный значимый фрагмент CD0?	Усечение 20 С-концевых ак домена CD0 приводит к сниженной в 11 раз активности	нет данных	**11**	нет данных
11	**33 ML**	Дельта ND0; минимизированный линкер; усеченный CD1	250	ND1 (начало с ак 33) – линкер3 – CD1 (начало с ак 413) – CD0 - С-метка	Проверить гипотезу, опирающуюся на структуру – минимизировать линкер и начать CD1 с ак 413 (401 в CBLB502). **Подтверждено**		нет данных	**1,5**	**1,3**
12	**MF227C**	На основе 33ML; делеция в пределах CD0	227	ND1 (начало с ак 33) – линкер3 – CD1 – CD0 (удаленные аа 470-492) - С-метка	Продолжение проверки дополнительной минимизации на фоне варианта 33ML	N-концевая часть CD0 является значимой (5-кратная потеря)	нет данных	нет данных	**5,5**

13	**MF227N**	На основе 33ML; усеченный ND1	227	ND1 (ак 33-152) – линкер3 – CD1 – CD0 - С-метка		С-концевая часть ND1 (ак 153-175, линкер) является незаменимой	нет данных	нет данных	**159**
14	**485CT**	На основе 33ML; усеченный CD0	233	ND1– линкер3 – CD1 – CD0 (окончание на ак 485) - С-метка		Частичны домен CD0 (ак 470-485) + С-концевой «кэп» (тромбин/6xHis-метка) сохраняет полную активность по сравнению с 11-кратной потерей при варианте с 33-485 аа с N-меткой	нет данных	нет данных	**1,2**
15	**485D**	На основе 485CT; делеция Q439::F442	229	ND1– линкер3 – CD1 – CD0 (окончание на ак 485) - С-метка; делеция Q439::F442		Неблагопрятно (44-кратная потеря) – задает границы	нет данных	нет данных	**44**
16	**SY3CT**	Дельта D0; минимальный линкер; С-концевая метка	217	ND1– линкер3 – CD1 - С-метка	Гипотеза: С-концевое кэппирование домена D1 С-меткой может давать в результате самый короткий активный вариант.	**Верно только частично:** этот вариант приблизительно в 20 раз активнее, чем вариант с N-концевой меткой (SY3). Все равно хуже, чем 502 в 16 раз.	нет данных	нет данных	**16**
17	**NGD1**	Слитый белок: N-концевой фрагмент ЗФБ (1-157) – D1	380	ЗФБ (ак 1-157) – линкер7 – ND1 – линкер3 – CD1 – С-метка	Гипотеза: (1) кэппирование (N-концевое и С-концевое по отдельности или вместе) одного домена D1 может его стабилизировать и сделать активным. Авторы использовали N-концевые и С-концевые фрагменты ЗФБ для кэппирования. (2) Слияние N- и С-концевых фрагментов ЗФБ с доменом D1 вместо D0 (мутант GD1G) может стабилизировать домен D1 и позволит проводить наблюдения за его стабилизированной конформацией через восстановление флуоресценции ЗФБ*	(1) N-концевой ЗФБ-кэп не помогает; С-концевой кэп приводит активность к 1/8 части от активности 502; (2) слитый белок с ЗФБ был флуоресцентным, но не активным	нет данных	нет данных	**58**
18	**CGD1**	Слитый белок: D1 - С-концевой фрагмент ЗФБ (158-238)	303	ND1 – линкер3 – CD1 – линкер7" - ЗФБ (ак 158-238) – С-метка			нет данных	нет данных	**8**
19	**GD1G**	Слитый белок: N-ЗФБ (1-157) – D1 – С-ЗФБ (158-238)	466	ЗФБ (ак 1-157) – линкер7 – ND1 – линкер3 – CD1 – линкер7' – ЗФБ (ак 158-238) - С-метка			нет данных	нет данных	**259**
20	**CPM194**	Кольцевой пермутант CD1 (413-469) // ND1 (33-152)	194	CD1- линкер3 –ND1 (окончание на ак 152) – С-метка	Исследование альтернативных подходов к стабилизации домена D1 с использованием методики кольцевой пермутации	Пока безуспешно. Один белок не свернулся. Другой свернулся, но не активен.	нет данных	нет данных	**отсутст-вует**
21	**CPM217**	Кольцевой пермутант CD1 (413-469) // ND1 (33-175)	217	CD1- линкер3 –ND1 (окончание на ак 175) – С-метка			нет данных	нет данных	**1112**

Ghosh, I.,Hamilton, A.D. & Regan, L. Antiparallel leucine zipper-directed protein reassembly: application to the green fluorescent protein. J. Am. Chem. Soc. 122, 5658-5659 (2000)

Jeong, J., et al. Monitoring of conformational change in maltose binding protein using split green fluorescent protein. Biochem. Biophys. Res. Commun. 339, 647-651. (2006)

Latz e, Verma A, Visintin F, Gong M, Sirois CM, et al. (2007) Ligand-induced conformatioanal changes allosterically activate Toll-like receptor 9. Nature. Immunology 8: 772-779.

[00261] В итоге, вариант CBLB502-485CT (“CBLB533” (SEQ ID NO:71)) показывает результат максимальной минимизации CBLB502 без потери сигнальной активности (по меньшей мере in vitro). Этот вариант (длиною в 233 аминокислоты) является на 30% короче, чем CBLB502 (329 аминокислот).(*См.* **фиг.5**).

[00262] Характеризацию *in vivo* выполняли для ключевых промежуточных вариантов при минимизации - CBLB502-S33 (SEQ ID NO:17) с удаленным сегментом N_D0 и оригинальной N-концевой меткой длиною в 33 аминокислоты **(фиг.5).** Соответствующие рекомбинантные очищенные белки демонстрировали практически полную сигнальную активность in vitro (Таблица 2). Примечательно,что первые результаты тестов *in vivo* на репортерных мышах с люциферозным геном под контролем NF-kB, которые выполняли параллельно с CBLB502, показали значительно более высокую активность CBLB502-S33 *in vivo* (**Фиг.6**) на основе системы визуализации Xenogen. Дополнительные количественные анализы люциферазной активности в отдельных органах показали, что в то время как ответ в печени был умеренно повышен, приблизительно в 3 раза, намного большее усиление ответа (более 10 раз при той же дозе в 0,3 мкг), наблюдали в мочевом пузыре и толстом кишечнике. (**Фиг.7**).

[00263] Важно, что усиленные ответ также наблюдали при уровне активности радиозащиты (**Фиг.8**).

[00264] Без ограничения теорией эти наблюдения предполагают, что минимизированный вариант CBLB502 может быть эффективно использован при показаниях против острой лучевой болезни (ОЛБ) при более низких дозах.Это увеличенная активность может быть проявлена режимом ослабления воздействия радиации (введение после облучения). Это предположение подтверждается наблюдаемыми более сильными цитокиновыми ответами (**Фиг.9**), включая ключевые цитокины (Г-КСФ и ИЛ-6), выбранными в качестве биомаркеров фармакодинамики (ФД) CBLB502 и доказано являющимися существенными для механизма его активности по ослаблению воздействия радиации (Burdelya *et al.*2008).

[00265] Очевидным объяснением для коррелирующего усиления активности *in vivo* CBLB502-S33 при уровне активации сигнализации NF-kB, радиозащиты и выработки цитокинов (ФД) является по существу улучшенная фармакокинетика (ФК) (**Фиг.10**). Увеличенное сохранение CBLB502-S33 в плазме может отражать более высокую стабильность в отношении протеолиза или, вероятнее, менее эффективный "захват" в определенных органах/тканях (*например,* в печени) и более медленное выведение из кровотока, таким образом, увеличивая воздействие на другие ткани. Последнее объяснение обеспечивает дополнительное доказательства вклада подобных тканей (*например,* клеток периферической крови) в механизм действия лекарственного средства.

[00266] В качестве неограничивающего итога характеризация CBLB502-S33 показала, что анализ соотношения структура-активность и итеративная минимизация предоставляют биологически активные варианты белка с улучшенными

фармакологическими свойствами. Данную информацию использовали для разработки, получения генно-инженерным способом и характеризации окончательного дизайна CBLB533

[00267] Результаты анализа соотношения структура-активность предлагают окончательный дизайн CBLB533, основанный на варианте CBLB502-485CT (с дополнительными мутациями или без них).Данный белок можно получить в достаточном количестве и охарактеризовать *in vivo* подобно анализу, выполненному для промежуточного ведущего кандидата CBLB502-S33, дополнительно расширенному проверкой свойств по ослаблению воздействия радиации. Важно, они обеспечивают оптимальный каркас для разработки деиммунизированного кандидата лекарственного средства следующего поколения (Nextgen) CBLB543.

Пример 2:Конструирование композиций со сниженной антигенностью по сравнению с CBLB502.

[00268] Анти-CBLB502 антитела (предсуществующие и/или появившиеся в результате лечения CBLB502), демонстрирующие нейтрализующую активность *in vitro* , также должны нейтрализовывать его сигнальную активность по активации NF-kB (и, следовательно, терапевтическую активность). Это было подтверждено прямым экспериментом на мышах (**Фиг.11**). Действительно, инъекция нейтрализующих CBLB502 сывороток или моноклональных антител мышам с люциферазным геном под контролем NF-kB полностью уничтожает люциферазную активность в лизатах органов (живых).

[00269] В этом эксперименте пяти группам репортерных мышей с люциферазным геном под контролем NF-kB (по 3 на группу) вводили с помощью внутривенной инъекции (1) ФБР, (2) не нейтрализующую сыворотку, (3) нейтрализующую сыворотку (кровотечение на 15 день), (4) моноклональное антитело (MAT) 7C, (5) MAT 11D и животным пускали кровь после 45 минут. Моноклональные антитела использовали при дозе 100 мкг на мышь. CBLB502 (1 мкг) вводили подкожно всем мышам спустя 1 час после первоначальной инъекции антител. Осуществляли визуализацию животных спустя три часа после инъекции CBLB502 и собирали печень для получения лизатов. Результаты данного исследования представлены в таблице 3.

[00270] Специфическая активность люциферазы измеряли согласно следующему протоколу. С помощью измельчителя Bio-pulverizer дробили образцы печени на сухом льде.Добавляли 750 мкл 1x репортерного лизисного буфера (Promega, кат. № E397A) + 1x коктейль ингибиторов протеаз (PIC, sigma P8340) и центрифугировали гомогенизированную смесь при 13,000 об./мин при 4°C в течение 30 минут. Собирали супернатант в чистые пробирки эппендорфа и измеряли концентрацию белка в супернатанте. Добавляли 20 мкл супернатанта и 20 мкл люциферазного буфера (Promega E2620). Нормализовали всё по образцу с самой низкой концентрацией белка и добавляли в соответствии с этим, и корректировали объем супернатанта с использованием

лизирующего буфера с коктейлем ингибиторов протеаз. Люциферазную активность измеряли на люминисцентном спектрофотометре для чтения планшетов.

Таблица 3

Результаты анализа анти-CBLB502 антител

№ образца	ID образца	Исследуемая группа	Ингибирование нейтрализующими антителами, %	Титр анти-CBLB502-антител
1	#1-1	ФСБ	-1,08	0
2	#1-2	ФСБ	-4,68	0
3	#1-3	ФСБ	0,51	0
4	#2-1	Не нейтрализующая сыворотка человека	1,77	0
5	#2-2	Не нейтрализующая сыворотка человека	-5,38	0
6	#2-3	Не нейтрализующая сыворотка человека	0,15	0
7	#3-1	Нейтрализующая сыворотка человека	77,37	0
8	#3-2	Нейтрализующая сыворотка человека	84,04	19462
9	#3-3	Нейтрализующая сыворотка человека	83,52	20879
10	#4-1	Не нейтрализующие МАТ 7С	5,18	17000
11	#4-2	Не нейтрализующие МАТ 7С	1,21	791
12	#4-3	Не нейтрализующие МАТ 7С	2,63	858
13	#5-1	Нейтрализующие МАТ 11D	44,81	114496
14	#5-2	Нейтрализующие МАТ 11D	49,41	87249
15	#5-3	Нейтрализующие МАТ 11D	54,48	109475

* Сыворотки человека были разбавлены в 10 раз с помощью ФБР для инъекций
** Оба МАТ, 7С и 11D, имели концентрацию 2 мг/мл в ФБР для инъекций
***Образцы сывороток мышей собирали спустя 1 час после инъекции антител

[00271] Краткий обзор представлен ниже (и проиллюстрирован в таблицах 4 и 5 и на **фиг.12**).

Таблица 4: Картирование эпитопов CBLB502 и деиммунизация

Белок	Каркас	Мутации	Длина (аминокислоты)	Активность сигнализации	Нейтрализация антителами (улучшение IC50 по сравнению с502)									Примечание
				EC50, нормализованная по CBLB 502	mAB4D11	mAb11D04	NSP79	NSP85	NSP99	NSP61	NSP103	P12	P14	
MIM1	на основе 502	N455A; N457A	329	0,9	**Без улучшения нейтрализации с любым из антител**									1
MIM2	на основе 502	N455A; N457A; R460A	329	1,2										
MIM3	на основе 502	N448A; N451A; N455A, N457A; R460A	329	4,6										
MIM4	на основе 502	делеция Q439::F442; N448A; N451A; N455A, N457A; R460A	329	37										
MIM5	на основе 502	Q439A; N440K; R441A; N448A; N451A; N455A, N457A; R460A	329	54										
33MIMX	на основе S33	N68A; F131A; Q142A; E153A; T154A; N440A; D443A; S444A;T447A	300	1,3	~10x	4-5X	Без улучшений			2x	1x	~3x	~2x	2
MIXN	на основе 33ML	N68A; F131A; Q142A; E153A; T154A	250	1,5	~10x	~10x						4-5X	4-5X	3
MIXC	на основе 33ML	N440A; D443A; S444A;T447A	250	1,5	~10x	~10x						хуже		
ME42	на осно	D42A; A45G	250	1,3	4x	5x				2x	2x	1x	1x	4

	ве 33ML													
ME100	на осно ве 33ML	N100A; T102A	250	0,6	>5x	>10x				3x	2x	1x	2x	
ME104	на осно ве 33ML	S104A; S106A; D107A	250	1,0	>5x	>10x				>5x	>5x	1x	2x	
ME110	на осно ве 33ML	S110A; D113A	250	0,7	>5x	>10x				3x	2x	1x	2x	
ME117	на осно ве 33ML	Q117A; E120A	250	0,8	5x	>10x				2x	2x	1x	1x	
ME124P	на осно ве 33ML	R124A	250	*										
ME124	на осно ве 33ML	R124A; N127A; Q128A	250	0,9	3x	6x				2x	1x	3x	1x	
ME132	на осно ве 33ML	N132A; G133A	250	0,94	>5x	>10x				4x	>5x	2x	3x	
ME142	на осно ве 33ML	Q142A; K144A	250	0,3	>5x	>10x				3x	>5x	2x	2x	
ME150	на осно ве 33ML	N150S; D151A; G152A	250	0,5	>5x	>10x				3x	2x	1x	2x	
ME468	на осно ве 33ML	Y468A; A469G; T470A; S473A	250	0,7	>5x	>10x				2x	2x	4x	1x	
ME100/110	на осно ве 33ML	N100A; T102A; S110A; D113A	250	*										
ME104N	на осно ве 33ML	N100A; T102A; S104A; S106A; D107A; S110A; D113A	250	0,9	1x	2x				2x	2x	1x	1x	
33GPS	на	Делеция	240	*										

	основе 33ML	N100::D113.Заменен линкером “GPSG”												
33MX	на основе 33ML	N68A; F131A; Q142A; E153; T154A; S104A; S106A; D107A; S110A; D113A; N132A; G133A; K144A; N127Q; N474Q	250	1,3	>4x	>4x		>2x	>2x			6x	7x	5

Таблица 5: Антигенность вариантов CBLB502 с делециями по определению титра антител (ELISA) с использованием многочисленных антисывороток человека

	Титры											
	Планшет 1 Сыворотка пациента #004 15 день, CBLB502	Планшет 2 Сыворотка пациента #006 15 день, CBLB502	Планшет 3 Сыворотка пациента #009 15 день, CBLB502	Планшет 4 Сыворотка пациента #010 15 день, CBLB502	Планшет 5 Сыворотка пациента #012 15 день, CBLB502	Планшет 6 Сыворотка пациента #008 без CBLB502	Планшет 7 Сыворотка пациента #013 без CBLB502	Планшет 8 MAT 7C Нет эффекта	Планшет 9 MAT 11D Нейтрализующие	Планшет 10 MAT 12 Нет эффекта	Планшет 11 Поликлональные антитела козы Анализы CBLB502	Планшет 12 Сыворотка пациента #004 15 день, Анализы CBLB502
Делеция SY3	429687	319746	117275	261211	543635	3331	7023	1392	39297	11433	33248	41555
Делеция 467	414991	319843	160498	276131	626631	2413	8462	1619	39722	10233	35372	40853
Делеция S33	429436	322443	199057	264892	649834	9846	9490	1596	42485	11725	38755	39092
Делеция 445	67857	152052	21824	57521	150700	978	914	1470	8609	1577	40988	19077
CBLB502, станд. образец	519509	357298	296948	337398	761754	12082	23459	1547	52663	15364	59596	46738

	Титр в % от титра стнадартного образца CBLB502											
	Планшет 1 Сыворотка пациента #004 15 день, CBLB502	Планшет 2 Сыворотка пациента #006 15 день, CBLB502	Планшет 3 Сыворотка пациента #009 15 день, CBLB502	Планшет 4 Сыворотка пациента #010 15 день, CBLB502	Планшет 5 Сыворотка пациента #012 15 день, CBLB502	Планшет 6 Сыворотка пациента #008 без CBLB502	Планшет 7 Сыворотка пациента #013 без CBLB502	Планшет 8 MAT 7C Нет эффекта	Планшет 9 MAT 11D Нейтрализующие	Планшет 10 MAT 12 Нет эффекта	Планшет 11 Поликлональные антитела козы Анализы CBLB502	Планшет 12 Сыворотка пациента #004 15 день, Анализы CBLB502
Делеция SY3	83	89	39	77	71	28	30	90	75	74	56	89
Делеция 467	80	90	54	82	82	20	36	105	75	67	59	87
Делеция S33	83	90	67	79	85	81	40	103	81	76	65	84
Делеция 445	13	43	7	17	20	8	4	95	16	10	69	41
CBLB502, станд. образец	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[00272] Первоначальные исследования основывались на компьютерных прогнозах линейных эпитопов, сравнительном анализе антигенности (оцененном с помощью ELISA с серией образцов сыворотки человека) для серии усеченных вариантов и наблюдении, что вариант с делецией 445 (*см.* таблицу 2 в части композиция) в значительной мере потерял антигенность, что указывает на существование основного эпитопа в пределах довольно короткого аминокислотного сегмента (440 – 470).Однако анализ антигенности у ряда мутантов, полученных на основе данной предпосылки, не подтвердил эти предположения (*см.* **фиг.12**).

[00273] На основе этих наблюдений в последующей работе подход был скорректирован для использования предсказанных структурных (потенциальнно прерывистых) эпитопов (**Фиг.13**) при проверке промежуточных мутантов на "нейтрализующую антигенность", оцениваемую по величине ингибирования нейтрализующими антителами в анализе активации сигнализации.Авторы настоящего изобретения продвинулись от использования полноразмерного каркаса CBLB502 к первому усеченному ведущему варианту CBLB502-S33 (*см.* таблицу 2 в части композиции) и его дополнительной модификации S33MX (SEQ ID NO:150).

[00274] В первых сериях разработанных мутантов существенный прогресс был достигнут в части уменьшения чувствительности к нейтрализующим моноклональным антителам и нейтрализующим антисывороткам, направленным против CBLB502.Улучшение наблюдали на серии нормальных сывороток человека, содержащих измеряемый титр неиндуцированных нейтрализующих антител.

[00275] Для решения этой проблемы были разработаны и охарактеризованы дополнительные серии мутанта.

[00276] В результате подобных итераций, была картирована и устранена без потери сигнальной активности основная часть нейтрализующих эпитопов (*см.* таблицу 4).

[00277] Для получения генно-инженерным способом полностью активного "деиммунизированного" ведущего кандидата белка CBLB502 (CBLB543) были предприняты следующие шаги.

[00278] Данные по картированию эпитопов, полученные, как описано выше (*см.* таблицу 5), обеспечили основу для окончательного дизайна деиммунизированного ведущего кандидата белка CBLB543 (CBLB502-S33MX (SEQ ID NO:150)). Данный белок был сконструирован и охарактеризован по сигнальной активности (неизмененная) и нейтрализующей антигенности.Как проиллюстрировано на **фиг.14** (для отдельных данных *см.* таблицу 4), у этого белка нейтрализующая антигенность была значительно снижена по сравнению с CBLB502. Дополнительно сравнение с CBLB502-S33ML (SEQ ID NO:35), усеченным каркасом, использованным для конструирования ведущего варианта, показывает, что причиной этого эффекта является комбинация мутаций, а не уменьшенный размер.

Пример 3:Активность и фармакологические свойства деиммунизированных вариантов (CBLB502-33MX и CBLB502-S33).

[00279] Были проведены исследования для оценки ФК/ФД свойств выбранных композиций, относящихся к флагеллину. Конкретно, ФК/ФД свойства частично деиммунизированного белка CBLB502-33MX сравнивали с ФК/ФД свойствами CBLB502. Соответственно, в ходе данного исследования установили функциональные и фармакологические характеристики сконструированного нового варианта CBLB502-33MX со значительно сниженной "нейтрализующей антигенностью", и тем самым, устойчивым к нейтрализации нейтрализующими антителами человека в анализе активности сигнализации in vitro.

[00280] Прижизненная фаза ФК/ФД исследования:320 мышей линии C57Bl6 использовали для эксперимента в группах по 10 мышей. Вводили внутривенно CBLB502 (1 и 2 мкг/кг) и 33MX (1 и 2 мкг/кг). Животных умерщвляли после 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 часа, 2 часов, 4 часов, 8 часов и 24 часов после лечения и собирали образцы плазмы.

[00281] Измерения ФК: концентрацию CBLB502 и 33MX в образцах плазмы измеряли в соответствии со стандартным протоколом на основе ELISA с использованием калибровочных кривых CBLB502 и 33MX.

[00282] Результаты измерений ФК показаны на **фиг.15**.**На фиг.15**, области A и B, показаны количественный анализ CBLB502 и 33MX в образцах плазмы мышей. (НПКО – ниже предела количественного измерения). Таким образом, CBLB502-33MX имеет очень схожие ФК свойства со свойстами родительского CBLB502, *т.е.* выводится из кровотока приблизительно с той же скоростью. Соответственно, ФК признаки CBLB502 не нейтрализуются мутациями, которые были сконструированы для деиммунизации конструкции (*например,* в контексте CBLB502-33MX).

[00283] Те же самые 320 образцов плазым использовали для получения цитокинового профиля для анализа ФД свойств 33MX по сравнению с CBLB502. Данные (**Фиг.16**) показывают, что CBLB502-33MX имеет очень схожий ФД профиль с родительским белком CBLB502. Соответственно, ФК признаки CBLB502 также не нейтрализуются мутациями, которые были сконструированы для деиммунизации конструкции (*например,* в контексте CBLB502-33MX).

[00284] Активацию сигнализации in vivo у родительского белка CBLB502 сравнивали с промежуточным вариантом CBLB502-S33 (минимизированным до деиммунизации) и CBLB502-33MX, конечным продуктом стадии I деиммунизации. Использовали анализ репортерного люциферазного гена под контролем NF-kB у мышей и вводили мышам один из следующих белков:CBLB502 (в дозах 0,1 мкг, 0,3 мкг, 1 мкг и 3 мкг); CBLB502-S33 (в дозах 0,1 мкг, 0,3 мкг, 1 мкг и 3 мкг); и CBLB502-33MX (в дозах 0,1 мкг, 0,3 мкг, 1 мкг и 3 мкг). Спустя 3 часа после лечения мышей умерщвляли и собирали и замораживали при -80°C следующие органы:печень, мочевой пузырь, тонкий и толстый кишечник, сердце,

селезенка, легкие, мозг и почка. Люциферазную активность в лизатах органов измеряли с использованием раствора для люциферазного анализа Bright-Glo Luciferase Assay (Promega) и выражали в виде специфической люциферазной активности (относительные световые единицы (OCE)/ мг белка +/- стандартное квадратичное отклонение (СКО)).

[00285] Результаты эксперимента, показанные на **фиг.17,** демонстрируют, что способность к активации NF-κB деиммунизированного кандидата 33MX схожа с S33 и CBLB502 и в некоторых органах (например, толстом кишечнике и легких) даже превышает активность этих белков в некоторых органах.

[00286] Таким образом, среди других данный Пример показывает, что деиммунизированный вариант CBLB502-33MX полностью сохранил или превысил по некоторым параметрам биологическую активность и фармакологические характеристики исходного белка CBLB502.

Пример 4:Эффективность in vivo 33MX на мышиной модели локального облучения головы и шеи.

[00287] Воздействие 33MX *in vivo* в условиях облучения оценивали при разнообразных дозах в сравнении с CBLB502. Лекарственное средство вводили спустя 1 час после каждого облучения, предотвращая повреждение и ускоряя восстановление тканей после фракционированного облучения головы и шеи.

[00288] Оценивали шесть групп по 8 мышей, и группы перечислены в том порядке, в котором представлены данные на **фиг.18** (в сериях по 8 типов тканей, колонки обозначены слева направо для каждого типа ткани): Группа 1 (плацебо):6 Гр x 5 раз с интервалом в 24 ч (общая доза 30 Гр), вводили ФБР-Твин спустя 1 ч после каждого ИИ, группа 6 (33MX, 0,03 мкг):6 Гр x 5 раз с интервалом в 24 ч (общая доза 30 Гр), вводили 0,03 мкг 33MX спустя 1 ч после каждого ИИ, группа 5 (33MX, 0,1 мкг):6 Гр x 5 раз с интервалом в 24 ч (общая доза 30 Гр), вводили 0,1 мкг 33MX спустя 1 ч после каждого ИИ, группа 4 (33MX, 0,3 мкг):6 Гр x 5 раз с интервалом в 24 ч (общая доза 30 Гр), вводили 0,3 мкг 33MX спустя 1 ч после каждого ИИ, группа 3 (33MX, 1 мкг):6 Гр x 5 раз с интервалом в 24 ч (общая доза 30 Гр), вводили 1 мкг 33MX спустя 1 ч после каждого ИИ, и группа 2 (CBLB502, 0,1 мкг): 6 Гр x 5 раз с интервалом в 24 ч (общая доза 30 Гр), вводили 0,1 мкг CBLB502 спустя 1 ч после каждого ИИ (было установлено в отдельном исследовании, что эта доза является особенно эффективной).

[00289] Всех мышей подвергали гистопатологическому анализу эпителия, языка, верхней части эзофагуса, слюнных желез и кожи мыши на 10 день после первого ИИ (0 день).

[00290] Результаты исследования представлены на **фиг.18**.Шкалы оценки повреждения основаны на гистологической оценки тканевых срезов.Шкала оценки повреждения:0 для отсутствия повреждения и 4 для самого тяжелого повреждения.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00291] Поскольку настоящее изобретение было описано в связи с конкретными вариантами его реализации, следует понимать, что возможны его дополнительные модификации, и предполагается, что данная заявка покрывает любые вариации, применения или адаптации настоящего изобретения, следующие в целом принципам настоящего изобретения и включающим подобные отклонения от настоящего описания, как те, что находятся в пределах известной или общепринятой практики в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение, и как те, что можно применить к существенным признакам, указанным выше, и как следует из объема прилагаемой формулы изобретения.

[00292] Специалистам в данной области техники очевидны, или они способны установить посредством проведения рутинных экспериментов многочисленные эквиваленты конкретных вариантов реализации,описанных в данной заявке.Подразумевается, что подобные эквиваленты охватываются объемом нижеследующей формулы изобретения.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[00293] Все патенты и публикации, на которые в данной заявке приведены ссылки, настоящим полностью включены посредством ссылки.

[00294] Публикации, обсуждаемые в настоящей заявке, приведены исключительно для их описания до даты подачи настоящей заявки.Никакую информацию в настоящей заявке не следует толковать как признание того, что настоящее изобретение не имеет права датировать подобную публикацию более ранним числом в силу действия предыдущего изобретения.

[00295] Все используемые в настоящей заявке заголовки служат только для упорядочения структуры заявки и никоим образом не подразумевают ограничения настоящего описания.Содержание любого отдельного раздела может быть одинаково применимо ко всем разделам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yoon SI, Kurnasov O, Natarajan V, Hong M, Gudkov AV, Osterman AL, Wilson IA.,2012.Structural Basis of TLR5-Flagellin Recognition and Signaling.Science 335:859-864 (PMID:22344444)
2. Smith KD, Andersen-Nissen E, Hayashi F, Strobe K, Bergman MA, Barrett SL, Cookson BT, Aderem A.2003.Toll-like receptor 5 recognizes a conserved site on flagellin required for protofilament formation and bacterial motility.Nat Immunol.4:1247-53 (PMID:14625549)
3. Mizel, S.B.,A.P.West, R.R.Hantgan.2003.Identification of a sequence in human Toll-like receptor 5 required for the binding of Gram-negative flagellin.J.Biol.Chem.278:23624-23629 (PMID:12711596)
4. Murthy, K.G.,Deb, A.,Goonesekera, S.,Szabo, C.& Salzman, A.L.(2004) J.Biol.Chem.279:5667-5675 (PMID:14634022)
5. Andersen-Nissen E.,Smith K.D.,Strobe K.L.,Barrett S.L.,Cookson B.T.,Logan S.M.,Aderem A.(2005) Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.102:9247-9252 (PMID:15956202)
6. Andersen-Nissen E, Smith KD, Bonneau R, Strong RK, Aderem A.2007.A conserved surface on Toll-like receptor 5 recognizes bacterial flagellin.J Exp Med.204:393-403 (PMID:17283206)
7. Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant TC, Strom E, Gleiberman AS, Gupta D, Kurnasov OV, Fort FL, Osterman AL, Didonato JA, Feinstein E, Gudkov AV.,2008.An agonist of Toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models.Science 320:226-230 (PMID:18403709).
8. Huleatt JW, Nakaar V, Desai P, Huang Y, Hewitt D, Jacobs A, Tang J, McDonald W, Song L, Evans RK et al.2008.Potent immunogenicity and efficacy of a universal influenza vaccine candidate comprising a recombinant fusion protein linking influenza M2e to the TRL5 ligand flagellin.Vaccine.26:201-214.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Cleveland BioLabs, Inc.
МЕТТ, Вадим

<120> ФЛАГЕЛЛИНОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

<130> CLE-016PC

<150> Заявка на патент США № 62/031116
<151> 2014-07-30

<150> Заявка на патент США № 62/110744
<151> 2015-02-02

<150> Заявка на патент США № 62/117366
<151> 2015-02-17

<160> 242

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1
<211> 505
<212> Белок
<213> Salmonella dublin

<400> 1

```
Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn
1               5                  10                  15


Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg Leu
            20                  25                  30


Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
        35                  40                  45


Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
    50                  55                  60


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


Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
                85                  90                  95


Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
            100                 105                 110


Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
        115                 120                 125


Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
    130                 135                 140
```

```
Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
145                 150                 155                 160

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
                165                 170                 175

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

Val Thr Gly Tyr Asp Thr Tyr Ala Ala Gly Ala Asp Lys Tyr Arg Val
        195                 200                 205

Asp Ile Asn Ser Gly Ala Val Val Thr Asp Ala Ala Ala Pro Asp Lys
    210                 215                 220

Val Tyr Val Asn Ala Ala Asn Gly Gln Leu Thr Thr Asp Asp Ala Glu
225                 230                 235                 240

Asn Asn Thr Ala Val Asp Leu Phe Lys Thr Thr Lys Ser Thr Ala Gly
                245                 250                 255

Thr Ala Glu Ala Lys Ala Ile Ala Gly Ala Ile Lys Gly Gly Lys Glu
            260                 265                 270

Gly Asp Thr Phe Asp Tyr Lys Gly Val Thr Phe Thr Ile Asp Thr Lys
        275                 280                 285

Thr Gly Asp Asp Gly Asn Gly Lys Val Ser Thr Thr Ile Asn Gly Glu
    290                 295                 300

Lys Val Thr Leu Thr Val Ala Asp Ile Ala Thr Gly Ala Ala Asp Val
305                 310                 315                 320

Asn Ala Ala Thr Leu Gln Ser Ser Lys Asn Val Tyr Thr Ser Val Val
                325                 330                 335

Asn Gly Gln Phe Thr Phe Asp Asp Lys Thr Lys Asn Glu Ser Ala Lys
            340                 345                 350

Leu Ser Asp Leu Glu Ala Asn Asn Ala Val Lys Gly Glu Ser Lys Ile
        355                 360                 365

Thr Val Asn Gly Ala Glu Tyr Thr Ala Asn Ala Thr Gly Asp Lys Ile
    370                 375                 380

Thr Leu Ala Gly Lys Thr Met Phe Ile Asp Lys Thr Ala Ser Gly Val
385                 390                 395                 400
```

```
Ser Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala
                405                 410                 415

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
            420                 425                 430

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr
        435                 440                 445

Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile
    450                 455                 460

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln
465                 470                 475                 480

Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val
                485                 490                 495

Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
            500                 505
```

<210> 2
<211> 329
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 2

```
Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1               5                   10                  15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp
            20                  25                  30

Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln
        35                  40                  45

Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly
65                  70                  75                  80

Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln
                85                  90                  95

Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu
```

```
            100                 105                 110

Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu
        115                 120                 125

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

Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser
145                 150                 155                 160

Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln
                165                 170                 175

Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp
            180                 185                 190

Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val
        195                 200                 205

Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met
    210                 215                 220

Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
                245                 250                 255

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr
            260                 265                 270

Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile
        275                 280                 285

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln
    290                 295                 300

Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val
305                 310                 315                 320

Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
                325
```

<210> 3
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 3
taatacgact cactataggg g 21

<210> 4
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 4
attgcgcaga ccactgaagg 20

<210> 5
<211> 6
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 5

Leu Val Pro Arg Gly Ser
1 5

<210> 6
<211> 5
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 6

Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 7
<211> 13
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 7

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala
1 5 10

<210> 8
<211> 6
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 8

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala
1 5

<210> 9
<211> 14
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 9

Ala Ala Ser Ala Gly Ala Gly Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 10
<211> 14
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 10

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
1 5 10

<210> 11
<211> 22
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 11

Gly Gly Gly Arg Thr Ser Ser Ser Ala Ala Ser Ala Gly Ala Gly Gln
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20

<210> 12
<211> 4
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 12

Gly Pro Ser Gly
1

<210> 13
<211> 12
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 13

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe
1 5 10

<210> 14
<211> 4
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 14

Gly Ser Pro Gly
1

<210> 15
<211> 18
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 15

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

Leu Asp

<210> 16
<211> 16
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 16

Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly

1 5 10 15

<210> 17
<211> 300
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 17

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp
35 40 45

Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly
50 55 60

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

Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val
85 90 95

Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp
100 105 110

Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp
115 120 125

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
130 135 140

Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile
145 150 155 160

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
165 170 175

Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu
180 185 190

Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
195 200 205

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val
210 215 220

Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser
225 230 235 240

Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg
245 250 255

Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser
260 265 270

Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala
275 280 285

Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
290 295 300

<210> 18
<211> 48
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 18
gcagattctg cagcaggctg gttgataatc tggcgcaggc taaccagg 48

<210> 19
<211> 60
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 19
tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt 60

<210> 20
<211> 48
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 20
cctggttagc ctgcgccaga ttatcaacca gcctgctgca gaatctgc 48

<210> 21
<211> 936
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 21
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgtc tggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc 240

caggcgattg ctaaccgctt cacttctaat atcaaaggtc tgactcaggc ttcccgtaac 300

gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaaggtg cgctgaatga aatcaacaac 360

aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc 420

gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct 480

aatcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctgtctcagg acaaccagat gaaaatccag 540

gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc 600

cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt 660

ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct 720

aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 780

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat 840

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctaatatg 900

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt tgataa 936

<210> 22
<211> 281
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 22

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp
35 40 45

Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly
50 55 60

```
Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln
65                  70                  75                  80

Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val
                85                  90                  95

Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp
            100                 105                 110

Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp
        115                 120                 125

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
    130                 135                 140

Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
                165                 170                 175

Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
        195                 200                 205

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val
    210                 215                 220

Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser
225                 230                 235                 240

Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg
                245                 250                 255

Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser
            260                 265                 270

Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly
        275                 280
```

<210> 23
<211> 329
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 23

```
Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn
1               5                  10                  15

Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg Leu
            20                  25                  30

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
        35                  40                  45

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
    50                  55                  60

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

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
                85                  90                  95

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
            100                 105                 110

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
        115                 120                 125

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
    130                 135                 140

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
145                 150                 155                 160

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
                165                 170                 175

Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
            180                 185                 190

Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn
        195                 200                 205

Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg
    210                 215                 220

Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
225                 230                 235                 240

Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu
```

245 250 255

Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile
260 265 270

Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro
275 280 285

Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His
290 295 300

His His Gly Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp
305 310 315 320

Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp Pro
325

<210> 24
<211> 1005
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 24
atggcacaag tcattaatac aaacagcctg tcgctgttga cccagaataa cctgaacaaa 60

tctcagtcct cactgagttc cgctattgag cgtctgtcct ctggtctgcg tatcaacagc 120

gcgaaagacg atgcggcagg ccaggcgatt gctaaccgct tcacttctaa tatcaaaggt 180

ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt 240

gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 300

aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg 360

gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctgtctcag 420

gacaaccaga tgaaaatcca ggttggtgct aacgatggtg aaaccattac catcgatctg 480

caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaatt 540

tccggtggtg gtggtggaat tctagactcc atgggtacat taatcaatga agacgctgcc 600

gcagccaaga aaagtaccgc taacccactg gcttcaattg attctgcatt gtcaaaagtg 660

gacgcagttc gttcttctct gggggcaatt caaaaccgtt ttgattcagc cattaccaac 720

cttggcaata cggtaaccaa tctgaactcc gcgcgtagcc gtatcgaaga tgctgactat 780

gcaacggaag tttctaatat gtctaaagcg cagattctgc agcaggctgg tacttccgtt 840

ctggcgcagg ctaaccaggt tccgcaaaac gtcctctctt tactggttcc gcggggttct 900

catcatcatc atcatcatgg tatggctagc atgactggtg gacagcaaat gggtcgggat 960

ctgtacgacg atgacgataa ggatccgtaa gtcgacaagc ttgcg 1005

<210> 25
<211> 31
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 25
cgaaagacca tatggcaggc caggcgattg c 31

<210> 26
<211> 33
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 26
cgcaagcttg tcgacttacg gatccttatc gtc 33

<210> 27
<211> 952
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 27
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt 60

tgtttaactt taagaaggag atatacatat ggcaggccag gcgattgcta accgcttcac 120

ttctaatatc aaaggtctga ctcaggcttc ccgtaacgct aacgacggca tttctattgc 180

gcagaccact gaaggtgcgc tgaatgaaat caacaacaac ctgcagcgtg tgcgtgagtt 240

gtctgttcag gccactaacg ggactaactc tgattccgat ctgaaatcta tccaggatga 300

aattcagcaa cgtctggaag aaatcgatcg cgtttctaat cagactcaat ttaacggtgt 360

taaagtcctg tctcaggaca accagatgaa aatccaggtt ggtgctaacg atggtgaaac 420

cattaccatc gatctgcaaa aaattgatgt gaaaagcctt ggccttgatg ggttcaatgt 480

taattccccg ggaatttccg gtggtggtgg tggaattcta gactccatgg gtacattaat 540

caatgaagac gctgccgcag ccaagaaaag taccgctaac ccactggctt caattgattc 600

tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg gcaattcaaa accgctttga 660

ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg aactccgcgc gtagccgtat 720

cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct aaagcgcaga ttctgcagca 780

ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg caaaacgtcc tctctttact 840

ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggtatg gctagcatga ctggtggaca 900

gcaaatgggt cgggatctgt acgacgatga cgataaggat ccgtaagtcg ac 952

<210> 28
<211> 285
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 28

Met Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly
1 5 10 15

Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln
20 25 30

Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val
35 40 45

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

Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp
65 70 75 80

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
85 90 95

Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile
100 105 110

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
115 120 125

Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu
130 135 140

Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
145 150 155 160

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val
165 170 175

Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser
180 185 190

Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg

195 200 205

Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser
210 215 220

Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala
225 230 235 240

Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser
245 250 255

His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln
260 265 270

Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp Pro
275 280 285

<210> 29
<211> 765
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 29
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

ggaccatcag gtcaggatga aattcagcaa cgtctggaag aaatcgatcg cgtttctaat 300

cagactcaat ttaacggtgt taaagtcctg tctcaggaca accagatgaa aatccaggtt 360

ggtgctaacg atggtgaaac cattaccatc gatctgcaaa aaattgatgt gaaaagcctt 420

ggccttgatg ggttcaatgt taattccccg ggaagtaccg ctaacccact ggcttcaatt 480

gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgc 540

tttgattcag ccattaccaa ccttggcaat acggtaacca atctgaactc cgcgcgtagc 600

cgtatcgaag atgctgacta tgcaacggaa gtttctaata tgtctaaagc gcagattctg 660

cagcaggctg gtacttccgt tctggcgcag gctaaccagg ttccgcaaaa cgtcctctct 720

ttactggttc cgcggggttc tcatcatcat catcatcatg gttaa 765

<210> 30
<211> 254
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 30

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
            20                  25                  30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

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

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
            100                 105                 110

Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile
        115                 120                 125

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
    130                 135                 140

Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile
145                 150                 155                 160

Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala
                165                 170                 175

Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val
            180                 185                 190

Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala
        195                 200                 205

Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly
    210                 215                 220

Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser
225                 230                 235                 240
```

Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 31
<211> 32
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 31
gatatacata tgagcgggtt acggatcaac ag 32

<210> 32
<211> 29
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 32
agatctcccg gggaattaac attgaaccc 29

<210> 33
<211> 816
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 33
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tggaccatca 300

ggtgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac 360

ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt 420

gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc 480

aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac ccactggctt caattgattc tgcattgtca 540

aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt 600

accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct 660

gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact 720

tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg 780

ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa gtcgac 816

<210> 34
<211> 240
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 34

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Gly Pro Ser Gly Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu
65 70 75 80

Ile Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu
85 90 95

Ser Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu
100 105 110

Thr Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu
115 120 125

Asp Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala
130 135 140

Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu
145 150 155 160

Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn
165 170 175

Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp
180 185 190

Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln
195 200 205

Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val
210 215 220

Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His His His Gly
225 230 235 240

<210> 35
<211> 275
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 35

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
145 150 155 160

Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn
165 170 175

Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
195 200 205

Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu
210 215 220

Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile
225 230 235 240

Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro
245 250 255

Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His
260 265 270

His His Gly
275

<210> 36
<211> 828
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 36
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aatttccggt ggtggtggtg gaattctaga ctccatgggt 480

acattaatca atgaagacgc tgccgcagcc aagaaaagta ccgctaaccc actggcttca 540

attgattctg cattgtcaaa agtggacgca gttcgttctt ctctgggggc aattcaaaac 600

cgctttgatt cagccattac caaccttggc aatacggtaa ccaatctgaa ctccgcgcgt 660

agccgtatcg aagatgctga ctatgcaacg gaagtttcta atatgtctaa agcgcagatt 720

ctgcagcagg ctggtacttc cgttctggcg caggctaacc aggttccgca aaacgtcctc 780

tctttactgg ttccgcgggg ttctcatcat catcatcatc atggttaa 828

<210> 37
<211> 41
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 37
tctagacccg ggaagtaccg ctaacccact ggcttcaatt g 41

<210> 38
<211> 40
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 38
ccagtcatgt cgacttaacc atgatgatga tgatgatgag 40

<210> 39
<211> 55
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 39
ctcatcatca tcatcatcat ggttaagtcg acaagcttgc ggccgcagag ctcgc 55

<210> 40
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 40
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 41
<211> 753
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 41
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctaatatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt ccgcaaaacg tcctctcttt actggttccg 720

cggggttctc atcatcatca tcatcatggt taa 753

<210> 42
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 42

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala

```
            20                  25                  30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
    210                 215                 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 43
<211> 1005
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 43
atggcacaag tcattaatac aaacagcctg tcgctgttga cccagaataa cctgaacaaa 60

tctcagtcct cactgagttc cgctattgag cgtctgtcct ctggtctgcg tatcaacggc 120

gcgaaagacg atgcggcagg ccaggcgatt gctaaccgct tcacttctaa tatcaaaggt 180

ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt 240

gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 300

aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg 360

gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctgtctcag 420

gacaaccaga tgaaaatcca ggttggtgct aacgatggtg aaaccattac catcgatctg 480

caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaatt 540

tccggtggtg gtggtggaat tctagactcc atgggtacat taatcaatga agacgctgcc 600

gcagccaaga aaagtaccgc taacccactg gcttcaattg attctgcatt gtcaaaagtg 660

gacgcagttc gttcttctct gggggcaatt caaaaccgct ttgattcagc cattaccaac 720

cttggcaata cggtaaccaa tctgaactcc gcgcgtagcc gtatcgaaga tgctgactat 780

gcaacggaag tttctaatat gtctaaagcg cagattctgc agcaggctgg tacttccgtt 840

ctggcgcagg ctaaccaggt tccgcaaaac gtcctctctt tactggttcc gcggggttct 900

catcatcatc atcatcatgg tatggctagc atgactggtg gacagcaaat gggtcgggat 960

ctgtacgacg atgacgataa ggatccgtaa gtcgacaagc ttgcg 1005

<210> 44
<211> 329
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 44

Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn
1 5 10 15

Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg Leu
20 25 30

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Gly Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
35 40 45

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
50 55 60

```
Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
65                  70                  75                  80

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
                85                  90                  95

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
            100                 105                 110

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
        115                 120                 125

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
    130                 135                 140

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
145                 150                 155                 160

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
                165                 170                 175

Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
            180                 185                 190

Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn
        195                 200                 205

Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg
    210                 215                 220

Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
225                 230                 235                 240

Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu
                245                 250                 255

Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile
            260                 265                 270

Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro
        275                 280                 285

Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His
    290                 295                 300

His His Gly Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp
305                 310                 315                 320
```

Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp Pro
325

<210> 45
<211> 36
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 45
ctctggtcat atgatcaaca gcgcgaaaga cgatgc 36

<210> 46
<211> 46
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 46
tctagagtcg actattaagc cataccatga tgatgatgat gatgag 46

<210> 47
<211> 918
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 47
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt 60

tgtttaactt taagaaggag atatacatat gatcaacagc gcgaaagacg atgcggcagg 120

ccaggcgatt gctaaccgct tcacttctaa tatcaaaggt ctgactcagg cttcccgtaa 180

cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt gcgctgaatg aaatcaacaa 240

caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact aacgggacta actctgattc 300

cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg gaagaaatcg atcgcgtttc 360

taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctgtctcag gacaaccaga tgaaaatcca 420

ggttggtgct aacgatggtg aaaccattac catcgatctg caaaaaattg atgtgaaaag 480

ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaatt tccggtggtg gtggtggaat 540

tctagactcc atgggtacat taatcaatga agacgctgcc gcagccaaga aaagtaccgc 600

taacccactg gcttcaattg attctgcatt gtcaaaagtg gacgcagttc gttcttctct 660

gggggcaatt caaaaccgct ttgattcagc cattaccaac cttggcaata cggtaaccaa 720

tctgaactcc gcgcgtagcc gtatcgaaga tgctgactat gcaacggaag tttctaatat 780

gtctaaagcg cagattctgc agcaggctgg tacttccgtt ctggcgcagg ctaaccaggt 840

tccgcaaaac gtcctctctt tactggttcc gcggggttct catcatcatc atcatcatgg 900

tatggcttaa tagtcgac 918

<210> 48
<211> 273
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 48

Met Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn
1 5 10 15

Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala
20 25 30

Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu
35 40 45

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

Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile
65 70 75 80

Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe
85 90 95

Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val
100 105 110

Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp
115 120 125

Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn
145 150 155 160

Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser
165 170 175

Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr
195 200 205

Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr
210 215 220

Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala
225 230 235 240

Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu
245 250 255

Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met
260 265 270

Ala

<210> 49
<211> 333
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 49

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser
50 55 60

Ala Ile Glu Arg Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp
65 70 75 80

Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys
85 90 95

Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala
100 105 110

Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg

```
        115                 120                 125

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

Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile
145                 150                 155                 160

Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser
                165                 170                 175

Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr
            180                 185                 190

Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp
        195                 200                 205

Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile
    210                 215                 220

Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys
225                 230                 235                 240

Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
                245                 250                 255

Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp
            260                 265                 270

Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala
        275                 280                 285

Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met
    290                 295                 300

Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln
305                 310                 315                 320

Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
                325                 330
```

<210> 50
<211> 1002
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 50

atgcggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60

atgggtcggg atctgtacga cctggttccg cgcggtagcg cgaaggatcc gatggcacaa 120

gtcattaata caaacagcct gtcgctgttg acccagaata acctgaacaa atctcagtcc 180

tcactgagtt ccgctattga gcgtctgtcc tctggtctgc gtatcaacag cgcgaaagac 240

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 300

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 360

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 420

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 480

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 540

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 600

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaat ttccggtggt 660

ggtggtggaa ttctagactc catgggtaca ttaatcaatg aagacgctgc cgcagccaag 720

aaaagtaccg ctaacccact ggcttcaatt gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt 780

cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgt tttgattcag ccattaccaa ccttggcaat 840

acggtaacca atctgaactc cgcgcgtagc cgtatcgaag atgctgacta tgcaacggaa 900

gtttctaata tgtctaaagc gcagattctg cagcaggctg gtacttccgt tctggcgcag 960

gctaaccagg ttccgcaaaa cgtcctctct ttactgcgtt aa 1002

<210> 51
<211> 42
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 51
ggcaattcaa aaccgttttg attaagccat taccaacctt gg 42

<210> 52
<211> 42
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 52
ccaaggttgg taatggctta atcaaaacgg ttttgaattg cc 42

<210> 53
<211> 906
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 53
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgat ggcacaagtc attaatacaa acagcctgtc gctgttgacc 240

cagaataacc tgaacaaatc tcagtcctca ctgagttccg ctattgagcg tctgtcctct 300

ggtctgcgta tcaacagcgc gaaagacgat gcggcaggcc aggcgattgc taaccgcttc 360

acttctaata tcaaaggtct gactcaggct tcccgtaacg ctaacgacgg catttctatt 420

gcgcagacca ctgaaggtgc gctgaatgaa atcaacaaca acctgcagcg tgtgcgtgag 480

ttgtctgttc aggccactaa cgggactaac tctgattccg atctgaaatc tatccaggat 540

gaaattcagc aacgtctgga agaaatcgat cgcgtttcta atcagactca atttaacggt 600

gttaaagtcc tgtctcagga caaccagatg aaaatccagg ttggtgctaa cgatggtgaa 660

accattacca tcgatctgca aaaaattgat gtgaaaagcc ttggccttga tgggttcaat 720

gttaattccc cgggaatttc cggtggtggt ggtggaattc tagactccat gggtacatta 780

atcaatgaag acgctgccgc agccaagaaa agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 840

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgtttt 900

gattaa 906

<210> 54
<211> 272
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 54

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser
50 55 60

Ala Ile Glu Arg Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp

65 70 75 80

Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys
85 90 95

Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala
100 105 110

Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg
115 120 125

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

Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile
145 150 155 160

Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser
165 170 175

Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr
180 185 190

Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp
195 200 205

Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile
210 215 220

Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys
225 230 235 240

Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
245 250 255

Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp
260 265 270

<210> 55
<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 55
caatctgaac tccgcgcgtt gacgtatcta agatgctgac tatgc 45

<210> 56

<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 56
gcatagtcag catcttagat acgtcaacgc gcggagttca gattg 45

<210> 57
<211> 966
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 57
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgat ggcacaagtc attaatacaa acagcctgtc gctgttgacc 240

cagaataacc tgaacaaatc tcagtcctca ctgagttccg ctattgagcg tctgtcctct 300

ggtctgcgta tcaacagcgc gaaagacgat gcggcaggcc aggcgattgc taaccgcttc 360

acttctaata tcaaaggtct gactcaggct tcccgtaacg ctaacgacgg catttctatt 420

gcgcagacca ctgaaggtgc gctgaatgaa atcaacaaca acctgcagcg tgtgcgtgag 480

ttgtctgttc aggccactaa cgggactaac tctgattccg atctgaaatc tatccaggat 540

gaaattcagc aacgtctgga agaaatcgat cgcgtttcta atcagactca atttaacggt 600

gttaaagtcc tgtctcagga caaccagatg aaaatccagg ttggtgctaa cgatggtgaa 660

accattacca tcgatctgca aaaaattgat gtgaaaagcc ttggccttga tgggttcaat 720

gttaattccc cgggaatttc cggtggtggt ggtggaattc tagactccat gggtacatta 780

atcaatgaag acgctgccgc agccaagaaa agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 840

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgtttt 900

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgttgacgt 960

atctaa 966

<210> 58
<211> 289
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 58

```
Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1               5                  10                  15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
            20                  25                  30

Ser Ala Lys Asp Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser
        35                  40                  45

Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser
    50                  55                  60

Ala Ile Glu Arg Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys
                85                  90                  95

Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala
            100                 105                 110

Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg
        115                 120                 125

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

Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile
145                 150                 155                 160

Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser
                165                 170                 175

Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr
            180                 185                 190

Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp
        195                 200                 205

Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile
    210                 215                 220

Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys
225                 230                 235                 240

Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
                245                 250                 255
```

Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp
260 265 270

Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala
275 280 285

Arg

<210> 59
<211> 48
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 59
cgtagccgta tcgaagatgc ttaataggca acggaagttt ctaatatg 48

<210> 60
<211> 48
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 60
catattagaa acttccgttg cctattaagc atcttcgata cggctacg 48

<210> 61
<211> 978
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 61
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgat ggcacaagtc attaatacaa acagcctgtc gctgttgacc 240

cagaataacc tgaacaaatc tcagtcctca ctgagttccg ctattgagcg tctgtcctct 300

ggtctgcgta tcaacagcgc gaaagacgat gcggcaggcc aggcgattgc taaccgcttc 360

acttctaata tcaaaggtct gactcaggct tcccgtaacg ctaacgacgg catttctatt 420

gcgcagacca ctgaaggtgc gctgaatgaa atcaacaaca acctgcagcg tgtgcgtgag 480

ttgtctgttc aggccactaa cgggactaac tctgattccg atctgaaatc tatccaggat 540

gaaattcagc aacgtctgga agaaatcgat cgcgtttcta atcagactca atttaacggt 600

gttaaagtcc tgtctcagga caaccagatg aaaatccagg ttggtgctaa cgatggtgaa 660

accattacca tcgatctgca aaaaattgat gtgaaaagcc ttggccttga tgggttcaat 720

gttaattccc cgggaatttc cggtggtggt ggtggaattc tagactccat gggtacatta 780

atcaatgaag acgctgccgc agccaagaaa agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 840

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgtttt 900

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgtagccgt 960

atcgaagatg cttaatag 978

<210> 62
<211> 295
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 62

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser
50 55 60

Ala Ile Glu Arg Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp
65 70 75 80

Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys
85 90 95

Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala
100 105 110

Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg
115 120 125

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

Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile

```
145                 150                 155                 160

Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser
                165                 170                 175

Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr
            180                 185                 190

Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp
        195                 200                 205

Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile
    210                 215                 220

Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys
225                 230                 235                 240

Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
                245                 250                 255

Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp
            260                 265                 270

Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala
        275                 280                 285

Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala
    290                 295
```

<210> 63
<211> 990
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 63
atgcggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60

atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaataca 120

aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgaacaaat ctcagtcctc actgagttcc 180

gctattgagc gtctgtcctc tggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc 240

caggcgattg ctaaccgctt cacttctaat atcaaaggtc tgactcaggc ttcccgtaac 300

gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaaggtg cgctgaatga aatcaacaac 360

aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc 420

gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct 480

aatcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctgtctcagg acaaccagat gaaaatccag 540

gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc 600

cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt 660

ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct 720

aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 780

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat 840

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctaatatg 900

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt 960

ccgcaaaacg tcctctcttt actgcgttaa 990

<210> 64
<211> 33
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 64
cgataaggat catatggcac aagtcattaa tac 33

<210> 65
<211> 78
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 65
agatctgtcg acttaaccat gatgatgatg atgatgagaa ccccgcggaa ccagtgcata 60

gtcagcatct tcgatacg 78

<210> 66
<211> 918
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 66
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg gcacaagtca ttaatacaaa cagcctgtcg 120

ctgttgaccc agaataacct gaacaaatct cagtcctcac tgagttccgc tattgagcgt 180

ctgtcctctg gtctgcgtat caacagcgcg aaagacgatg cggcaggcca ggcgattgct 240

aaccgcttca cttctaatat caaaggtctg actcaggctt cccgtaacgc taacgacggc 300

atttctattg cgcagaccac tgaaggtgcg ctgaatgaaa tcaacaacaa cctgcagcgt 360

gtgcgtgagt tgtctgttca ggccactaac gggactaact ctgattccga tctgaaatct 420

atccaggatg aaattcagca acgtctggaa gaaatcgatc gcgtttctaa tcagactcaa 480

tttaacggtg ttaaagtcct gtctcaggac aaccagatga aaatccaggt tggtgctaac 540

gatggtgaaa ccattaccat cgatctgcaa aaaattgatg tgaaaagcct tggccttgat 600

gggttcaatg ttaattcccc gggaatttcc ggtggtggtg gtggaattct agactccatg 660

ggtacattaa tcaatgaaga cgctgccgca gccaagaaaa gtaccgctaa cccactggct 720

tcaattgatt ctgcattgtc aaaagtggac gcagttcgtt cttctctggg ggcaattcaa 780

aaccgttttg attcagccat taccaacctt ggcaatacgg taaccaatct gaactccgcg 840

cgtagccgta tcgaagatgc tgactatgca ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat 900

catcatggtt aagtcgac 918

<210> 67
<211> 274
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 67

Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn
1 5 10 15

Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg Leu
20 25 30

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
35 40 45

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
50 55 60

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

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
85 90 95

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
100 105 110

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
115 120 125

```
Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
    130                 135                 140

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
145                 150                 155                 160

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
                165                 170                 175

Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
            180                 185                 190

Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn
        195                 200                 205

Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg
    210                 215                 220

Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
225                 230                 235                 240

Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu
                245                 250                 255

Asp Ala Asp Tyr Ala Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His His
            260                 265                 270

His Gly
```

<210> 68
<211> 40
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 68
agatctccgc ggaaccagac cagcctgctg cagaatctgc 40

<210> 69
<211> 795
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 69
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtctg gttccgcggg gttctcatca tcatcatcat 780

catggttaag tcgac 795

<210> 70
<211> 702
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 70
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctaatatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat catcatggtt aa 702

<210> 71
<211> 233
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 71

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15


Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
            20                  25                  30


Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45


Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60


Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80


Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95


Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110


Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125


Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140


Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160


Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175


Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190


Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205


Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Leu Val Pro Arg
    210                 215                 220


Gly Ser His His His His His His Gly
```

225 230

<210> 72
<211> 120
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 72
aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 60

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccgccc ttggcaatac ggtaaccaat 120

<210> 73
<211> 40
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 73

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr
20 25 30

Ala Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn
35 40

<210> 74
<211> 46
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 74
gttcgttctt ctctgggggc aattgattca gccattaccg cccttg 46

<210> 75
<211> 46
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 75
caagggcggt aatggctgaa tcaattgccc ccagagaaga acgaac 46

<210> 76

<211> 783
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 76
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattgatt cagccattac cgcccttggc aatacggtaa ccaatctgaa ctccgcgcgt 660

agccgtatcg aagatgctga ctatgcaacg gaagtttcta atatgtctaa agcgcagatt 720

ctgcagcagg ctggtctggt tccgcggggt tctcatcatc atcatcatca tggttaagtc 780

gac 783

<210> 77
<211> 229
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 77

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile

65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Asp Ser Ala
165 170 175

Ile Thr Ala Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser
180 185 190

Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys
195 200 205

Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser His His
210 215 220

His His His His Gly
225

<210> 78
<211> 654
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 78
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg cactggttcc gcggggttct catcatcatc atcatcatgg ttaa 654

<210> 79
<211> 217
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 79

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

```
Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190


Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Leu Val Pro Arg
        195                 200                 205


Gly Ser His His His His His His Gly
    210                 215
```

<210> 80
<211> 714
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 80

```
atgagtaaag gagaagaact tttcactgga gttgtcccaa ttcttgttga attagatggt       60

gatgttaatg ggcacaaatt ttctgtcagt ggagagggtg aaggtgatgc aacatacgga      120

aaacttaccc ttaaatttat ttgcactact ggaaaactac ctgttccatg gccaacactt      180

gtcactactc tgacgtatgg tgttcaatgc ttttcccgtt atccggatca tatgaaacgg      240

catgactttt tcaagagtgc catgcccgaa ggttatgtac aggaacgcac tatatctttc      300

aaagatgacg ggaactacaa gacgcgtgct gaagtcaagt ttgaaggtga tacccttgtt      360

aatcgtatcg agttaaaagg tattgatttt aaagaagatg gaaacattct cggacacaaa      420

ctcgagtaca actataactc acacaatgta tacatcacgg cagacaaaca aaagaatgga      480

atcaaagcta acttcaaaat tcgccacaac attgaagatg gatccgttca actagcagac      540

cattatcaac aaaatactcc aattggcgat ggccctgtcc ttttaccaga caaccattac      600

ctgtcgacac aatctgccct tttgaaagat cccaacgaaa agcgtgacca catggtcctt      660

cttgagtttg taactgctgc tgggattaca catggcatgg atgaactata caaa            714
```

<210> 81
<211> 238
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 81

```
Met Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val
1               5                   10                  15


Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu
            20                  25                  30
```

Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys
35 40 45

Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu
50 55 60

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

His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg
85 90 95

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

Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile
115 120 125

Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn
130 135 140

Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly
145 150 155 160

Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val
165 170 175

Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro
180 185 190

Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Leu
195 200 205

Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val
210 215 220

Thr Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235

<210> 82
<211> 717
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 82
atgagtaaag gagaagaact tttcactgga gttgtcccaa ttcttgttga attagatggt 60

gatgttaatg ggcacaaatt ttctgtcagt ggagagggtg aaggtgatgc aacatacgga 120

aaacttaccc ttaaatttat ttgcactact ggaaaactac ctgttccatg gccaacactt 180

gtcactactc tgacgtatgg tgttcaatgc ttttcccgtt atccggatca catgaaacgg 240

catgactttt tcaagagtgc catgcccgaa ggttatgtac aggaacgcac tatatctttc 300

aaagatgacg ggaactacaa gacgcgtgct gaagtcaagt ttgaaggtga tacccttgtt 360

aatcgtatcg agttaaaagg tattgatttt aaagaagatg gaaacattct cggacacaaa 420

ctcgagtaca actataactc acacaatgta tacatcacgg cagacaaaca aaagaatgga 480

atcaaagcta acttcaaaat tcgccacaac attgaagatg gatccgttca actagcagac 540

cattatcaac aaaatactcc aattggcgat ggccctgtcc ttttaccaga caaccattac 600

ctgtcgacac aatctgccct tttgaaagat cccaacgaaa agcgtgacca catggtcctt 660

cttgagtttg taactgctgc tgggattaca catggcatgg atgaactata caaataa 717

<210> 83
<211> 54
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 83
tctagacggc cgatctcagg taagaatgga atcaaagcta acttcaaaat tcgc 54

<210> 84
<211> 20
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 84

Asn Val Tyr Ile Pro Ile Ser Gly Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe
1 5 10 15

Lys Ile Arg His
20

<210> 85
<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 85
agatctccgc ggtttgtata gttcatccat gccatgtgta atccc 45

<210> 86
<211> 1005
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 86
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcac tggttccgcc gatctcaggt 720

aagaatggaa tcaaagctaa cttcaaaatt cgccacaaca ttgaagatgg atccgttcaa 780

ctagcagacc attatcaaca aaatactcca attggcgatg gccctgtcct tttaccagac 840

aaccattacc tgtcgacaca atctgcccct ttgaaagatc ccaacgaaaa gcgtgaccac 900

atggtccttc ttgagtttgt aactgctgct gggattacac atggcatgga tgaactatac 960

aaaccgcggg gttctcatca tcatcatcat catggttaag tcgac 1005

<210> 87
<211> 912
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 87
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg cactggttcc gccgatctca ggtaagaatg gaatcaaagc taacttcaaa 660

attcgccaca acattgaaga tggatccgtt caactagcag accattatca acaaaatact 720

ccaattggcg atggccctgt ccttttacca gacaaccatt acctgtcgac acaatctgcc 780

cttttgaaag atcccaacga aaagcgtgac cacatggtcc ttcttgagtt tgtaactgct 840

gctgggatta cacatggcat ggatgaacta tacaaaccgc ggggttctca tcatcatcat 900

catcatggtt aa 912

<210> 88
<211> 303
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 88

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

```
Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Leu Val Pro Pro
        195                 200                 205

Ile Ser Gly Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn
    210                 215                 220

Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr
225                 230                 235                 240

Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser
                245                 250                 255

Thr Gln Ser Ala Leu Leu Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met
            260                 265                 270

Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp
        275                 280                 285

Glu Leu Tyr Lys Pro Arg Gly Ser His His His His His His Gly
    290                 295                 300
```

<210> 89
<211> 585
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 89

```
atgagtaccg ctaacccact ggcttcaatt gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt       60

cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgc tttgattcag ccattaccaa ccttggcaat      120

acggtaacca atctgaactc cgcgcgtagc cgtatcgaag atgctgacta tgcatccccg      180

ggaagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac      240

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt      300
```

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 360

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 420

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 480

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 540

ggtctggttc cgcggggttc tcatcatcat catcatcatg gttaa 585

<210> 90
<211> 194
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 90

Met Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
1 5 10 15

Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp
20 25 30

Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala
35 40 45

Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Ser Pro Gly Ser Gly Leu
50 55 60

Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala
85 90 95

Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu
100 105 110

Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr
115 120 125

Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile
130 135 140

Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe
145 150 155 160

Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val
165 170 175

Gly Ala Asn Asp Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His His
180 185 190

His Gly

<210> 91
<211> 678
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 91
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 120

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgcttt 180

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgtagccgt 240

atcgaagatg ctgactatgc atccccggga agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 300

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 360

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 420

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 480

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 540

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 600

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat 660

catcatggtt aagtcgac 678

<210> 92
<211> 40
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 92
tctagacata tgagtaccgc taacccactg gcttcaattg 40

<210> 93
<211> 38
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 93

gcttcccggg gatgcatagt cagcatcttc gatacggc 38

<210> 94
<211> 34
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 94
gcatccccgg gaagcgggtt acggatcaac agcg 34

<210> 95
<211> 50
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 95
agatctccgc ggaaccagac catcgttagc accaacctgg attttcatct 50

<210> 96
<211> 654
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 96
atgagtaccg ctaacccact ggcttcaatt gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt 60

cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgc tttgattcag ccattaccaa ccttggcaat 120

acggtaacca atctgaactc cgcgcgtagc cgtatcgaag atgctgacta tgcatccccg 180

ggaagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 240

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 300

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 360

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 420

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 480

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 540

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 600

ttcaatgtta atctggttcc gcggggttct catcatcatc atcatcatgg ttaa 654

<210> 97
<211> 217
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 97

```
Met Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
1               5                  10                  15


Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp
            20                  25                  30


Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala
        35                  40                  45


Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Ser Pro Gly Ser Gly Leu
    50                  55                  60


Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn
65                  70                  75                  80


Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala
                85                  90                  95


Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu
            100                 105                 110


Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr
        115                 120                 125


Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile
    130                 135                 140


Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe
145                 150                 155                 160


Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val
                165                 170                 175


Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp
            180                 185                 190


Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn Leu Val Pro Arg
        195                 200                 205


Gly Ser His His His His His His Gly
    210                 215
```

<210> 98
<211> 747
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 98
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 120

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgcttt 180

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgtagccgt 240

atcgaagatg ctgactatgc atccccggga agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 300

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 360

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 420

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 480

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 540

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 600

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 660

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatc tggttccgcg gggttctcat 720

catcatcatc atcatggtta agtcgac 747

<210> 99
<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 99
agatctccgc ggaaccagat taacattgaa cccatcaagg ccaag 45

<210> 100
<211> 38
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 100
cccgttatcc ggatcacatg aaacggcatg acttttтc 38

<210> 101
<211> 38
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 101
gaaaaagtca tgccgtttca tgtgatccgg ataacggg 38

<210> 102
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 102
ctgttccatg gccaacactt g 21

<210> 103
<211> 46
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 103
tctagacata tgagtaaagg agaagaactt ttcactggag ttgtcc 46

<210> 104
<211> 63
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 104
ggcctatgcg gccgcagtaa aggagaagaa cttttcactg gagttgtccc aattcttgtt 60

gaa 63

<210> 105
<211> 57
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 105
agatctatta atgcggcctg ataggccttg tttgtctgcc gtgatgtata cattgtg 57

<210> 106
<211> 18
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 106

Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Gly Leu Ser Gly Arg
1 5 10 15

Asn Met

<210> 107
<211> 1494
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 107
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agtaaaggag aagaactttt cactggagtt 120

gtcccaattc ttgttgaatt agatggtgat gttaatgggc acaaattttc tgtcagtgga 180

gagggtgaag gtgatgcaac atacggaaaa cttaccctta aatttatttg cactactgga 240

aaactacctg ttccatggcc aacacttgtc actactctga cgtatggtgt tcaatgcttt 300

tcccgttatc cggatcacat gaaacggcat gacttttttca agagtgccat gcccgaaggt 360

tatgtacagg aacgcactat atctttcaaa gatgacggga actacaagac gcgtgctgaa 420

gtcaagtttg aaggtgatac ccttgttaat cgtatcgagt taaaaggtat tgattttaaa 480

gaagatggaa acattctcgg acacaaactc gagtacaact ataactcaca caatgtatac 540

atcacggcag acaaacaagg cctatcaggc cgcattatga gcgggttacg gatcaacagc 600

gcgaaagacg atgcggcagg ccaggcgatt gctaaccgct tcacttctaa tatcaaaggt 660

ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt 720

gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 780

aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg 840

gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctgtctcag 900

gacaaccaga tgaaaatcca ggttggtgct aacgatggtg aaaccattac catcgatctg 960

caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaagt 1020

accgctaacc cactggcttc aattgattct gcattgtcaa aagtggacgc agttcgttct 1080

tctctggggg caattcaaaa ccgctttgat tcagccatta ccaaccttgg caatacggta 1140

accaatctga actccgcgcg tagccgtatc gaagatgctg actatgcact ggttccgccg 1200

atctcaggta agaatggaat caaagctaac ttcaaaattc gccacaacat tgaagatgga 1260

tccgttcaac tagcagacca ttatcaacaa aatactccaa ttggcgatgg ccctgtcctt 1320

ttaccagaca accattacct gtcgacacaa tctgcccttt tgaaagatcc caacgaaaag 1380

cgtgaccaca tggtccttct tgagtttgta actgctgctg ggattacaca tggcatggat 1440

gaactataca aaccgcgggg ttctcatcat catcatcatc atggttaagt cgac 1494

<210> 108
<211> 1401
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 108
atgagtaaag gagaagaact tttcactgga gttgtcccaa ttcttgttga attagatggt 60

gatgttaatg ggcacaaatt ttctgtcagt ggagagggtg aaggtgatgc aacatacgga 120

aaacttaccc ttaaatttat ttgcactact ggaaaactac ctgttccatg gccaacactt 180

gtcactactc tgacgtatgg tgttcaatgc ttttcccgtt atccggatca catgaaacgg 240

catgactttt tcaagagtgc catgcccgaa ggttatgtac aggaacgcac tatatctttc 300

aaagatgacg ggaactacaa gacgcgtgct gaagtcaagt ttgaaggtga tacccttgtt 360

aatcgtatcg agttaaaagg tattgatttt aaagaagatg gaaacattct cggacacaaa 420

ctcgagtaca actataactc acacaatgta tacatcacgg cagacaaaca aggcctatca 480

ggccgcatta tgagcgggtt acggatcaac agcgcgaaag acgatgcggc aggccaggcg 540

attgctaacc gcttcacttc taatatcaaa ggtctgactc aggcttcccg taacgctaac 600

gacggcattt ctattgcgca gaccactgaa ggtgcgctga atgaaatcaa caacaacctg 660

cagcgtgtgc gtgagttgtc tgttcaggcc actaacggga ctaactctga ttccgatctg 720

aaatctatcc aggatgaaat tcagcaacgt ctggaagaaa tcgatcgcgt ttctaatcag 780

actcaattta acggtgttaa agtcctgtct caggacaacc agatgaaaat ccaggttggt 840

gctaacgatg gtgaaaccat taccatcgat ctgcaaaaaa ttgatgtgaa aagccttggc 900

cttgatgggt tcaatgttaa ttccccggga agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 960

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgcttt 1020

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgtagccgt 1080

atcgaagatg ctgactatgc actggttccg ccgatctcag gtaagaatgg aatcaaagct 1140

aacttcaaaa ttcgccacaa cattgaagat ggatccgttc aactagcaga ccattatcaa 1200

caaaatactc caattggcga tggccctgtc cttttaccag acaaccatta cctgtcgaca 1260

caatctgccc ttttgaaaga tcccaacgaa aagcgtgacc acatggtcct tcttgagttt 1320

gtaactgctg ctgggattac acatggcatg gatgaactat acaaaccgcg gggttctcat 1380

catcatcatc atcatggtta a 1401

<210> 109

<211> 466
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 109

```
Met Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val
1               5                  10                  15


Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu
            20                  25                  30


Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys
        35                  40                  45


Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu
    50                  55                  60


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


His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg
                85                  90                  95


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


Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile
        115                 120                 125


Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn
    130                 135                 140


Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Gly Leu Ser
145                 150                 155                 160


Gly Arg Ile Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala
                165                 170                 175


Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu
            180                 185                 190


Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr
        195                 200                 205


Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg
    210                 215                 220
```

```
Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu
225                 230                 235                 240

Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg
                245                 250                 255

Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp
            260                 265                 270

Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe
    290                 295                 300

Asn Val Asn Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp
305                 310                 315                 320

Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile
                325                 330                 335

Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr
            340                 345                 350

Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Leu
        355                 360                 365

Val Pro Pro Ile Ser Gly Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile
    370                 375                 380

Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln
385                 390                 395                 400

Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His
                405                 410                 415

Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Leu Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg
            420                 425                 430

Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr His
        435                 440                 445

Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys Pro Arg Gly Ser His His His His His
    450                 455                 460

His Gly
465
```

<210> 110
<211> 124
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 110
cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt 60

acattaatca atgaagacgc tgccgcagcc aagaaaagta ccgctaaccc actggcttca 120

attg 124

<210> 111
<211> 41
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 111

Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ile Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
20 25 30

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile
35 40

<210> 112
<211> 72
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 112
agatctccgc ggaaccagta aagagaggac gttttgcgga acctggtttg catagtcagc 60

atcttcgata cg 72

<210> 113
<211> 777
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 113
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgttttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa accaggttcc gcaaaacgtc 720

ctctctttac tggttccgcg gggttctcat catcatcatc atcatggtta agtcgac 777

<210> 114
<211> 684
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 114
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caaaccaggt tccgcaaaac gtcctctctt tactggttcc gcggggttct 660

catcatcatc atcatcatgg ttaa 684

<210> 115
<211> 227
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 115

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Asn Gln Val Pro
195 200 205

Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His
210 215 220

His His Gly
225

<210> 116
<211> 42
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 116
agatctcccg gggaaccatc gttagcacca acctggattt tc 42

<210> 117
<211> 777
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 117
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt tccccgggaa gtaccgctaa cccactggct 480

tcaattgatt ctgcattgtc aaaagtggac gcagttcgtt cttctctggg ggcaattcaa 540

aaccgctttg attcagccat taccaacctt ggcaatacgg taaccaatct gaactccgcg 600

cgtagccgta tcgaagatgc tgactatgca acggaagttt ctaatatgtc taaagcgcag 660

attctgcagc aggctggtac ttccgttctg gcgcaggcta accaggttcc gcaaaacgtc 720

ctctctttac tggttccgcg gggttctcat catcatcatc atcatggtta agtcgac 777

<210> 118
<211> 684
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 118
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggttccccgg gaagtaccgc taacccactg gcttcaattg attctgcatt gtcaaaagtg 420

gacgcagttc gttcttctct gggggcaatt caaaaccgct ttgattcagc cattaccaac 480

cttggcaata cggtaaccaa tctgaactcc gcgcgtagcc gtatcgaaga tgctgactat 540

gcaacggaag tttctaatat gtctaaagcg cagattctgc agcaggctgg tacttccgtt 600

ctggcgcagg ctaaccaggt tccgcaaaac gtcctctctt tactggttcc gcggggttct 660

catcatcatc atcatcatgg ttaa 684

<210> 119
<211> 227
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 119

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn
115 120 125

Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg
130 135 140

Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
145 150 155 160

Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu
165 170 175

Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile
180 185 190

Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro
195 200 205

Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His
210 215 220

His His Gly
225

<210> 120
<211> 90
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 120
agatctccgc ggaaccagca ggttattctg ggtcaacagc gacaggctgt ttgtattaat 60

gacttgtgca tagtcagcat cttcgatacg 90

<210> 121
<211> 795
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 121
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcac aagtcattaa tacaaacagc 720

ctgtcgctgt tgacccagaa taacctgctg gttccgcggg gttctcatca tcatcatcat 780

catggttaag tcgac 795

<210> 122
<211> 702
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 122
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg cacaagtcat taatacaaac agcctgtcgc tgttgaccca gaataacctg 660

ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat catcatggtt aa 702

<210> 123
<211> 233
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 123

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

```
Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Gln Val Ile Asn
        195                 200                 205

Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Leu Val Pro Arg
    210                 215                 220

Gly Ser His His His His His His Gly
225                 230
```

<210> 124
<211> 49
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 124
gctgactatg caacggcagt ttctgctatg tctgcagcgc agattctgc 49

<210> 125
<211> 49
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 125
gcagaatctg cgctgcagac atagcagaaa ctgccgttgc atagtcagc 49

<210> 126
<211> 795
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 126
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggcagtttc tgctatgtct 720

gcagcgcaga ttctgcagca ggctggtctg gttccgcggg gttctcatca tcatcatcat 780

catggttaag tcgac 795

<210> 127
<211> 702
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 127
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggcagt ttctgctatg tctgcagcgc agattctgca gcaggctggt 660

ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat catcatggtt aa 702

<210> 128
<211> 233
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 128

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn

130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Ala Val Ser
195 200 205

Ala Met Ser Ala Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Leu Val Pro Arg
210 215 220

Gly Ser His His His His His His Gly
225 230

<210> 129
<211> 54
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 129
gtttctaata tgtctaaagc ggcgattctg ggagcggctg gtctggttcc gcgg 54

<210> 130
<211> 54
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 130
ccgcggaacc agaccagccg ctcccagaat cgccgcttta gacatattag aaac 54

<210> 131
<211> 795
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 131
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcggcga ttctgggagc ggctggtctg gttccgcggg gttctcatca tcatcatcat 780

catggttaag tcgac 795

<210> 132
<211> 702
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 132
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctaatatg tctaaagcgg cgattctggg agcggctggt 660

ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat catcatggtt aa 702

<210> 133
<211> 233
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 133

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
            20                  25                  30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

Asn Met Ser Lys Ala Ala Ile Leu Gly Ala Ala Gly Leu Val Pro Arg
    210                 215                 220

Gly Ser His His His His His His Gly
225                 230
```

<210> 134
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 134
tctagaggat ccggcaggcc aggcg 25

<210> 135
<211> 22
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 135
cgcaagcttg tcgacttaac gc 22

<210> 136
<211> 970
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 136
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccggc aggccaggcg attgctaacc gcttcacttc taatatcaaa 240

ggtctgactc aggcttcccg taacgctaac gacggcattt ctattgcgca gaccactgaa 300

ggtgcgctga atgaaatcaa caacaacctg cagcgtgtgc gtgagttgtc tgttcaggcc 360

actaacggga ctaactctga ttccgatctg aaatctatcc aggatgaaat tcagcaacgt 420

ctggaagaaa tcgatcgcgt ttctaatcag actcaattta acggtgttaa agtcctgtct 480

caggacaacc agatgaaaat ccaggttggt gctaacgatg gtgaaaccat taccatcgat 540

ctgcaaaaaa ttgatgtgaa aagccttggc cttgatgggt tcaatgttaa ttccccggga 600

atttccggtg gtggtggtgg aattctagac tccatgggta cattaatcaa tgaagacgct 660

gccgcagcca agaaaagtac cgctaaccca ctggcttcaa ttgattctgc attgtcaaaa 720

gtggacgcag ttcgttcttc tctgggggca attcaaaacc gttttgattc agccattacc 780

aaccttggca atacggtaac caatctgaac tccgcgcgta gccgtatcga agatgctgac 840

tatgcaacgg aagtttctaa tatgtctaaa gcgcagattc tgcagcaggc tggtacttcc 900

gttctggcgc aggctaacca ggttccgcaa aacgtcctct ctttactgcg ttaagtcgac 960

aagcttgcgg 970

<210> 137
<211> 288
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 137

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser
35 40 45

Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile
50 55 60

Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn
65 70 75 80

Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn
85 90 95

Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu
100 105 110

Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys
115 120 125

Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp
130 135 140

Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu
145 150 155 160

Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala
180 185 190

Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala

195 200 205

Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn
210 215 220

Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu
225 230 235 240

Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val
245 250 255

Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val
260 265 270

Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
275 280 285

<210> 138
<211> 1236
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 138
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agtaaaggag aagaactttt cactggagtt 120

gtcccaattc ttgttgaatt agatggtgat gttaatgggc acaaattttc tgtcagtgga 180

gagggtgaag gtgatgcaac atacggaaaa cttaccctta aatttatttg cactactgga 240

aaactacctg ttccatggcc aacacttgtc actactctga cgtatggtgt tcaatgcttt 300

tcccgttatc cggatcacat gaaacggcat gacttttttca agagtgccat gcccgaaggt 360

tatgtacagg aacgcactat atctttcaaa gatgacggga actacaagac gcgtgctgaa 420

gtcaagtttg aaggtgatac ccttgttaat cgtatcgagt taaaaggtat tgattttaaa 480

gaagatggaa acattctcgg acacaaactc gagtacaact ataactcaca caatgtatac 540

atcacggcag acaaacaagg cctatcaggc cgcattatga gcgggttacg gatcaacagc 600

gcgaaagacg atgcggcagg ccaggcgatt gctaaccgct tcacttctaa tatcaaaggt 660

ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt 720

gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 780

aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg 840

gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctgtctcag 900

gacaaccaga tgaaaatcca ggttggtgct aacgatggtg aaaccattac catcgatctg 960

caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaagt 1020

accgctaacc cactggcttc aattgattct gcattgtcaa aagtggacgc agttcgttct 1080

tctctggggg caattcaaaa ccgctttgat tcagccatta ccaaccttgg caatacggta 1140

accaatctga actccgcgcg tagccgtatc gaagatgctg actatgcact ggttccgcgg 1200

ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa gtcgac 1236

<210> 139
<211> 1143
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 139
atgagtaaag gagaagaact tttcactgga gttgtcccaa ttcttgttga attagatggt 60

gatgttaatg ggcacaaatt ttctgtcagt ggagagggtg aaggtgatgc aacatacgga 120

aaacttaccc ttaaatttat ttgcactact ggaaaactac ctgttccatg gccaacactt 180

gtcactactc tgacgtatgg tgttcaatgc ttttcccgtt atccggatca catgaaacgg 240

catgactttt tcaagagtgc catgcccgaa ggttatgtac aggaacgcac tatatctttc 300

aaagatgacg ggaactacaa gacgcgtgct gaagtcaagt ttgaaggtga tacccttgtt 360

aatcgtatcg agttaaaagg tattgatttt aaagaagatg gaaacattct cggacacaaa 420

ctcgagtaca actataactc acacaatgta tacatcacgg cagacaaaca aggcctatca 480

ggccgcatta tgagcgggtt acggatcaac agcgcgaaag acgatgcggc aggccaggcg 540

attgctaacc gcttcacttc taatatcaaa ggtctgactc aggcttcccg taacgctaac 600

gacggcattt ctattgcgca gaccactgaa ggtgcgctga atgaaatcaa caacaacctg 660

cagcgtgtgc gtgagttgtc tgttcaggcc actaacggga ctaactctga ttccgatctg 720

aaatctatcc aggatgaaat tcagcaacgt ctggaagaaa tcgatcgcgt ttctaatcag 780

actcaattta acggtgttaa agtcctgtct caggacaacc agatgaaaat ccaggttggt 840

gctaacgatg gtgaaaccat taccatcgat ctgcaaaaaa ttgatgtgaa aagccttggc 900

cttgatgggt tcaatgttaa ttccccggga agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 960

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgcttt 1020

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgtagccgt 1080

atcgaagatg ctgactatgc actggttccg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 1140

taa 1143

<210> 140
<211> 380
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 140

Met Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val
1 5 10 15

Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu
20 25 30

Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys
35 40 45

Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu
50 55 60

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

His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg
85 90 95

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

Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile
115 120 125

Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn
130 135 140

Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Gly Leu Ser
145 150 155 160

Gly Arg Ile Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala
165 170 175

Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu
180 185 190

Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr
195 200 205

Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg
210 215 220

Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu

225 230 235 240

Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg
245 250 255

Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp
260 265 270

Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr
275 280 285

Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe
290 295 300

Asn Val Asn Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp
305 310 315 320

Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile
325 330 335

Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr
340 345 350

Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Leu
355 360 365

Val Pro Arg Gly Ser His His His His His His Gly
370 375 380

<210> 141
<211> 36
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 141
tctagaggat ccgtctggtc tgcgtatcaa cagcgc 36

<210> 142
<211> 996
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 142
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgtc tggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc 240

caggcgattg ctaaccgctt cacttctaat atcaaaggtc tgactcaggc ttcccgtaac 300

gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaaggtg cgctgaatga aatcaacaac 360

aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc 420

gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct 480

aatcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctgtctcagg acaaccagat gaaaatccag 540

gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc 600

cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt 660

ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct 720

aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 780

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat 840

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctaatatg 900

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt 960

ccgcaaaacg tcctctcttt actgcgttaa gtcgac 996

<210> 143
<211> 903
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 143
atgcggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60

atgggtcggg atctgtacga cctggttccg cgcggtagcg cgaaggatcc gtctggtctg 120

cgtatcaaca gcgcgaaaga cgatgcggca ggccaggcga ttgctaaccg cttcacttct 180

aatatcaaag gtctgactca ggcttcccgt aacgctaacg acggcatttc tattgcgcag 240

accactgaag gtgcgctgaa tgaaatcaac aacaacctgc agcgtgtgcg tgagttgtct 300

gttcaggcca ctaacgggac taactctgat tccgatctga aatctatcca ggatgaaatt 360

cagcaacgtc tggaagaaat cgatcgcgtt tctaatcaga ctcaatttaa cggtgttaaa 420

gtcctgtctc aggacaacca gatgaaaatc caggttggtg ctaacgatgg tgaaaccatt 480

accatcgatc tgcaaaaaat tgatgtgaaa agccttggcc ttgatgggtt caatgttaat 540

tccccgggaa tttccggtgg tggtggtgga attctagact ccatgggtac attaatcaat 600

gaagacgctg ccgcagccaa gaaaagtacc gctaacccac tggcttcaat tgattctgca 660

ttgtcaaaag tggacgcagt tcgttcttct ctgggggcaa ttcaaaaccg ttttgattca 720

gccattacca accttggcaa tacggtaacc aatctgaact ccgcgcgtag ccgtatcgaa 780

gatgctgact atgcaacgga agtttctaat atgtctaaag cgcagattct gcagcaggct 840

ggtacttccg ttctggcgca ggctaaccag gttccgcaaa acgtcctctc tttactgcgt 900

taa 903

<210> 144
<211> 300
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 144

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp
35 40 45

Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly
50 55 60

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

Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val
85 90 95

Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp
100 105 110

Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp
115 120 125

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
130 135 140

Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile
145 150 155 160

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
165 170 175

Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu

180 185 190

Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
195 200 205

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val
210 215 220

Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser
225 230 235 240

Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg
245 250 255

Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser
260 265 270

Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala
275 280 285

Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
290 295 300

<210> 145
<211> 44
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 145
agatctccgc ggaaccagtg catagtcagc atcttcgata cggc 44

<210> 146
<211> 747
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 146
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcac tggttccgcg gggttctcat 720

catcatcatc atcatggtta agtcgac 747

<210> 147
<211> 654
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 147
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg cactggttcc gcggggttct catcatcatc atcatcatgg ttaa 654

<210> 148
<211> 217
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 148

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

```
Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Leu Val Pro Arg
        195                 200                 205

Gly Ser His His His His His His Gly
    210                 215
```

<210> 149
<211> 753
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 149

```
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac       60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctgc agacggcatt      120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg      180
```

cgtgagttgt ctgttcaggc cactgccggg gctaacgctg atgccgctct gaaagctatc 240

caggctgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctcagca gactcaagct 300

gccgctgtta aagtcctgtc tcaggacaac gcaatggcaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgccgcta ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt ccgcaaaacg tcctctcttt actggttccg 720

cggggttctc atcatcatca tcatcatggt taa 753

<210> 150
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 150

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Ala Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Ala Gly Ala Asn Ala Asp Ala Ala Leu Lys Ala Ile
65 70 75 80

Gln Ala Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Gln
85 90 95

Gln Thr Gln Ala Ala Ala Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Ala Met
100 105 110

Ala Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Ala Ala Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn

130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

Gln Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
210 215 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 151
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 151
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctgcaga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tgccggggct 300

aacgctgatg ccgctctgaa agctatccag gctgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctcagcagac tcaagctgcc gctgttaaag tcctgtctca ggacaacgca 420

atggcaatcc aggttggtgc taacgatggt gccgctatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc tcaaatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 152
<211> 795
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 152
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctgcaga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tgccggggct 300

aacgctgatg ccgctctgaa agctatccag gctgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctcagcagac tcaagctgcc gctgttaaag tcctgtctca ggacaacgca 420

atggcaatcc aggttggtgc taacgatggt gccgctatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc tcaaatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtctg gttccgcggg gttctcatca tcatcatcat 780

catggttaag tcgac 795

<210> 153
<211> 702
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 153
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctgc agacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactgccggg gctaacgctg atgccgctct gaaagctatc 240

caggctgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctcagca gactcaagct 300

gccgctgtta aagtcctgtc tcaggacaac gcaatggcaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgccgcta ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat catcatggtt aa 702

<210> 154
<211> 233
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 154

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Ala Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Ala Gly Ala Asn Ala Asp Ala Ala Leu Lys Ala Ile
65 70 75 80

Gln Ala Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Gln
85 90 95

Gln Thr Gln Ala Ala Ala Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Ala Met
100 105 110

Ala Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Ala Ala Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

```
Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

Gln Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Leu Val Pro Arg
    210                 215                 220

Gly Ser His His His His His His Gly
225                 230
```

<210> 155
<211> 990
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 155

```
atgcggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa       60

atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaataca      120

aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgcagaaat ctcagtcctc actgagttcc      180

gctattgagc gtctgtcctc tggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc      240

caggcgattg ctaaccgctt cacttctaat atcaaaggtc tgactcaggc ttcccgtaac      300

gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaaggtg cgctgaatga aatcaacaac      360

aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccactc aagggactaa ctctgattcc      420

gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct      480

cagcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctgtctcagg acaaccagat gaaaatccag      540

gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc      600

cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt      660

ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct      720

aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg      780

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat      840

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg      900

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt      960

ccgcaaaacg tcctctcttt actgcgttaa                                       990
```

<210> 156
<211> 180
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 156
aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 60

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccgccc ttggcgctac ggtaaccgct 120

ctggcctccg cgcgtagcgc tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg 180

<210> 157
<211> 60
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 157

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr
20 25 30

Ala Leu Gly Ala Thr Val Thr Ala Leu Ala Ser Ala Arg Ser Ala Ile
35 40 45

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met
50 55 60

<210> 158
<211> 50
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 158
gcagttcgtt cttctctggg ggcaattgat tcagccatta ccgcccttgg 50

<210> 159
<211> 50
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 159

ccaagggcgg taatggctga atcaattgcc cccagagaag aacgaactgc 50

<210> 160
<211> 1066
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 160
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt 60

tgtttaactt taagaaggag atatacatat gcggggttct catcatcatc atcatcatgg 120

tatggctagc atgactggtg gacagcaaat gggtcgggat ctgtacgacg atgacgataa 180

ggatccgatg gcacaagtca ttaatacaaa cagcctgtcg ctgttgaccc agaataacct 240

gaacaaatct cagtcctcac tgagttccgc tattgagcgt ctgtcctctg gtctgcgtat 300

caacagcgcg aaagacgatg cggcaggcca ggcgattgct aaccgcttca cttctaatat 360

caaaggtctg actcaggctt cccgtaacgc taacgacggc atttctattg cgcagaccac 420

tgaaggtgcg ctgaatgaaa tcaacaacaa cctgcagcgt gtgcgtgagt tgtctgttca 480

ggccactaac gggactaact ctgattccga tctgaaatct atccaggatg aaattcagca 540

acgtctggaa gaaatcgatc gcgtttctaa tcagactcaa tttaacggtg ttaaagtcct 600

gtctcaggac aaccagatga aaatccaggt tggtgctaac gatggtgaaa ccattaccat 660

cgatctgcaa aaaattgatg tgaaaagcct tggccttgat gggttcaatg ttaattcccc 720

gggaatttcc ggtggtggtg gtggaattct agactccatg ggtacattaa tcaatgaaga 780

cgctgccgca gccaagaaaa gtaccgctaa cccactggct tcaattgatt ctgcattgtc 840

aaaagtggac gcagttcgtt cttctctggg ggcaattgat tcagccatta ccgcccttgg 900

cgctacggta accgctctgg cctccgcggc tagccgtatc gaagatgctg actatgcaac 960

ggaagtttct aatatgtcta aagcgcagat tctgcagcag gctggtactt ccgttctggc 1020

gcaggctaac caggttccgc aaaacgtcct ctctttactg cgttaa 1066

<210> 161
<211> 325
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 161

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp

```
            20                  25                  30

Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln
        35                  40                  45

Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly
65                  70                  75                  80

Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln
                85                  90                  95

Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu
            100                 105                 110

Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu
        115                 120                 125

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

Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser
145                 150                 155                 160

Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln
                165                 170                 175

Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp
            180                 185                 190

Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val
        195                 200                 205

Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met
    210                 215                 220

Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
                245                 250                 255

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Asp Ser Ala Ile Thr Ala Leu Gly Ala
            260                 265                 270

Thr Val Thr Ala Leu Ala Ser Ala Ala Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp
```

275 280 285

Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln
290 295 300

Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val
305 310 315 320

Leu Ser Leu Leu Arg
325

<210> 162
<211> 180
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 162
aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 60

ggggcaattg caaaggcttt tgattcagcc attaccgccc ttggcgctac ggtaaccgct 120

ctggcctccg cgcgtagcgc tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg 180

<210> 163
<211> 60
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 163

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Ala Lys Ala Phe Asp Ser Ala Ile Thr
20 25 30

Ala Leu Gly Ala Thr Val Thr Ala Leu Ala Ser Ala Arg Ser Ala Ile
35 40 45

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met
50 55 60

<210> 164
<211> 50
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 164
cgttcttctc tgggggcaat tgcaaaggct tttgattcag ccattaccgc 50

<210> 165
<211> 50
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 165
gcggtaatgg ctgaatcaaa agcctttgca attgccccca gagaagaacg 50

<210> 166
<211> 1078
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 166
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt 60

tgtttaactt taagaaggag atatacatat gcggggttct catcatcatc atcatcatgg 120

tatggctagc atgactggtg gacagcaaat gggtcgggat ctgtacgacg atgacgataa 180

ggatccgatg gcacaagtca ttaatacaaa cagcctgtcg ctgttgaccc agaataacct 240

gaacaaatct cagtcctcac tgagttccgc tattgagcgt ctgtcctctg gtctgcgtat 300

caacagcgcg aaagacgatg cggcaggcca ggcgattgct aaccgcttca cttctaatat 360

caaaggtctg actcaggctt cccgtaacgc taacgacggc atttctattg cgcagaccac 420

tgaaggtgcg ctgaatgaaa tcaacaacaa cctgcagcgt gtgcgtgagt tgtctgttca 480

ggccactaac gggactaact ctgattccga tctgaaatct atccaggatg aaattcagca 540

acgtctggaa gaaatcgatc gcgtttctaa tcagactcaa tttaacggtg ttaaagtcct 600

gtctcaggac aaccagatga aaatccaggt tggtgctaac gatggtgaaa ccattaccat 660

cgatctgcaa aaaattgatg tgaaaagcct tggccttgat gggttcaatg ttaattcccc 720

gggaatttcc ggtggtggtg gtggaattct agactccatg ggtacattaa tcaatgaaga 780

cgctgccgca gccaagaaaa gtaccgctaa cccactggct tcaattgatt ctgcattgtc 840

aaaagtggac gcagttcgtt cttctctggg ggcaattgca aaggcttttg attcagccat 900

taccgccctt ggcgctacgg taaccgctct ggcctccgcg gctagccgta tcgaagatgc 960

tgactatgca acggaagttt ctaatatgtc taaagcgcag attctgcagc aggctggtac 1020

ttccgttctg gcgcaggcta accaggttcc gcaaaacgtc ctctctttac tgcgttaa 1078

<210> 167

<211> 329
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 167

```
Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1               5                  10                  15


Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp
            20                  25                  30


Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln
        35                  40                  45


Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg
    50                  55                  60


Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly
65                  70                  75                  80


Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln
                85                  90                  95


Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu
            100                 105                 110


Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu
        115                 120                 125


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


Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser
145                 150                 155                 160


Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln
                165                 170                 175


Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp
            180                 185                 190


Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val
        195                 200                 205


Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met
    210                 215                 220
```

```
Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
                245                 250                 255

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Ala Lys Ala Phe Asp Ser Ala Ile Thr
            260                 265                 270

Ala Leu Gly Ala Thr Val Thr Ala Leu Ala Ser Ala Ala Ser Arg Ile
        275                 280                 285

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln
    290                 295                 300

Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val
305                 310                 315                 320

Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
                325
```

<210> 168
<211> 903
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 168

```
atgcggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa       60

atgggtcggg atctgtacga cctggttccg cgcggtagcg cgaaggatcc gtctggtctg      120

cgtatcaaca gcgcgaaaga cgatgcggca ggccaggcga ttgctaaccg cttcacttct      180

aatatcaaag gtctgactca ggcttcccgt aacgctgcag acggcatttc tattgcgcag      240

accactgaag gtgcgctgaa tgaaatcaac aacaacctgc agcgtgtgcg tgagttgtct      300

gttcaggcca ctaacgggac taactctgat tccgatctga aatctatcca ggatgaaatt      360

cagcaacgtc tggaagaaat cgatcgcgtt tctaatcaga ctcaagctaa cggtgttaaa      420

gtcctgtctc aggacaacgc aatgaaaatc caggttggtg ctaacgatgg tgccgctatt      480

accatcgatc tgcaaaaaat tgatgtgaaa agccttggcc ttgatgggtt caatgttaat      540

tccccgggaa tttccggtgg tggtggtgga attctagact ccatgggtac attaatcaat      600

gaagacgctg ccgcagccaa gaaaagtacc gctaacccac tggcttcaat tgattctgca      660

ttgtcaaaag tggacgcagt tcgttcttct ctgggggcaa ttcaagctcg ttttgccgcg      720

gccattgcta accttggcaa tacggtaacc aatctgaact ccgcgcgtag ccgtatcgaa      780
```

gatgctgact atgcaacgga agtttctaat atgtctaaag cgcagattct gcagcaggct 840

ggtacttccg ttctggcgca ggctaaccag gttccgcaaa acgtcctctc tttactgcgt 900

taa 903

<210> 169
<211> 300
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 169

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp
35 40 45

Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly
50 55 60

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

Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val
85 90 95

Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp
100 105 110

Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp
115 120 125

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Ala Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
130 135 140

Asp Asn Ala Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Ala Ala Ile
145 150 155 160

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
165 170 175

Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu
180 185 190

Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
195 200 205

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val
210 215 220

Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Ala Arg Phe Ala Ala
225 230 235 240

Ala Ile Ala Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg
245 250 255

Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser
260 265 270

Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala
275 280 285

Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
290 295 300

<210> 170
<211> 996
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 170
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgtc tggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc 240

caggcgattg ctaaccgctt cacttctaat atcaaaggtc tgactcaggc ttcccgtaac 300

gctgcagacg gcatttctat tgcgcagacc actgaaggtg cgctgaatga aatcaacaac 360

aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc 420

gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct 480

aatcagactc aagctaacgg tgttaaagtc ctgtctcagg acaacgcaat gaaaatccag 540

gttggtgcta acgatggtgc cgctattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc 600

cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt 660

ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct 720

aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 780

ggggcaattc aagctcgttt tgccgcggcc attgctaacc ttggcaatac ggtaaccaat 840

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctaatatg 900

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt 960

ccgcaaaacg tcctctcttt actgcgttaa gtcgac 996

<210> 171
<211> 79
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 171
agatctgtcg acttaaccat gatgatgatg atgatgagaa ccccgcggaa ccagtaaaga 60

gaggacgttt tgcggaacc 79

<210> 172
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 172
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaag ctcgttttgc cgcggccatt gctaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 173

<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 173

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15


Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
            20                  25                  30


Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45


Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60


Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80


Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95


Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110


Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125


Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140


Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160


Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Ala Arg
                165                 170                 175


Phe Ala Ala Ala Ile Ala Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190


Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205


Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
    210                 215                 220
```

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 174
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 174
agatctcata tgagcgggtt acggatcaac agcgcgaaag acgatgc 47

<210> 175
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 175
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctgcaga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaagctaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaacgca 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gccgctatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 176
<211> 250
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 176

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Ala Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Ala Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Ala Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Ala Ala Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
210 215 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro

225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 177
<211> 270
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 177
aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 60

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat 120

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg 180

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt 240

ccgcaaaacg tcctctcttt actgcgttaa 270

<210> 178
<211> 60
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 178
attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 60

<210> 179
<211> 20
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 179

Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser
1 5 10 15

Arg Ile Glu Asp
20

<210> 180
<211> 46
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 180
ccttggcaat acggtaaccg ctctggcctc cgcgcgtagc cgtatc 46

<210> 181
<211> 46
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 181
gatacggcta cgcgcggagg ccagagcggt taccgtattg ccaagg 46

<210> 182
<211> 60
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 182
acggtaaccg ctctggcctc cgcgcgtagc cgtatcgaag atgctgacta tgcaacggaa 60

<210> 183
<211> 20
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 183

Thr Val Thr Ala Leu Ala Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp
1 5 10 15

Tyr Ala Thr Glu
20

<210> 184
<211> 34
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 184
gctctggcct ccgcggctag ccgtatcgaa gatg 34

<210> 185
<211> 34
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 185
catcttcgat acggctagcc gcggaggcca gagc 34

<210> 186
<211> 60
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 186
caaaaccgtt ttgattcagc cattaccaac cttggcaata cggtaaccgc tctggcctcc 60

<210> 187
<211> 20
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 187

Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr
1 5 10 15

Ala Leu Ala Ser
20

<210> 188
<211> 48
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 188
gttttgattc agccattacc gcccttggcg ctacggtaac cgctctgg 48

<210> 189
<211> 48
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 189
ccagagcggt taccgtagcg ccaagggcgg taatggctga atcaaaac 48

<210> 190
<211> 39
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 190
caacagcgcg aaagccgatg cgggaggcca ggcgattgc 39

<210> 191
<211> 39
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 191
gcaatcgcct ggcctcccgc atcggctttc gcgctgttg 39

<210> 192
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 192
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagcc 120

gatgcgggag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 193
<211> 250
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 193

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Ala Asp Ala Gly Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
210 215 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro

225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 194
<211> 43
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 194
gtctgttcag gccactgccg gggctaactc tgattccgat ctg 43

<210> 195
<211> 43
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 195
cagatcggaa tcagagttag ccccggcagt ggcctgaaca gac 43

<210> 196
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 196
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tgccggggct 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 197
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 197

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Ala Gly Ala Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
210 215 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 198
<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 198
ctgattccga tctgaaagct atccaggctg aaattcagca acgtc 45

<210> 199
<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 199
gacgttgctg aatttcagcc tggatagctt tcagatcgga atcag 45

<210> 200
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 200
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tgccggggct 300

aactctgatt ccgatctgaa agctatccag gctgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 201
<211> 753
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 201
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactgccggg gctaactctg attccgatct gaaagctatc 240

caggctgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctaatatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt ccgcaaaacg tcctctcttt actggttccg 720

cggggttctc atcatcatca tcatcatggt taa 753

<210> 202
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 202

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln

```
1               5                   10                  15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
            20                  25                  30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Ala Gly Ala Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ala Ile
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
    210                 215                 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 203

<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 203
gccactaacg ggactaacgc tgatgccgct ctgaaatcta tccag 45

<210> 204
<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 204
ctggatagat ttcagagcgg catcagcgtt agtcccgtta gtggc 45

<210> 205
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 205
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aacgctgatg ccgctctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 206

<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 206

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15


Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
            20                  25                  30


Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45


Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60


Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ala Asp Ala Ala Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80


Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95


Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110


Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125


Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140


Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160


Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175


Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190


Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205


Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
    210                 215                 220
```

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 207
<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 207
gccactgccg gggctaacgc tgatgccgct ctgaaagcta tccag 45

<210> 208
<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 208
ctggatagct ttcagagcgg catcagcgtt agccccggca gtggc 45

<210> 209
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 209
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tgccggggct 300

aacgctgatg ccgctctgaa agctatccag gctgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 210
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 210

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Ala Gly Ala Asn Ala Asp Ala Ala Leu Lys Ala Ile
65 70 75 80

Gln Ala Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn

180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
210 215 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 211
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 211
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa agctatccag gctgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 212
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 212

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
            20                  25                  30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ala Ile
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
    210                 215                 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240
```

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 213
<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 213
ctatccagga tgaaattcag gcacgtctgg cagaaatcga tcgcg 45

<210> 214
<211> 45
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 214
cgcgatcgat ttctgccaga cgtgcctgaa tttcatcctg gatag 45

<210> 215
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 215
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc aggcacgtct ggcagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 216
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 216

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Ala Arg Leu Ala Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser

195 200 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
210 215 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 217
<211> 59
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 217
ggaagaaatc gatgccgttt ctgctgcgac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctc 59

<210> 218
<211> 59
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 218
gagacaggac tttaacaccg ttaaattgag tcgcagcaga aacggcatcg atttcttcc 59

<210> 219
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 219
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatgccgttt ctgctgcgac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 220
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 220

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Ala Val Ser Ala
85 90 95

Ala Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
210 215 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 221
<211> 53
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 221
cagcaacgtc tggaagaaat cgatgccgtt tctaatcaga ctcaatttaa cgg 53

<210> 222
<211> 53
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 222
ccgttaaatt gagtctgatt agaaacggca tcgatttctt ccagacgttg ctg 53

<210> 223
<211> 753
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 223
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatgccg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctaatatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt ccgcaaaacg tcctctcttt actggttccg 720

cggggttctc atcatcatca tcatcatggt taa 753

<210> 224
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 224
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatgccgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 225
<211> 250
<212> Белок

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 225

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Ala Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
210 215 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro

225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 226
<211> 53
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 226
cgtttctaat cagactcaat ttgccgctgt taaagtcctg tctcaggaca acc 53

<210> 227
<211> 53
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 227
ggttgtcctg agacaggact ttaacagcgg caaattgagt ctgattagaa acg 53

<210> 228
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 228
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttgcc gctgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 229
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 229

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Ala Ala Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
210 215 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 230
<211> 52
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 230
gttaaagtcc tgtctcagga caacgcgatg gcaatccagg ttggtgctaa cg 52

<210> 231
<211> 52
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 231
cgttagcacc aacctggatt gccatcgcgt tgtcctgaga caggacttta ac 52

<210> 232
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 232
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaacgcg 420

atggcaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 233
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 233

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Ala Met
100 105 110

Ala Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu

145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
210 215 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 234
<211> 53
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 234
gatgaaaatc caggttggtg ctagcgctgc tgaaaccatt accatcgatc tgc 53

<210> 235
<211> 53
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 235
gcagatcgat ggtaatggtt tcagcagcgc tagcaccaac ctggattttc atc 53

<210> 236
<211> 846
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 236
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc tagcgctgct gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 237
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 237

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

```
Lys Ile Gln Val Gly Ala Ser Ala Ala Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
    210                 215                 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 238
<211> 56
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 238
gccgtatcga agatgctgac gctggagcgg aagttgctaa tatgtctaaa gcgcag 56

<210> 239
<211> 56
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 239
ctgcgcttta gacatattag caacttccgc tccagcgtca gcatcttcga tacggc 56

<210> 240
<211> 846
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 240
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gacgctggag cggaagttgc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 241
<211> 250
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 241

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
20 25 30

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile

```
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Ala Gly Ala Glu Val Ala
        195                 200                 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
    210                 215                 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250


<210>  242
<211>  3
<212>  Белок
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Синтетическая последовательность

<400>  242

Ser Pro Gly
1
```

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1.Композиция, относящаяся к флагеллину, полученная из последовательности SEQ ID NO:2, содержащая метку, домен ND0, домен ND1, линкер, домен CD1 и домен CD0 или их фрагменты.

2.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 1, содержащая делецию одного или более остатков в одном или более доменах.

3.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 2, содержащая делецию одного или более остатков в N-концевом домене.

4.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 3, содержащая делецию одного или более остатков в домене ND0.

5.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 4, содержащая делецию целого домена ND0.

6.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, содержащая делецию одного или более остатков в С-концевом домене.

7.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 6, содержащая делецию одного или более остатков в домене CD0.

8.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 7, которая сохраняет аминокислоты в положениях 470-485 домена CD0.

9.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, содержащая последовательность SEQ ID NO:17.

10.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, отличающаяся тем, что композиция, относящаяся к флагеллину, сохраняет способность активировать сигнальный путь TLR5.

11.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, отличающаяся тем, что композиция, относящаяся к флагеллину, активирует сигнальный путь TLR5 на том же или похожем уровне, как последовательность SEQ ID NO:2.

12.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, содержащая мутации, которые снижают антигенность и иммуногенность конструкции по сравнению с последовательностью SEQ ID NO:2.

13.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, отличающаяся тем, что композиция, относящаяся к флагеллину, демонстрирует улучшенную фармакокинетику по сравнению с последовательностью SEQ ID NO:2.

14.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, отличающаяся тем, что композиция, относящаяся к флагеллину, демонстрирует увеличенное время задержки в организме хозяина.

15.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, содержащая мутации в эпитопах, распознаваемых анти-CBLB502 антителами.

16.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 15, содержащая одну или более мутаций в эпитопах, распознаваемых нейтрализующими анти-CBLB502 антителами.

17.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 16, отличающаяся тем, что одна или более мутаций в эпитопах ингибирует связывание анти-CBLB502 нейтрализующими антителами.

18.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 16, отличающаяся тем, что одна или более мутаций в эпитопах включают замену аминокислотных остатков эпитопа аланином.

19.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 15, отличающаяся тем, что мутировавшие эпитопы содержат один или более из следующих остатков:E153, S444, T154, N440, Q142, F131, D443, N68, T447, S110, Q117, R124, D113, E120, N127 и Q128.

20.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 18, отличающаяся тем, что мутации выбраны из D42A, A45G, N68A, N100A, T102A, S104A, S106A, D107A, S110A, D113A, Q117A, E120A, R124A, N127A, Q128A, F131A, N132A, G133A, Q142A, K144A, D151A, G152A, E153A, T154A, Q439A, N440A, R441A, D443A, S444A, T447A,N448A, N451A, N455A, N457A, R460A, Y468A, A469G, T470A, S473A и N474Q.

21.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, содержащая последовательность SEQ ID NO:150.

22.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, содержащая последовательность SEQ ID NO:71.

23.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, дополнительно содержащая метку.

24.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 23, содержащая N-концевую метку.

25.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 23, содержащая C-концевую метку.

26.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, содержащая гибкий линкер.

27.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 26, отличающаяся тем, что гибкий линкер содержит последовательность SEQ ID NO:16.

28.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 26, отличающаяся тем, что гибкий линкер содежит последовательность SEQ ID NO: 242.

29.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, кодируемая любой из нуклеотидных последовательностей, перечисленных в таблице 1.

30.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, отличающаяся тем, что композиция содержит любой из полипептидов, перечисленных в таблице 1.

31.Композиция, относящаяся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов, отличающаяся тем, что композиция, относящаяся к флагеллину, индуцирует экспрессию одного или более цитокинов.

32.Композиция, относящаяся к флагеллину, по п. 31, отличающаяся тем, что композиция, относящаяся к флагеллину, индуцирует экспрессию одного или более цитокинов, выбираемых из интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-12 (ИЛ-12), хемоаттрактанта кератиноцитов (КС), интерлейкина-10 (ИЛ-10), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α; TNF-α), монокина, индуцируемого интерфероном гамма (MIG) и макрофагального белка воспаления 2 (MIP-2).

33.Фармацевтическая композиция, содержащая композицию, относящуюся к флагеллину, по любому из вышеупомянутых пунктов и фармацевтически приемлемый носитель.

34.Способ стимулирования сигнального пути TLR5, включающий введение композиции, относящейся к флагеллину, полученной из последовательности SEQ ID NO:2, субъекту, который нуждается в этом.

35.Способ по п. 34, отличающийся тем, что субъект страдает от рака.

36.Способ по п. 35, отличающийся тем, что опухоль экспрессирует TLR5 или опухоль не экспрессирует TLR5.

37.Способ по п. 35, отличающийся тем, что рак выбирают из рака молочной железы, рака легких, рака толстой кишки, рака почки, рака печени, рака яичников, рака предстательной железы, рака яичка, рака мочеполового тракта, рака лимфатической системы, рака прямой кишки, рака поджелудочной железы, рака пищевода, рака желудка, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака кожи, лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, волосатоклеточной лимфомы, гистиоцитарной лимфомы, а также лимфомы Бёркитта, острых и хронических миелогенных лейкозов, миелодиспластического синдрома, миелоидного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, астроцитомы, нейробластомы, глиомы, неврином, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, ксеродермы пигментной, кератоакантомы, семиномы, фолликулярного рака щитовидной железы, тератокарциномы и раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта или брюшной полости и таза.

38.Способ по п. 34, отличающийся тем, что субъект страдает от радиационно-индуцированного повреждения.

39.Способ по п. 38, отличающийся тем, что субъект подвергался летальным дозам радиации.

40.Способ по п. 38, отличающийся тем, что субъект проходит лучевую терапию.

41.Способ по п. 38, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят перед воздействием радиации.

42.Способ по п. 38, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят в ходе воздействия радиации.

43.Способ по п. 38, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят после воздействия радиации.

44.Способ по п. 34, отличающийся тем, что субъект страдает от реперфузионного повреждения.

45.Способ по п. 44, отличающийся тем, что реперфузионное повреждение вызвано ишемией или гипоксией.

46.Способ по п. 44, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят перед притоком кислорода.

47.Способ по п. 44, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят во время притока кислорода.

48.Способ по п. 44, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят после притока кислорода.

49.Способ по пп. 34-48, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят в сочетании с другими лекарственными средствами и/или способами лечения.

50.Способ по п. 49, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят в сочетании с химиотерапией.

51.Способ по п. 49, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят в сочетании с лучевой терапией.

52.Способ по п. 49, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят в сочетании с антиоксидантом.

53.Способ по п. 49, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят перед применением других лекарственных средств и/или способов лечения.

54.Способ по п. 49, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят одновременно с другими лекарственными средствами и/или способами лечения.

55.Способ по п. 49, отличающийся тем, что композицию, относящуюся к флагеллину, вводят после применения других лекарственных средств и/или способов лечения.

56.Способ лечения рака, включающий введение композиции, относящейся к флагеллину, полученной из последовательности SEQ ID NO:2, субъекту, который нуждается в этом.

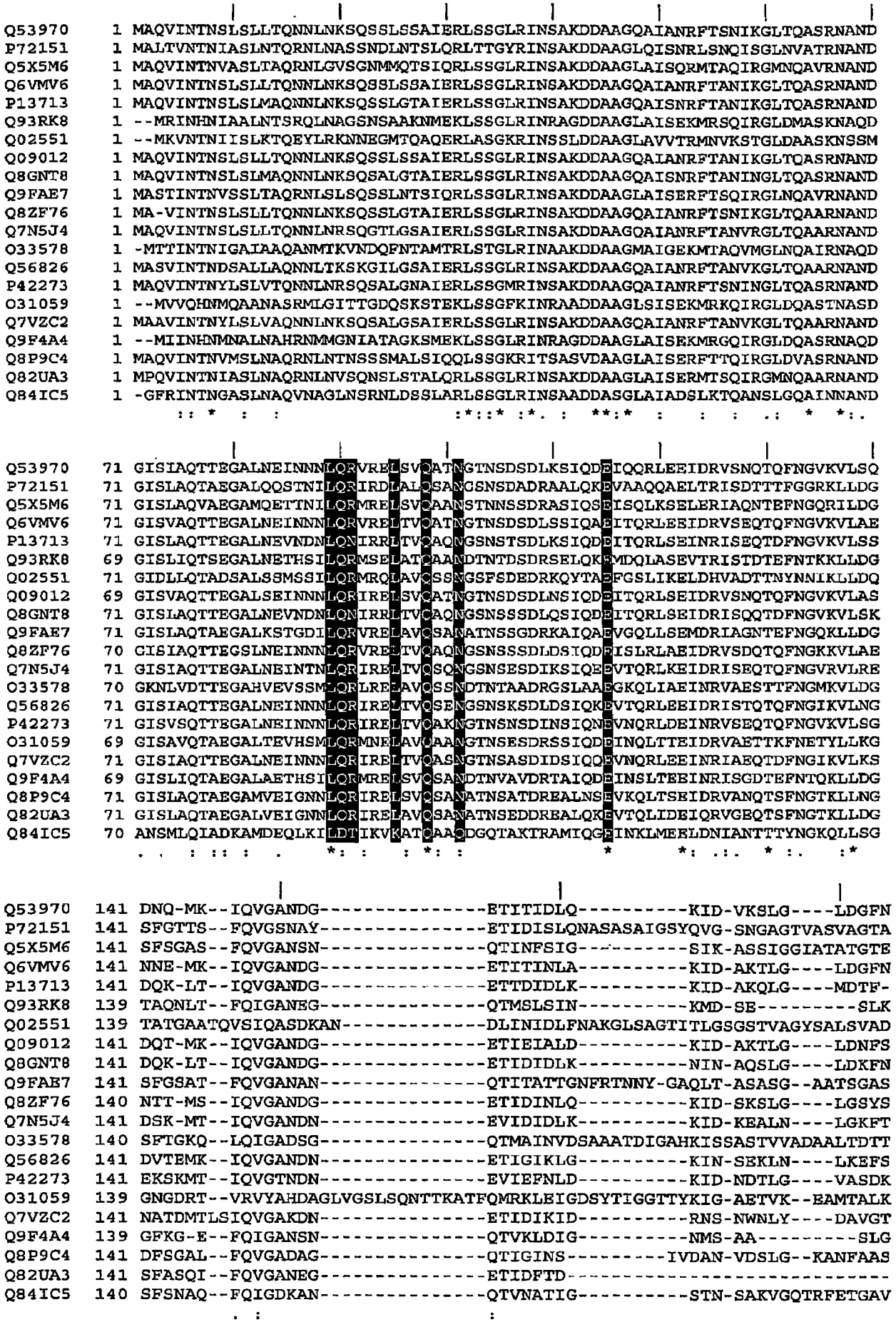
57.Способ лечения радиационно-индуцированного повреждения, включающий введение композиции, относящейся к флагеллину, полученной из последовательности SEQ ID NO:2, субъекту, который нуждается в этом.

58.Способ лечения реперфузионного повреждения, включающий введение композиции, относящейся к флагеллину, полученной из последовательности SEQ ID NO:2, субъекту, который нуждается в этом.

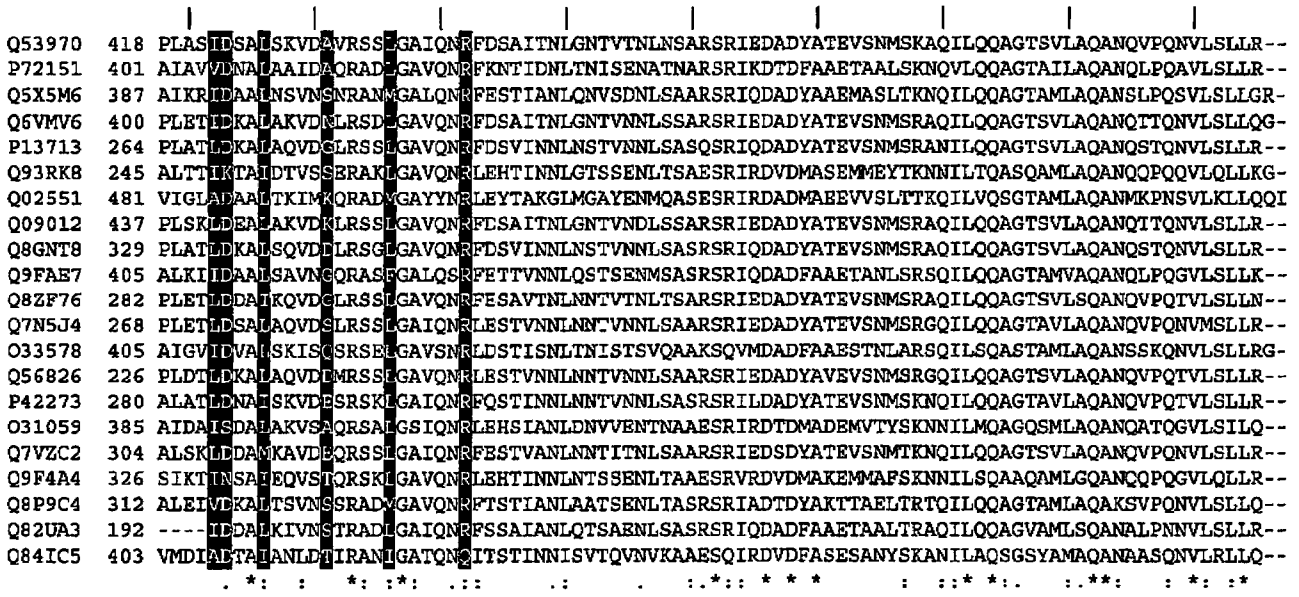
59.Способ по любому из пп. 34-58, отличающийся тем, что композиция, относящаяся к флагеллину, представляет собой аминокислотную последовательность, имеющую приблизительно 95%, или приблизительно 97%, или приблизительно 98%, или приблизительно 99% сходство с белком S33MX (SEQ ID NO:150).

60.Способ по любому из пп. 34-59, отличающийся тем, что композиция, относящаяся к флагеллину, представляет собой белок S33MX (SEQ ID NO:150).

Фиг. 1A

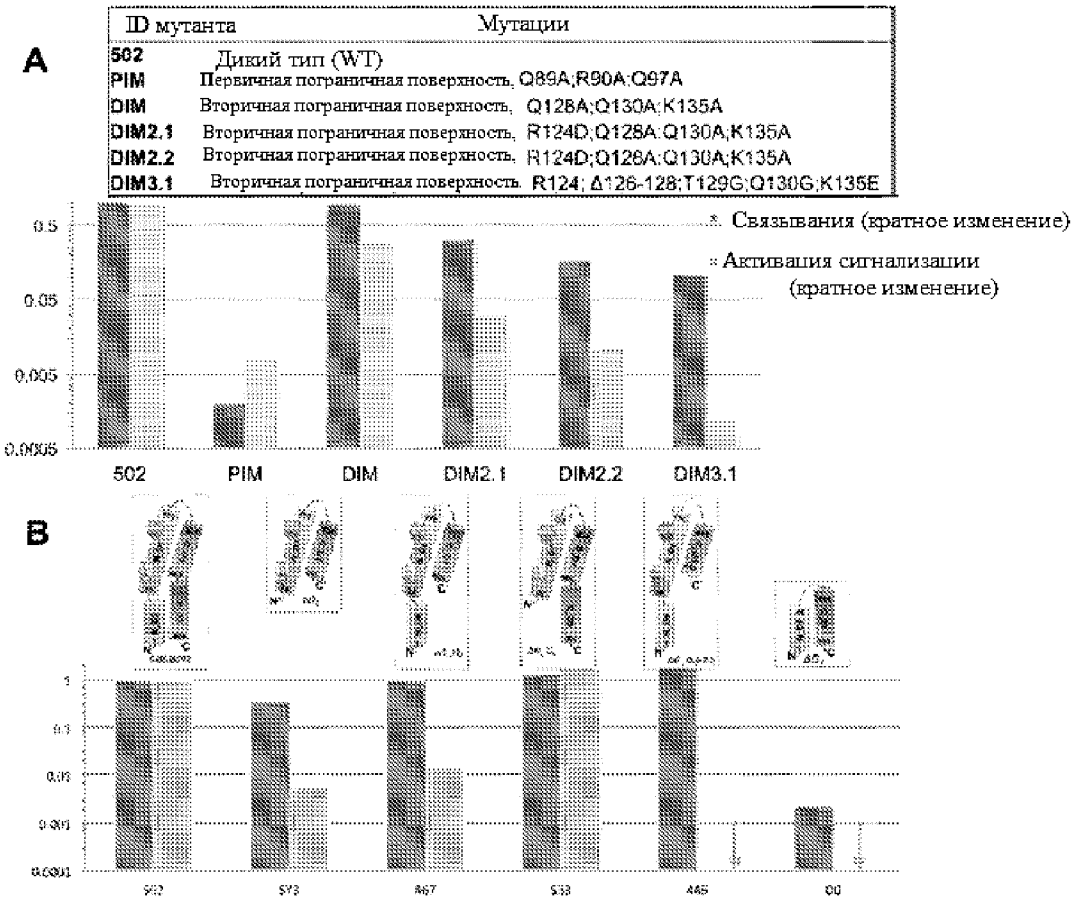


Фиг. 1Б

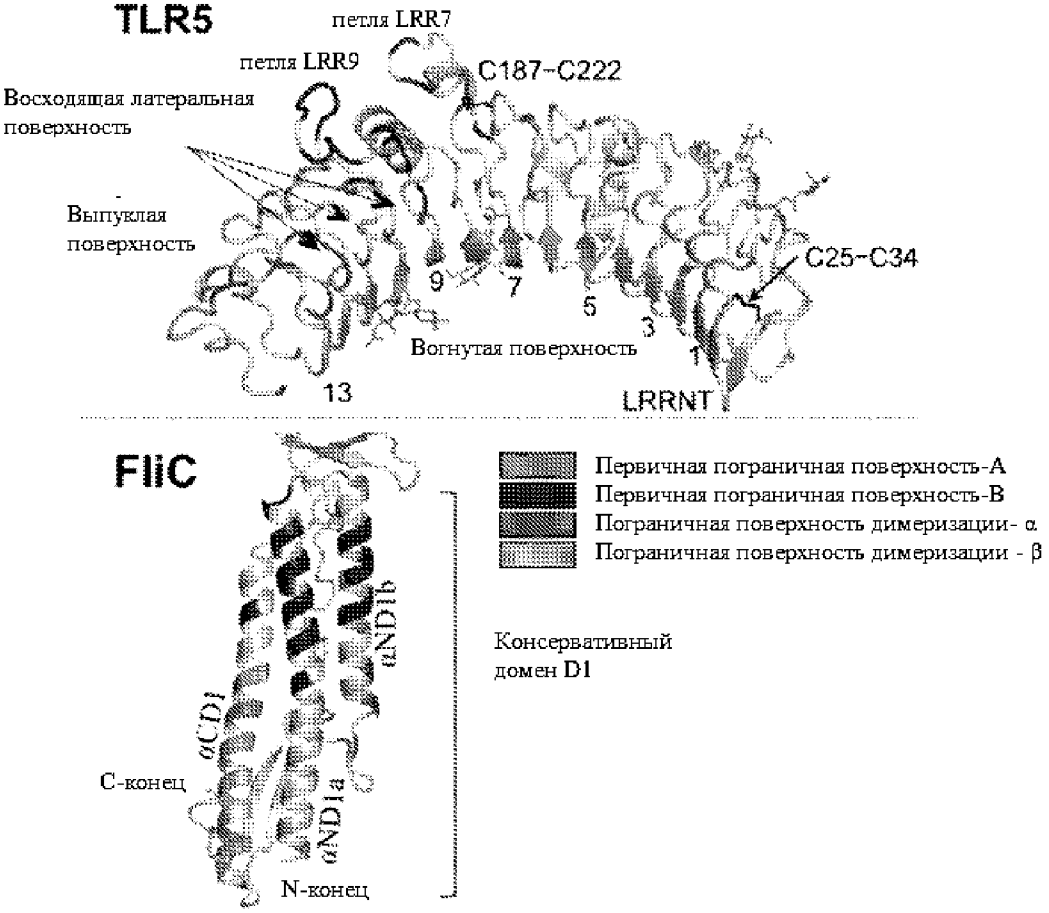

Q53970 418 PLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR--
P72151 401 AIAVVDNALAAIDAQRADLGAVQNRFKNTIDNLTNISENATNARSRIKDTDFAAETAALSKNQVLQQAGTAILAQANQLPQAVLSLLR--
Q5X5M6 387 AIKRIDAALNSVNSNRANMGALQNRFESTIANLQNVSDNLSAARSRIQDADYAAEMASLTKNQILQQAGTAMLAQANSLPQSVLSLLGR-
Q6VMV6 400 PLETIDKALAKVDNLRSDLGAVQNRFDSAITNLGNTVNNLSSARSRIEDADYATEVSNMSRAQILQQAGTSVLAQANQTTQNVLSLLQG-
P13713 264 PLATLDKALAQVDGLRSSLGAVQNRFDSVINNLNSTVNNLSASQSRIQDADYATEVSNMSRANILQQAGTSVLAQANQSTQNVLSLLR--
Q93RK8 245 ALTTIKTAIDTVSSERAKLGAVQNRLEHTINNLGTSSENLTSAESRIRDVDMASEMMEYTKNNILTQASQAMLAQANQQPQQVLQLLKG-
Q02551 481 VIGLADAALTKIMKQRADMGAYYNRLEYTAKGLMGAYENMQASESRIRDADMAEEVVSLTTKQILVQSGTAMLAQANMKPNSVLKLLQQI
Q09012 437 PLSKLDEALAKVDKLRSSLGAVQNRFDSAITNLGNTVNDLSSARSRIEDADYATEVSNMSRAQILQQAGTSVLAQANQITQNVLSLLR--
Q8GNT8 329 PLATLDKALSQVDLLRSGLGAVQNRFDSVINNLNSTVNNLSASRSRIQDADYATEVSNMSRAQILQQAGTSVLAQANQSTQNVLSLLR--
Q9FAE7 405 ALKIIDAALSAVNGQRASLGALQSRFETTVNNLQSTSENMSASRSRIQDADFAAETANLSRSQILQQAGTAMVAQANQLPQGVLSLLK--
Q8ZF76 282 PLETLDDAIKQVDGLRSSLGAVQNRFESAVTNLNNTVTNLTSARSRIEDADYATEVSNMSRAQILQQAGTSVLSQANQVPQTVLSLLN--
Q7N5J4 268 PLETLDSALAQVDSLRSSLGAIQNRLESTVNNLNNTVNNLSAARSRIEDADYATEVSNMSRGQILQQAGTAVLAQANQVPQNVMSLLR--
O33578 405 AIGVIDVALSKISQSRSELGAVSNRLDSTISNLTNISTSVQAAKSQVMDADFAAESTNLARSQILSQASTAMLAQANSSKQNVLSLLRG-
Q56826 226 PLDTLDKALAQVDTMRSSLGAVQNRLESTVNNLNNTVNNLSAARSRIEDADYAVEVSNMSRGQILQQAGTSVLAQANQVPQTVLSLLR--
P42273 280 ALATLDNALSKVDESRSKLGAIQNRFQSTINNLNNTVNNLSASRSRILDADYATEVSNMSKNQILQQAGTAVLAQANQVPQTVLSLLR--
O31059 385 AIDAISDALAKVSAQRSALGSIQNRLEHSIANLDNVVENTNAAESRIRDTDMADEMVTYSKNNILMQAGQSMLAQANQATQGVLSILQ--
Q7VZC2 304 ALSKLDDAMKAVDEQRSSLGAIQNRFESTVANLNNTITNLSAARSRIEDSDYATEVSNMTKNQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR--
Q9F4A4 326 SIKTINSAIEQVSTQRSKLGAVQNRLEHTINNLNTSSENLTAAESRVRDVDMAKEMMAFSKNNILSQAAQAMLGQANQQPQGVLQLLR--
Q8P9C4 312 ALEIVDKALTSVNSSRADVGAVQNRFTSTIANLAATSENLTASRSRIADTDYAKTTAELTRTQILQQAGTAMLAQAKSVPQNVLSLLQ--
Q82UA3 192 ----IDDALKIVNSTRADLGAIQNRFSSAIANLQTSAENLSASRSRIQDADFAAETAALTRAQILQQAGVAMLSQANALPNNVLSLLR--
Q84IC5 403 VMDIADTAIANLDTIRANIGATQNQITSTINNISVTQVNVKAAESQIRDVDFASESANYSKANILAQSGSYAMAQANAASQNVLRLLQ--

Фиг. 2

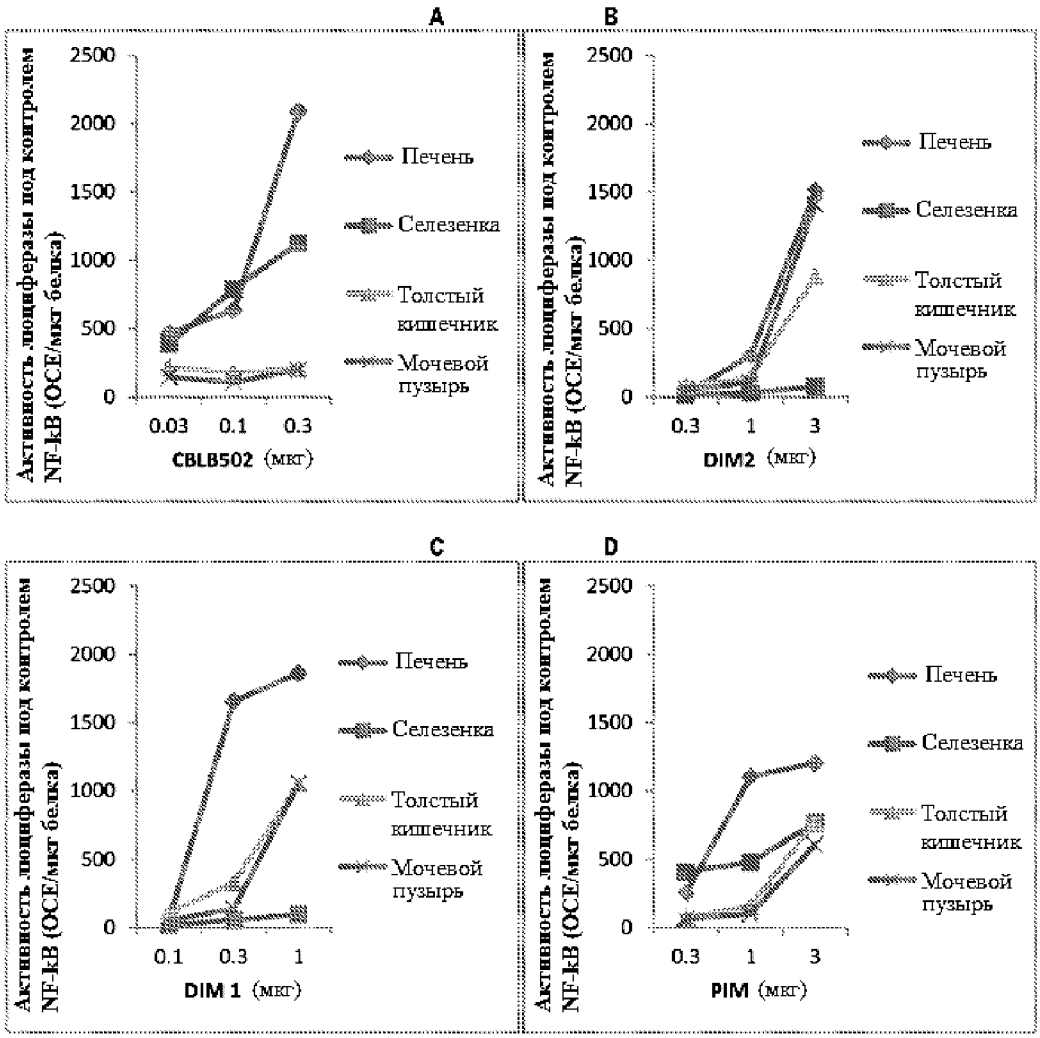
Значения эффективности по связыванию (темный цвет) и активации сигнализации (светлый цвет) (все нормализованные по CBLB502)



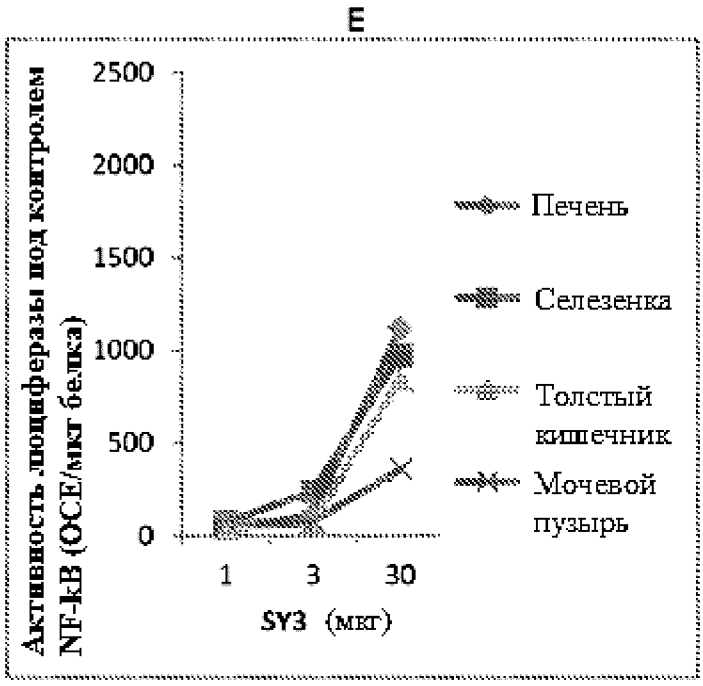
Фиг. 3


TLR5
петля LRR7
петля LRR9
C187-C222
Восходящая латеральная поверхность
Выпуклая поверхность
C25-C34
Вогнутая поверхность
LRRNT
FliC
αND1b
αCD1
αND1a
C-конец
N-конец
Первичная пограничная поверхность-A
Первичная пограничная поверхность-B
Пограничная поверхность димеризации- α
Пограничная поверхность димеризации - β
Консервативный домен D1

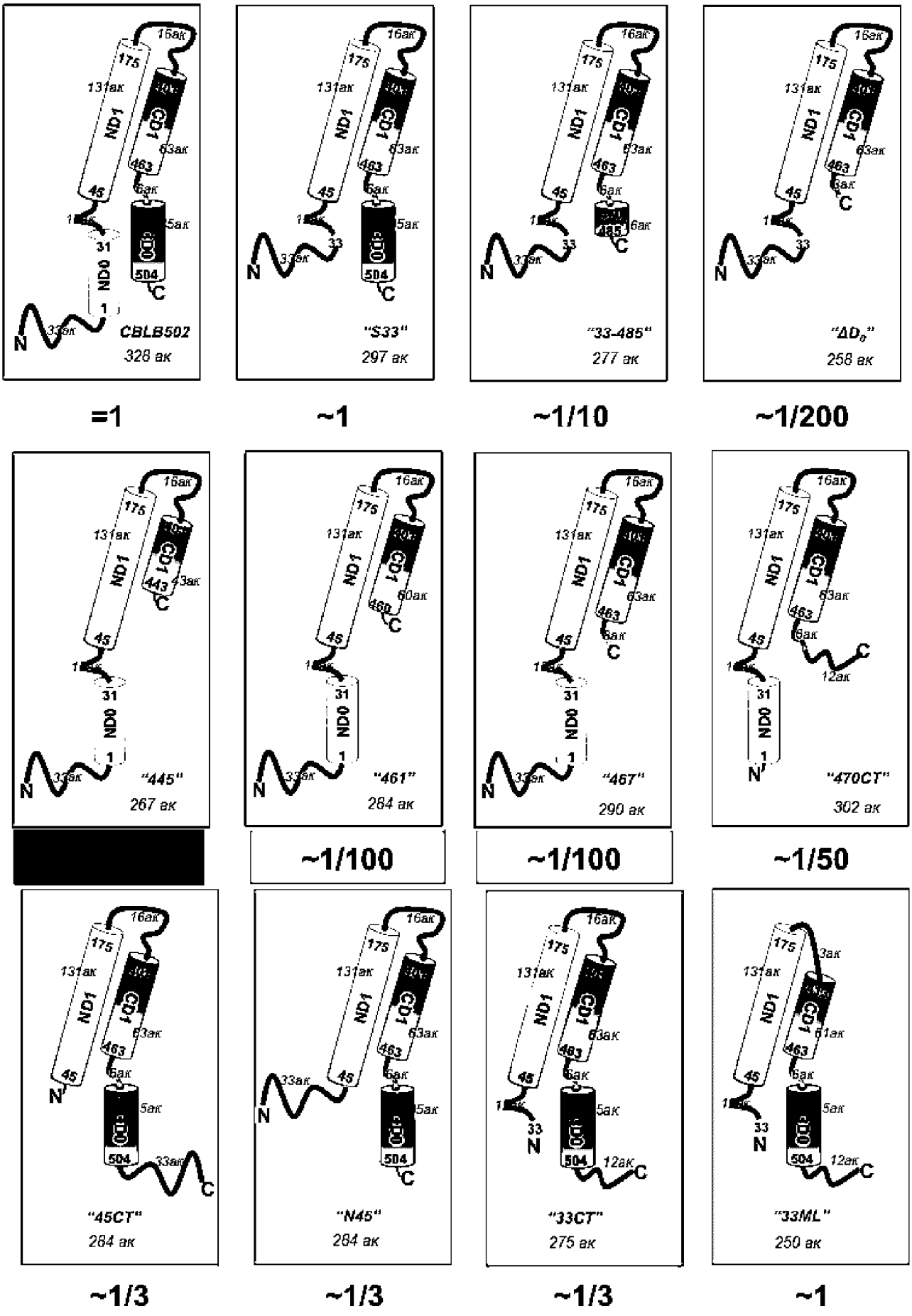
Фиг. 4


A
B
C
D
Активность люциферазы под контролем NF-kB (ОСЕ/мкг белка)
2500
2000
1500
1000
500
0
0.03
0.1
0.3
CBLB502 (мкг)
0.3
1
3
DIM2 (мкг)
0.1
0.3
1
DIM 1 (мкг)
PIM (мкг)
Печень
Селезенка
Толстый кишечник
Мочевой пузырь

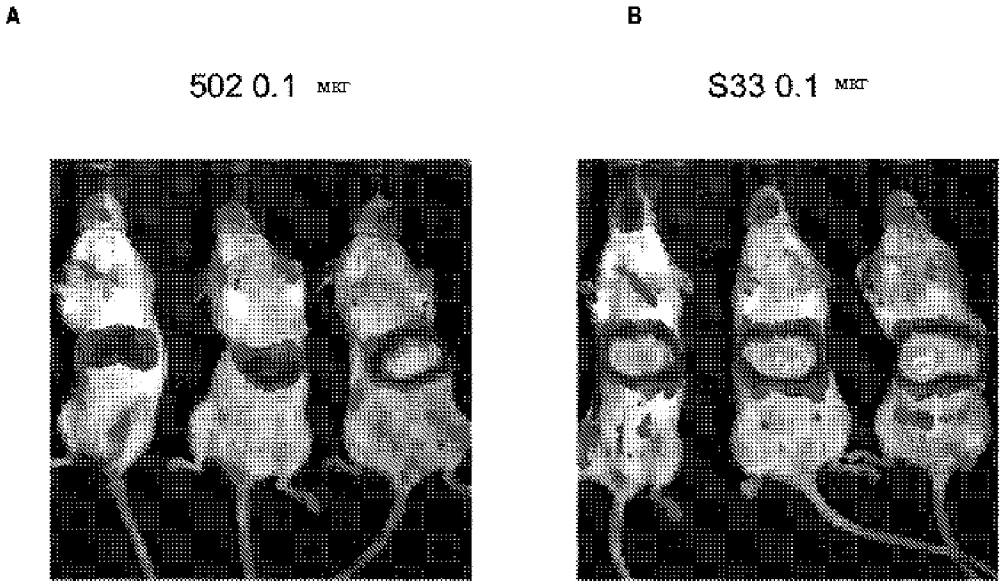
Фиг. 4 (cont.)


E
Активность люциферазы под контролем NF-kB (ОСЕ/мкг белка)
2500
2000
1500
1000
500
0
1
3
30
SY3 (мкг)
Печень
Селезенка
Толстый кишечник
Мочевой пузырь

Фиг. 5

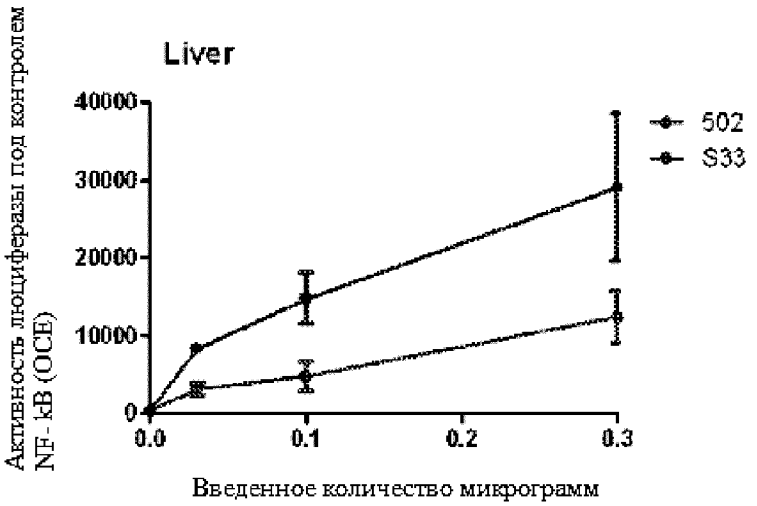

CBLB502
328 ак
=1
"S33"
297 ак
~1
"33-485"
277 ак
~1/10
"ΔD0"
258 ак
~1/200
"445"
267 ак
"461"
284 ак
~1/100
"467"
290 ак
~1/100
"470CT"
302 ак
~1/50
"45CT"
284 ак
~1/3
"N45"
284 ак
~1/3
"33CT"
275 ак
~1/3
"33ML"
250 ак
~1

Фиг. 6

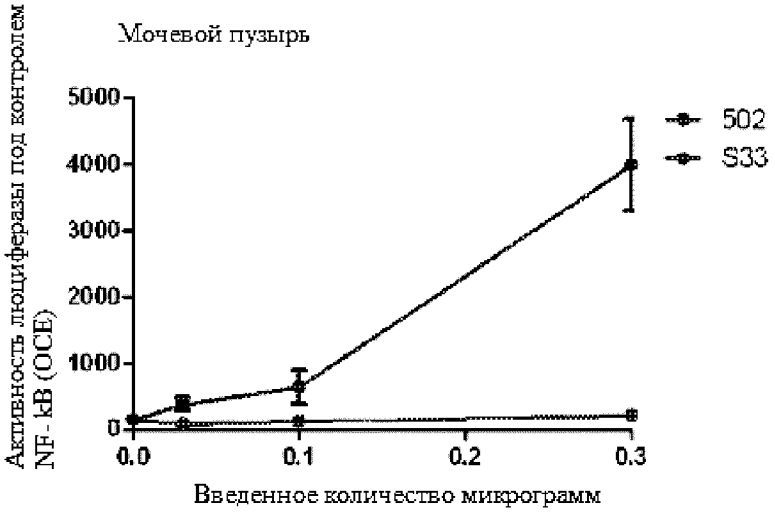


Фиг. 7

A

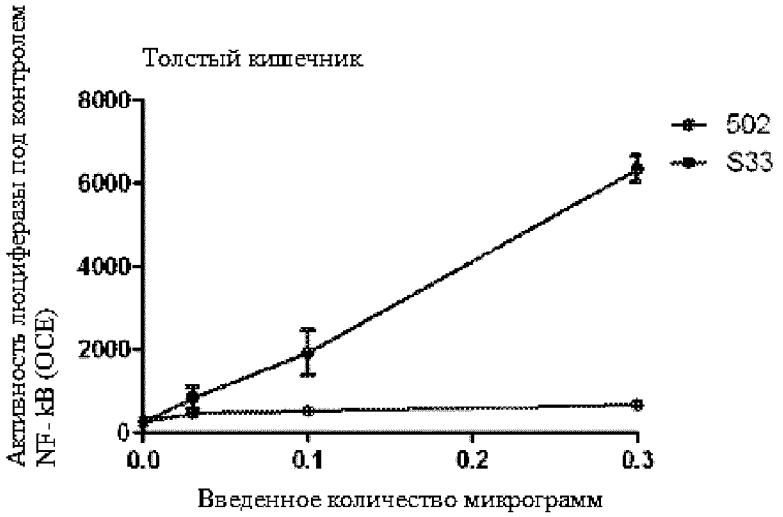

Liver
Активность люциферазы под контролем NF - kB (OCE)
40000
30000
20000
10000
0
0.0
0.1
0.2
0.3
Введенное количество микрограмм
502
S33

B

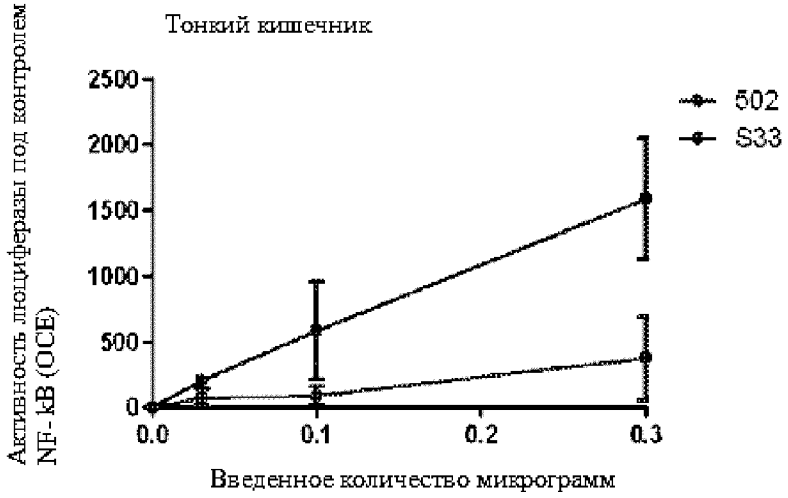

Мочевой пузырь
Активность люциферазы под контролем NF - kB (OCE)
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.0
0.1
0.2
0.3
Введенное количество микрограмм
502
S33

Фиг. 7 (cont.)

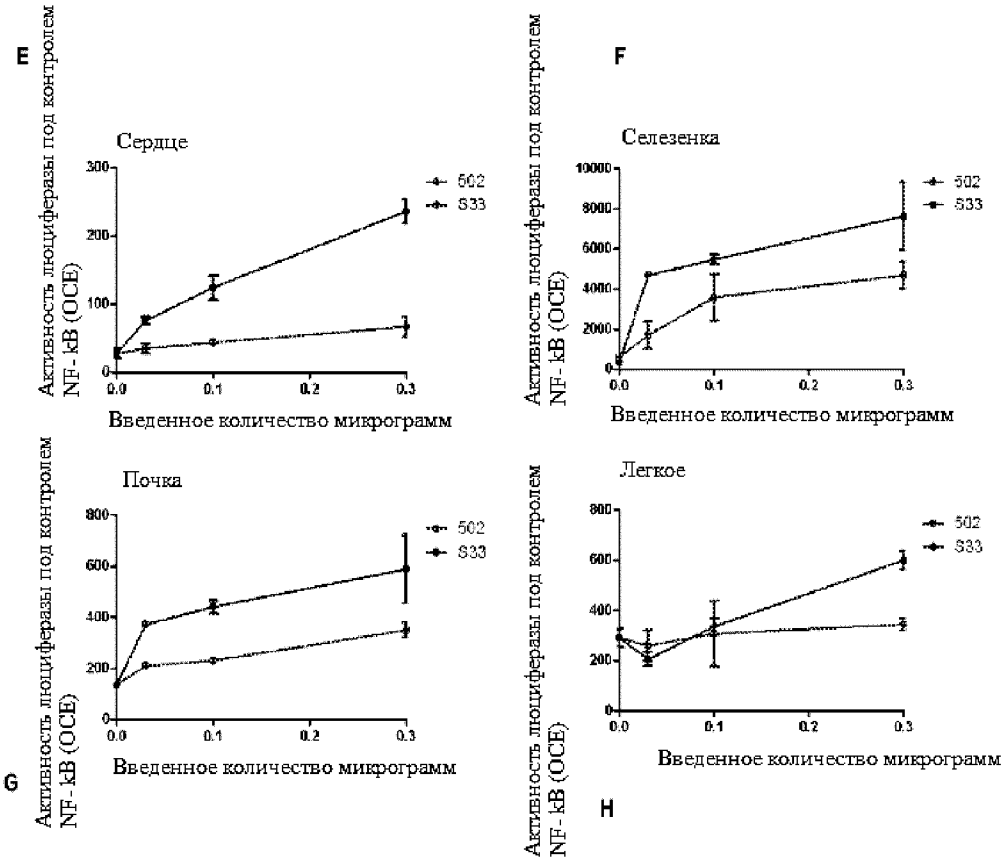
C


Толстый кишечник
Активность люциферазы под контролем NF-kB (OCE)
8000
6000
4000
2000
0
0.0
0.1
0.2
0.3
Введенное количество микрограмм
502
S33

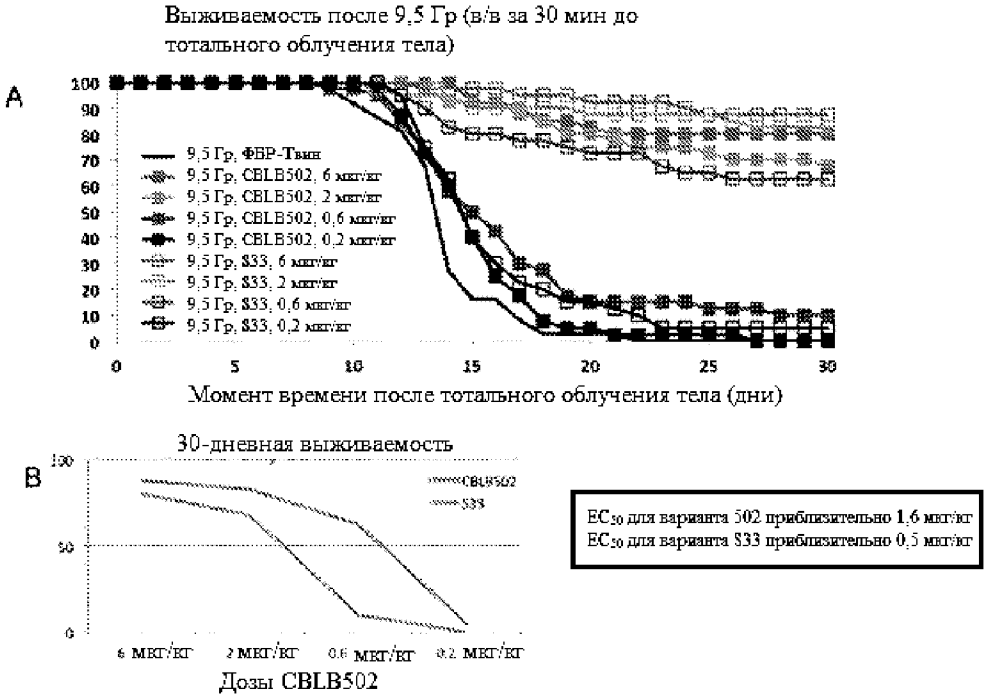
D


Тонкий кишечник
Активность люциферазы под контролем NF-kB (OCE)
2500
2000
1500
1000
500
0
0.0
0.1
0.2
0.3
Введенное количество микрограмм
502
S33

Фиг. 7 (cont.)

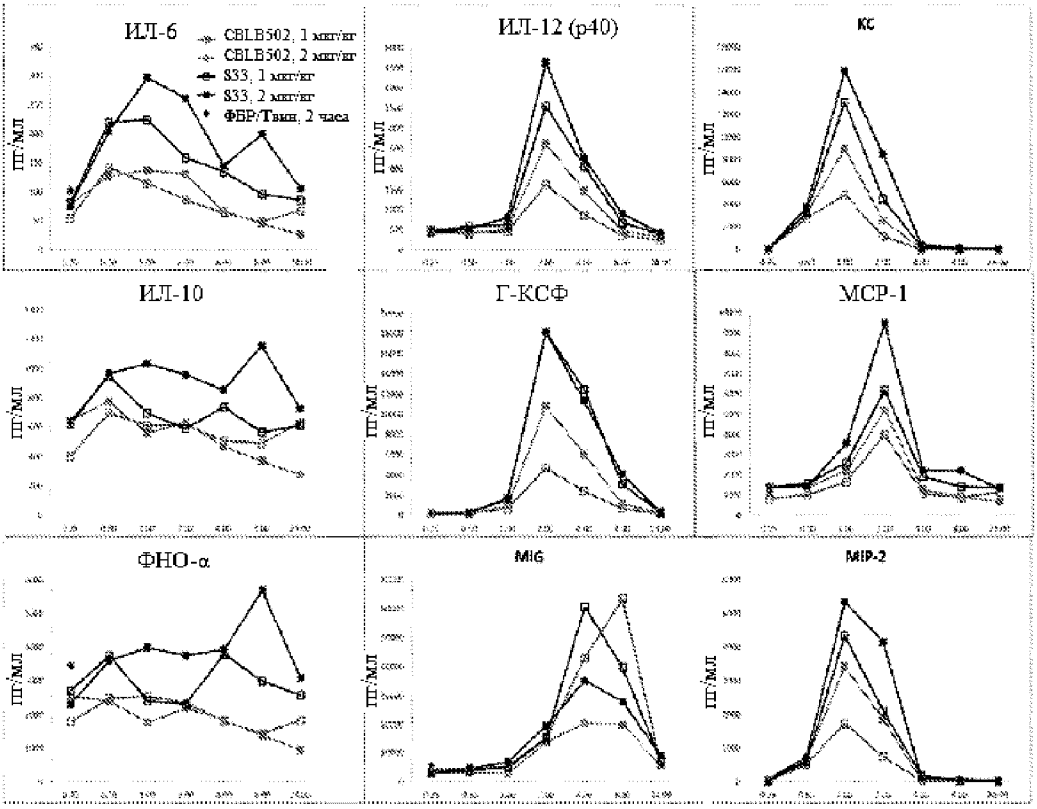

E
Сердце
Активность люциферазы под контролем NF-kB (OCE)
Введенное количество микрограмм
502
S33
F
Селезенка
G
Почка
H
Легкое

Фиг. 8

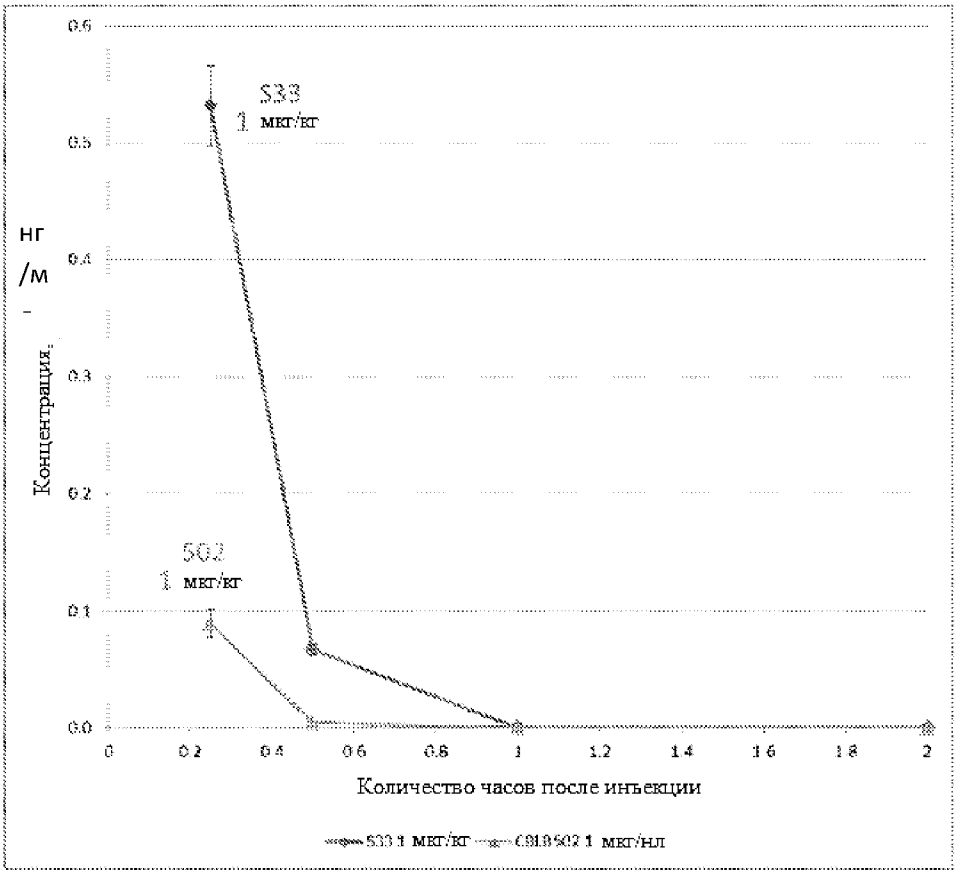


EC_{50} для варианта 502 приблизительно 1,6 мкг/кг
EC_{50} для варианта S33 приблизительно 0,5 мкг/кг

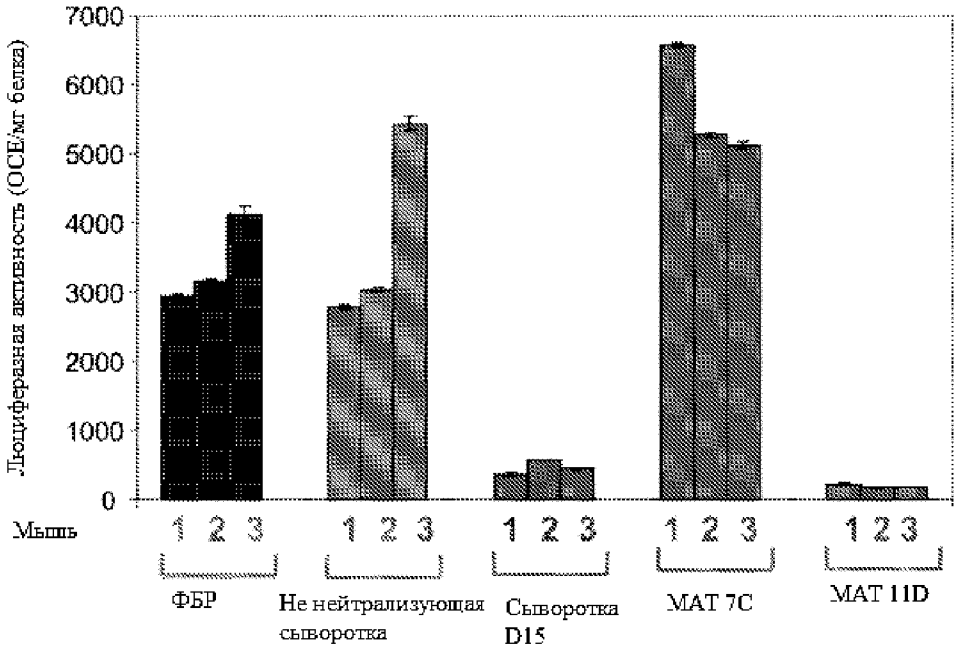
Фиг. 9


ИЛ-6
CBLB502, 1 мкг/кг
CBLB502, 2 мкг/кг
S33, 1 мкг/кг
S33, 2 мкг/кг
ФБР/Твин, 2 часа
пг/мл
ИЛ-12 (p40)
KC
ИЛ-10
Г-КСФ
MCP-1
ФНО-α
MIG
MIP-2

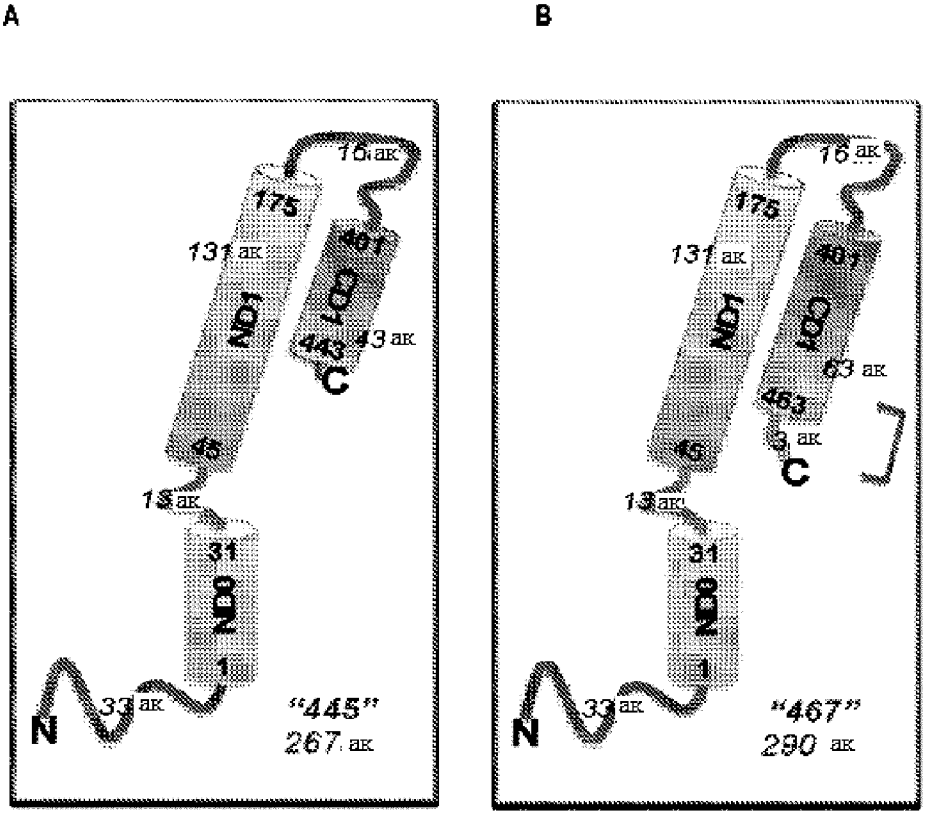
Фиг. 10


0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
нг
/м
Концентрация,
S33
1 мкг/кг
502
1 мкг/кг
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
1.6
1.8
2
Количество часов после инъекции
S33 1 мкг/кг
502 1 мкг/нл

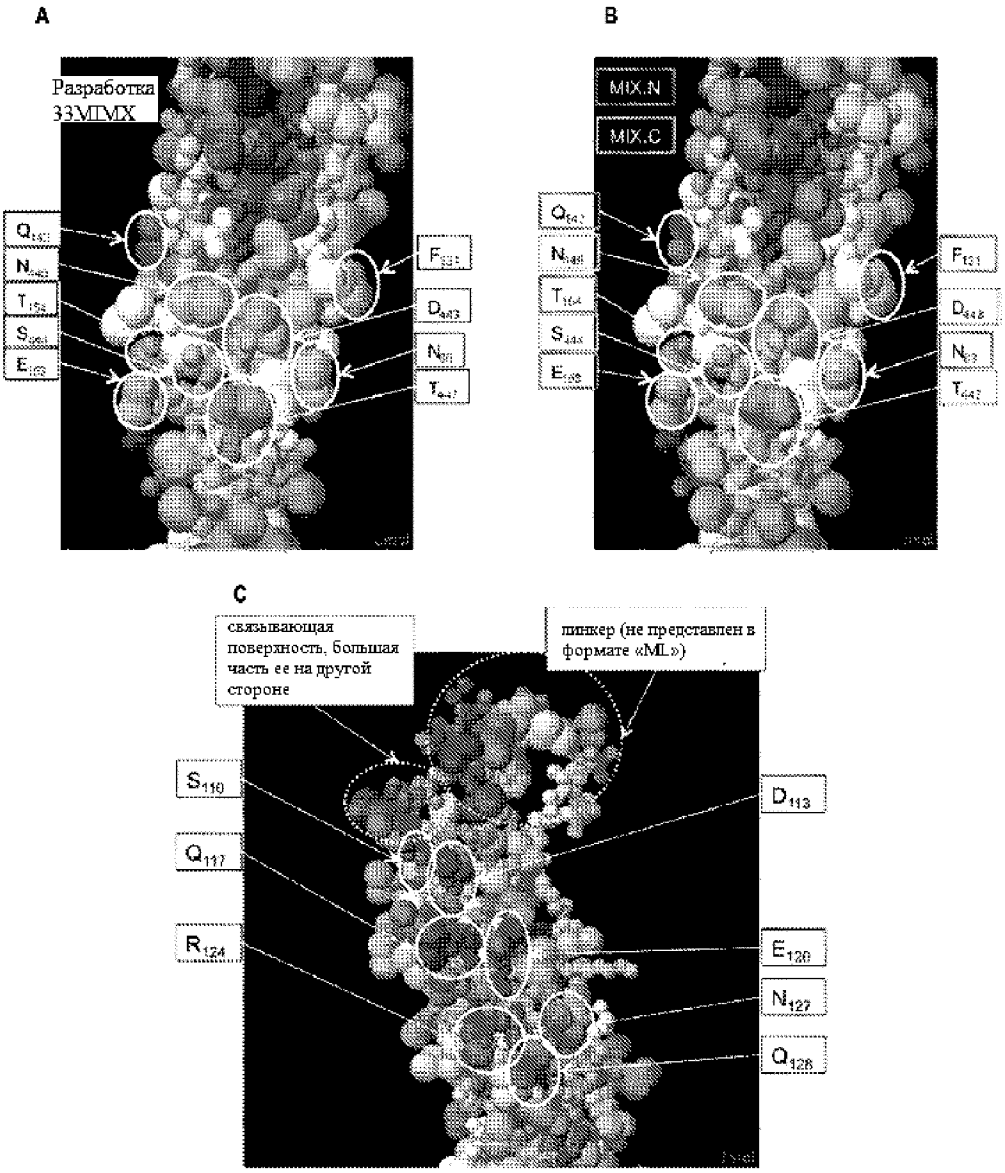
Фиг. 11


Люциферазная активность (ОСЕ/мг белка)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Мышь
1 2 3
1 2 3
1 2 3
1 2 3
1 2 3
ФБР
Не нейтрализующая сыворотка
Сыворотка D15
MAT 7C
MAT 11D

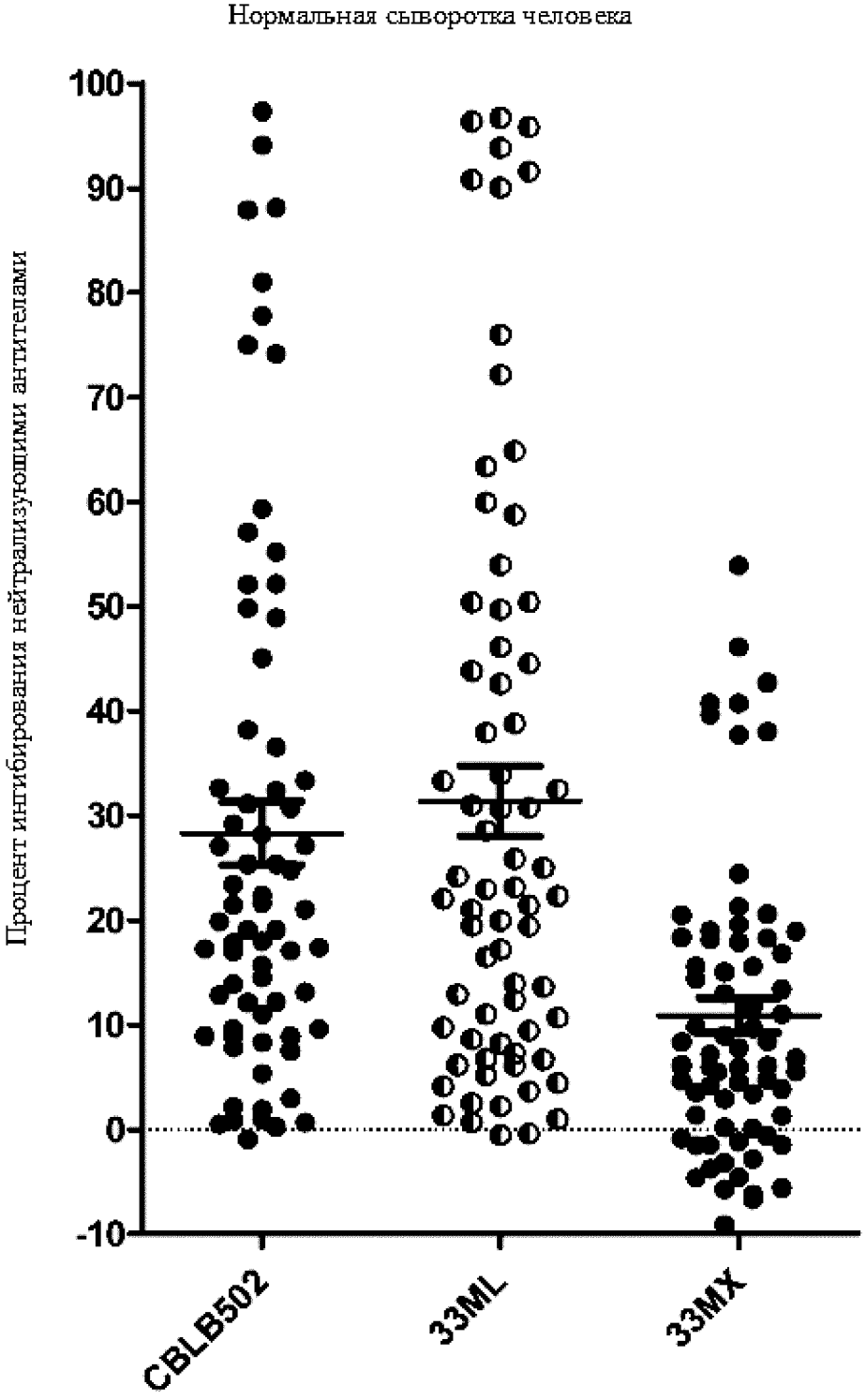
Фиг. 12


A
B
16 ак
175
131 ак
401
NDT
CDT
443
43 ак
C
45
13 ак
31
NDB
1
33 ак
N
"445"
267 ак
16 ак
176
131 ак
401
NDT
CDT
63 ак
463
3 ак
C
45
13 ак
31
NDB
1
33 ак
N
"467"
290 ак

Фиг. 13


A
Разработка 33MIMX
B
MIX.N
MIX.C
C
связывающая поверхность, большая часть ее на другой стороне
линкер (не представлен в формате «ML»)
S110
Q117
R124
D113
E120
N127
Q128

Фиг. 14


Нормальная сыворотка человека
Процент интибирования нейтрализующими антителами
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
CBLB502
33ML
33MX
CBLB502 или фрагменты

Фиг. 15

A

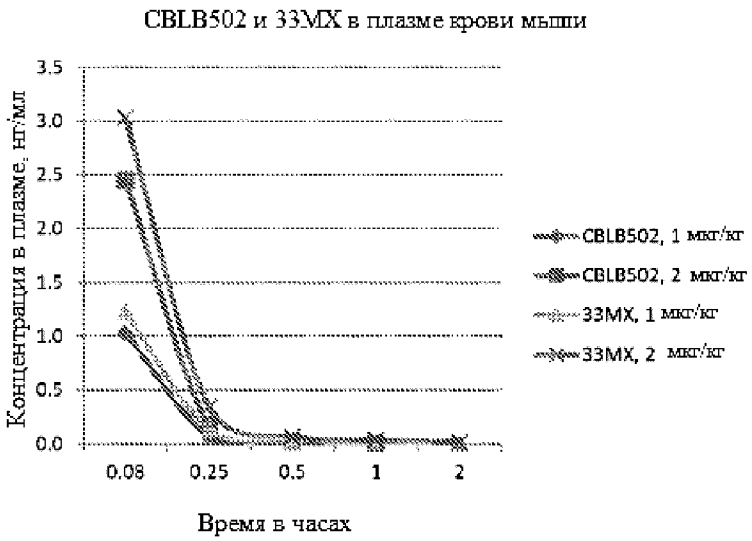
Время	Среднее CBLB502, нг/мл	
Часы	1 мкг/кг	2 мкг/кг
0.08	1.030	2.453
0.25	0.069	0.178
0.5	0.015	0.021
1	НПКО	0.005
2	НПКО	НПКО
4	НПКО	НПКО
8	НПКО	НПКО
24	НПКО	НПКО

Время	Среднее 33MX, нг/мл	
Часы	1 мкг/кг	2 мкг/кг
0.08	1.218	3.029
0.25	0.139	0.343
0.5	0.034	0.064
1	0.020	0.036
2	0.008	0.015
4	НПКО	НПКО
8	НПКО	НПКО
24	НПКО	НПКО

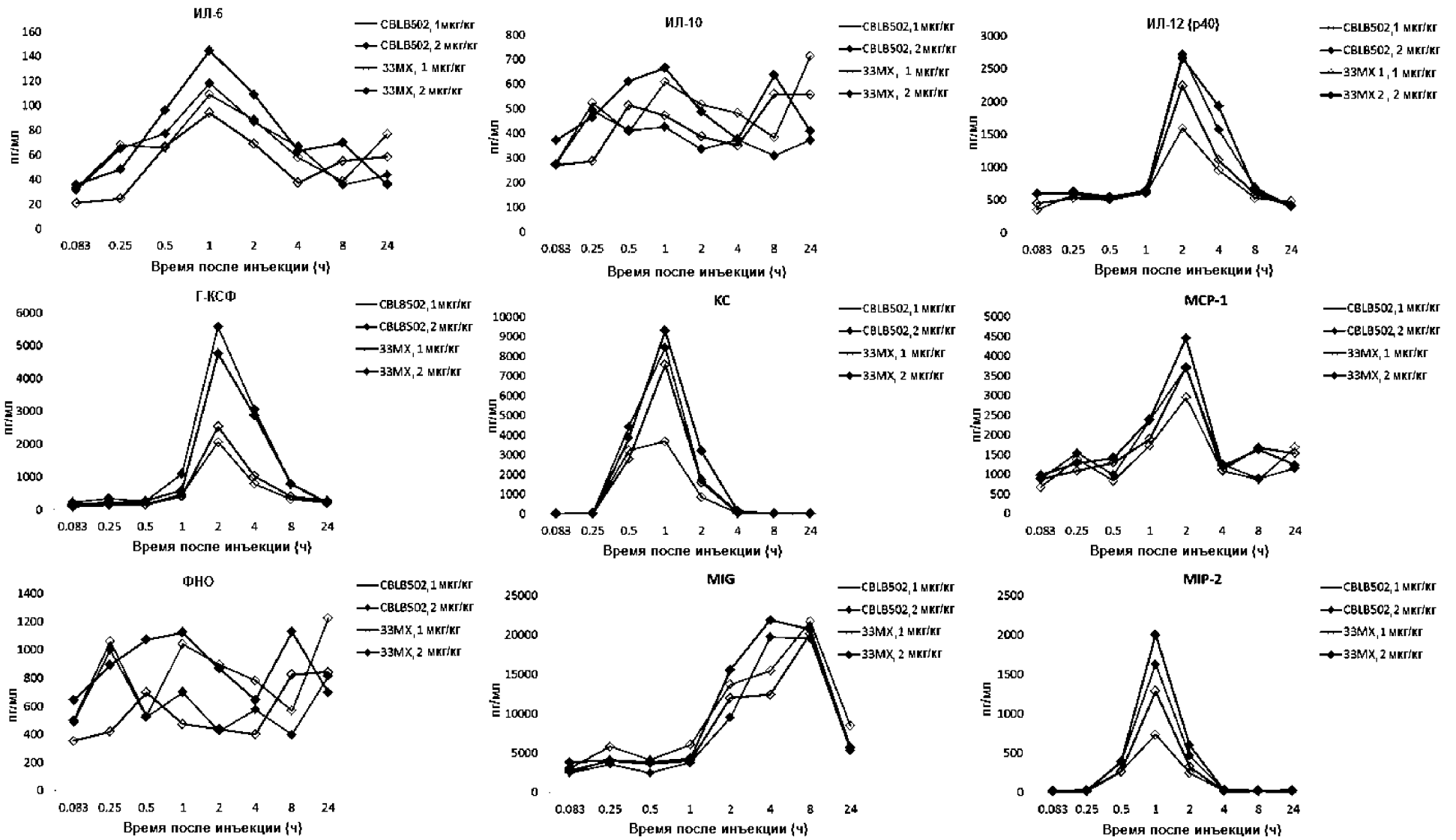
Время	Стандартное отклонение CBLB502, нг/мл	
Часы	1 мкг/кг	2 мкг/кг
0.08	0.823	1.051
0.25	0.025	0.037
0.5	0.010	0.004
1	Нет данных	0.011
2	Нет данных	Нет данных
4	Нет данных	Нет данных
8	Нет данных	Нет данных
24	Нет данных	Нет данных

Время	Стандартное отклонение 33MX, нг/мл	
Часы	1 мкг/кг	2 мкг/кг
0.08	0.224	0.789
0.25	0.029	0.153
0.5	0.006	0.011
1	0.010	0.008
2	0.001	0.010
4	Нет данных	Нет данных
8	Нет данных	Нет данных
24	Нет данных	Нет данных

B



Фиг. 16

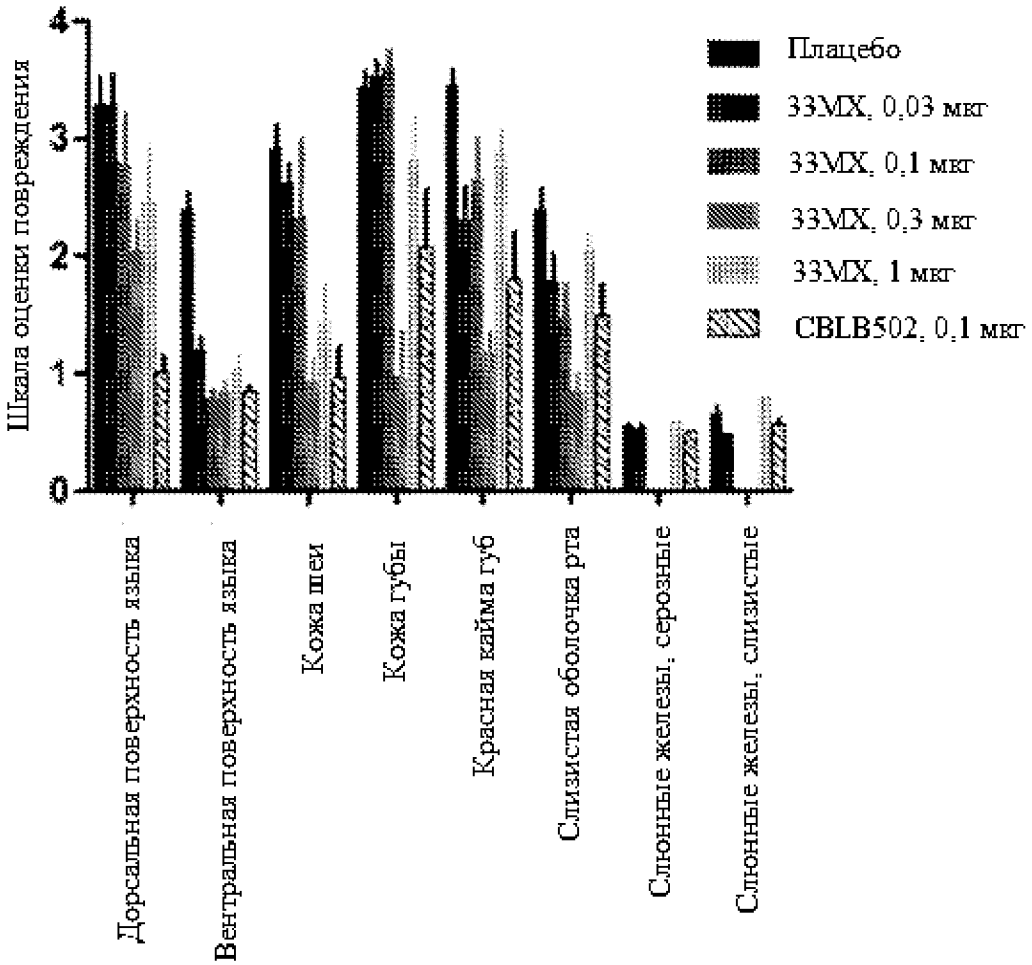


ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ
к ответу на уведомление от 11 апреля 2017 г.

Фиг. 17

Сердце
Тонкий кишечник
Почка
Легкие
Толстый кишечник
Мочевой пузырь
Печень
Селезенка
Мозг
ОСЕ/мг
Контроль
502, 0,1 мкг
502, 0,3 мкг
502, 1 мкг
502, 3 мкг
S33, 0,1 мкг
S33, 0,3 мкг
S33, 1 мкг
S33, 3 мкг
33MX, 0,1 мкг
33MX, 0,3 мкг
33MX, 1 мкг
33MX, 3 мкг

Фиг. 18


Шкала оценки повреждения
0
1
2
3
4
Плацебо
33MX, 0,03 мкг
33MX, 0,1 мкг
33MX, 0,3 мкг
33MX, 1 мкг
CBLB502, 0,1 мкг
Дорсальная поверхность языка
Вентральная поверхность языка
Кожа шеи
Кожа губы
Красная кайма губ
Слизистая оболочка рта
Слюнные железы, серозные
Слюнные железы, слизистые