

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035959**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.07

(51) Int. Cl. **C12N 9/36 (2006.01)**
C12N 9/50 (2006.01)

(21) Номер заявки
201691004

(22) Дата подачи заявки
2014.11.14

(54) ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННОГО ЭНДОЛИЗИНА KZ144

(31) **PCT/EP2013/073869**

(32) **2013.11.14**

(33) **EP**

(43) **2017.01.30**

(86) **PCT/EP2014/074671**

(87) **WO 2015/071436 2015.05.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛИСАНДО АГ (LI)

(72) Изобретатель:
**Миллер Стефан, Стернер Рейнхард,
Стуер Хейке (DE)**

(74) Представитель:
Гончаров В.В. (BY)

(56) **WO-A2-2010149792**

YVES BRIERS ET AL.: "Muralytic activity and modular structure of the endolysins of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages KZ and EL", *MOLECULAR MICROBIOLOGY*, vol. 65, no. 5, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 1334-1344, XP055119325, ISSN: 0950-382X, DOI:10.1111/j.1365-2958.2007.05870.x, abstract

BRIERS Y. ET AL.: "The high-affinity peptidoglycan binding domain of *Pseudomonas* phage endolysin KZ144", *BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US*, vol. 383, no. 2, 29 May 2009 (2009-05-29), pages 187-191, XP026057388, ISSN: 0006-291X, DOI:10.1016/J.BBRC.2009.03.161 [retrieved on 2009-04-05], abstract

A. FOKINE ET AL.: "Structure of the Bacteriophage KZ Lytic Transglycosylase gp144", *JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, vol. 283, no. 11, 14 March 2008 (2008-03-14), pages 7242-7250, XP055130395, ISSN: 0021-9258, DOI:10.1074/jbc.M709398200, abstract

LOPEZ R. ET AL.: "Enzymes for anti-infective therapy: phage lysins", *DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL*, vol. 1, no. 4, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 469-474, XP004694307, ISSN: 1740-6773, DOI:10.1016/J.DDSTR.2004.09.002, page 472

(57) Заявленное изобретение относится к полипептидам, содержащим аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность с последовательностью SEQ ID NO: 1. Упомянутые полипептиды предпочтительно расщепляют пептидогликан грамотрицательных бактерий, в частности бактерий *Pseudomonas* и/или *Campylobacter*. Дополнительно заявленное изобретение относится к нуклеиновым кислотам, кодирующим упомянутые полипептиды, векторам, включающим упомянутые нуклеиновые кислоты и соответствующим клеткам-хозяевам. И, наконец, заявленное изобретение относится к композициям, содержащим упомянутые полипептиды, нуклеиновые кислоты, векторы и/или клетки-хозяева, согласно заявленному изобретению.

B1**035959****035959****B1**

Заявленное изобретение относится к полипептидам, содержащим аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1. Упомянутые полипептиды предпочтительно расщепляют пептидогликан грамотрицательных бактерий, в частности, бактерий *Pseudomonas* и/или *Campylobacter*. Дополнительно, заявленное изобретение относится к нуклеиновым кислотам, кодирующим упомянутые полипептиды, векторам, включающим упомянутые нуклеиновые кислоты и соответствующим клеткам-хозяевам. И, наконец, заявленное изобретение относится к композициям, содержащим упомянутые полипептиды, нуклеиновые кислоты, векторы и/или клетки-хозяева, согласно заявленному изобретению.

Огромный, литический бактериофаг семейства *Myoviridae* фКЗ (280 334 bp) инфицирует *Pseudomonas aeruginosa*, важный условно-патогенный нозокомиальный патоген, устойчивый ко многим широко используемым антибиотикам, и, следовательно, являющийся причиной многих проблем внутрибольничной среды. В 2007 г., Briers et al. (*Molecular Microbiology* (2007) 65(5), 1334-1344) секвенировали геном упомянутого бактериофага и идентифицировали эндолизин KZ144, высоколитическую гидролазу пептидогликана. В WO 2010/149792, был предложен слитый белок, содержащий последовательность упомянутого эндолизина в качестве ферментативного элемента для расщепления клеточной стенки грамотрицательных бактерий.

Помимо общего действия упомянутых эндолизина и слитых белков, оказалось, что по некоторым техническим причинам, эндолизиновый полипептид показывает субоптимальные свойства, в частности, что касается стабильности и процессинга. Таким образом, присутствовала необходимость разработки дополнительного эндолизинового энзима (фермента) с предпочтительным улучшением свойств по данным параметрам. Соответственно, задачей заявленного изобретения является обеспечение наличия такого полипептида, который достигается практическим воплощением сущности изобретения, выраженной в прилагаемой формуле.

Далее следует краткое описание прилагаемых фигур, которые предназначены для более подробного иллюстрирования заявленного изобретения. Тем не менее, данные фигуры не несут ограничительного характера относительно сущности заявленного изобретения.

Фиг. 1 представляет SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 KZ144 эндолизин без N-терминального метионина, SEQ ID NO: 3 KZ144 эндолизин без N-терминального метионина и с остатками селенометионина вместо остатков метионина, SEQ ID NO: 4 KZ144 эндолизин с мутацией E115A без N-терминального метионина и SEQ ID NO: 5 KZ144 эндолизин.

Фиг. 2 представляет SEQ ID NO: 136 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с C14S и C50S (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 28) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 137 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с T82I, A206V и S232T (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 29) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 138 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с T82I, A206V, S232T, I122M; и A160T (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 30) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 139 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с C14S, C50S, I122M и A160T (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 31) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 140 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с C14S, C23S и C50S (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 32) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 141 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с T82I, A206V, S232T, I122M; A160T, C14S и C50S (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 33) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 142 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с T82I, A206N, S232T, I122M; A160T C14S и C50S (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 49) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 151 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), KZ144 без N-терминального метионина (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 2) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

В первом аспекте, заявленное изобретение относится к полипептиду, содержащему аминокислот-

ную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность с последовательностью SEQ ID NO: 1, в которой SEQ ID NO: 1 характеризуется тем, что

X1 может отсутствовать или любая аминокислота, в частности M,
 X14 - любая аминокислота, предпочтительно S, R или N, более предпочтительно S или R,
 X23 - любая аминокислота, предпочтительно S, R или N, более предпочтительно S,
 X50 - любая аминокислота, предпочтительно S, R или N, более предпочтительно S или N,
 X82 - любая аминокислота, предпочтительно T или I,
 X122 - любая аминокислота, предпочтительно I или M,
 X149 - любая аминокислота, предпочтительно M или P,
 X154 - любая аминокислота, предпочтительно L или T,
 X160 - любая аминокислота, предпочтительно A или T,
 X167 - любая аминокислота, предпочтительно I или L,
 X179 - любая аминокислота, предпочтительно N или E,
 X186 - любая аминокислота, предпочтительно V или Y,
 X206 - любая аминокислота, предпочтительно A, N или V,
 X212 - любая аминокислота, предпочтительно T или N,
 X224 - любая аминокислота, предпочтительно P или Q,
 X230 - любая аминокислота, предпочтительно N или Y,
 X232 - любая аминокислота, предпочтительно S или T;

и в которой полипептид не содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, или SEQ ID NO: 3, или SEQ ID NO: 4.

Аминокислотные белковые остатки могут быть модифицированы, например, ковалентными прикрепленими различных групп, как, например, углеводы и фосфаты. Прочие вещества могут быть более свободно ассоциированы с полипептидными цепочками, как, например, гемы или липиды, приводя к образованию конъюгированных полипептидов, которые также обозначают термином "полипептид", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения. Термин в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, также включает белки. Таким образом, термин "полипептид" также относится к комплексам из двух или более аминокислотных полимерных цепей. Термин "полипептид" не включает воплощения полипептидов с вариативными модификациями, часто встречающимися в технике, как, например, биотинилирование, ацетилирование, пегилирование, химические изменения amino-, SH- или карбоксигрупп (например, защитных групп) и т.д. Термин "полипептид" согласно данному описанию не ограничен специфичной длиной аминокислотной полимерной цепи, но обычно имеет длину примерно более 50 аминокислот, примерно более 100 аминокислот или даже примерно более 150 аминокислот. Обычно, но не обязательно, типичный полипептид согласно заявленному изобретению не превышает примерно 750 аминокислот в длину. Как будет представлено в описании далее по тексту, полипептид согласно заявленному изобретению может также представлять собой слитый белок, а именно, слияние как минимум двух последовательностей аминокислот, не встречающееся в такой комбинации в естественном состоянии в природе.

В данном описании термин "% идентичность последовательности", необходимо понимать следующим образом: две сравниваемые последовательности располагают на одной линии для максимальной корреляции между последовательностями. Данное действие может включать вставку "гэпов" в одной или обеих последовательностях для повышения соосности. Затем можно определить % идентичности по всей длине каждой из сравниваемых последовательностей (т.н. глобальное) совмещение по всей длине), что в особенности подходит для последовательностей одинаковой или схожей длины, или вдоль более коротких, определенных участков (т.н. локальное совмещение), что более подходит для последовательностей различной длины. В контексте данного описания аминокислотная последовательность, демонстрирующая "идентичность последовательности" как минимум, например, 95% в сравнении с запрашиваемой (искомой) аминокислотной последовательностью, означает то, что исследуемая аминокислотная последовательность идентична запрашиваемой последовательности, за исключением того, что исследуемая аминокислотная последовательность может включать до пяти аминокислотных сдвигов на каждые 100 аминокислот запрашиваемой аминокислотной последовательности. Иными словами, для получения аминокислотной последовательности с как минимум 95% идентичностью с запрашиваемой аминокислотной последовательностью, в исследуемой последовательности может возникнуть необходимость инсерции, делеции или замены до 5% (5 из 100) аминокислотных остатков другими аминокислотами. Методы сравнения идентичности и гомологичности двух или более последовательностей хорошо известны специалистам в данной области техники. Процент идентичности двух последовательностей можно, например, определить при помощи математического алгоритма. Предпочтительным, но не ограничивающим, примером используемого математического алгоритма может являться алгоритм Карлина - Karlin et al. (1993), PNAS USA, 90:5873-5877. Такой алгоритм интегрирован в семейство программных продуктов BLAST, например, программа BLAST или NBLAST (см. также Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215, 403-410 или Altschul et al. (1997), Nucleic Acids Res, 25:3389-3402), доступные с сайта NCBI по адресу ncbi.nlm.nih.gov) и FASTA (Pearson (1990), Methods Enzymol. 83, 63-98; Pearson and Lipman (1988), Proc.

Natl. Acad. Sci. U.S.A 85, 2444-2448.). Последовательности, которые идентичны другим, могут быть до определенной степени идентифицированы данными программами. Помимо этого, доступны программы в Wisconsin Sequence Analysis Package, версия 9.1 (Devereux et al., 1984, Nucleic Acids Res., 387-395), например программы BESTFIT и GAP, могут применять для определения % идентичности между двумя полипептидными последовательностями. BESTFIT использует алгоритм "локальной гомологичности" (Smith and Waterman (1981), J. Mol. Biol. 147, 195-197) и находит самый точный единственный участок схожести между двумя последовательностями. Если в данном описании есть ссылка на аминокислотную последовательность, демонстрирующую определенную степень идентичности последовательности в сравнении со стандартной (эталонной) последовательностью, то упомянутое различие в последовательности имеет место предпочтительно вследствие консервативных аминокислотных замен. Предпочтительно такая последовательность сохраняет активность стандартной последовательности, например, хотя, возможно, на более замедленном уровне. Кроме того, если в данном описании присутствует ссылка на последовательность, демонстрирующую, "как минимум" в определенном проценте идентичность последовательности, то 100%-ая идентичность последовательности предпочтительно не охвачена.

"Консервативные аминокислотные замены", как они трактуются в данном описании, могут произойти в пределах группы аминокислот, которые имеют достаточно схожие физико-химические свойства, с тем, чтобы замена между членами группы сохранила биологическую активность молекулы (см., например, Grantham, R. (1974), Science 185, 862-864). В частности, консервативные аминокислотные замены являются предпочтительно заменами, в которых аминокислоты происходят из того же самого класса аминокислот (например, основные аминокислоты, кислые аминокислоты, полярные аминокислоты, аминокислоты с алифатическими боковыми цепями, аминокислоты с положительно или отрицательно заряженными боковыми цепями, аминокислоты с ароматическими радикалами в боковых цепях, аминокислоты, боковые цепи которых могут вступить в водородные связи, например, боковые цепи, у которых есть гидроксильная функция, и т.д.). Консервативные замены являются в данном случае, например, заменой основного аминокислотного остатка (Lys, Arg, His) другим основным аминокислотным остатком (Lys, Arg, His), заменой алифатического аминокислотного остатка (Gly, Ala, Val, Leu, Ile) другим алифатическим аминокислотным остатком, заменой ароматического аминокислотного остатка (Phe, Tyr, Trp) другим ароматическим аминокислотным остатком, заменой треонина серином или лейцина изолейцином. Дополнительные консервативные аминокислотные замены известны специалистам в данной области техники.

Термин "деления", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, преимущественно относится к отсутствию 1, 2, 3, 4, 5 (или даже более 5) непрерывных аминокислотных остатков в производной последовательности в сравнении с соответствующей стартовой последовательностью, либо интра-секвенциально, либо на N- или C-конце.

Термин "инсерция", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, преимущественно относится к дополнительному интра-секвенционному присутствию 1, 2, 3, 4, 5 (или даже более 5) непрерывных аминокислотных остатков в производной последовательности в сравнении с соответствующей стартовой последовательностью.

Термин "аддиция", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, преимущественно к дополнительному присутствию 1, 2, 3, 4, 5 (или даже более 5) непрерывных аминокислотных остатков на N- и/или C-конце производной последовательности в сравнении с соответствующей стартовой последовательностью.

Термин "замена", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к присутствию аминокислотного остатка, расположенного на определенной позиции производной последовательности, отличного от аминокислотного остатка, присутствующего или отсутствующего на соответствующей позиции в стартовой последовательности. Как упомянуто выше, данные замены предпочтительно являются консервативными.

Термин "клеточная стенка", используемый в описании заявленного изобретения, относится ко всем компонентам, образующим внешнюю оболочку клетки грамотрицательной бактерии, обеспечивая, таким образом, ее целостность. В частности, термин "клеточная стенка" в том значении, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к пептидогликану, внешней мембране грамотрицательной бактерии с липополисахаридом, клеточной мембране бактерии, а также к дополнительным слоям на пептидогликане, как, например, капсулы, внешние белковые слои или слаймы.

Термин "удлинение аминокислотной последовательности", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к определенному удлинению аминокислотной последовательности в аминокислотной последовательности полипептида согласно заявленному изобретению. Упомянутая последовательность относится к последовательности катионного пептида, поликатионного пептида, амфипатичного пептида, гидрофобного пептида, суши-пептида и/или антимикробного пептида. Термин не включает обычные метки, такие как His-метки, а именно His5-метки, His6-метки, His7-метки, His8-метки, His9-метки, His10-метки, His11-метки, His12-метки, His16-метки и His20-метки, Strep-метки, Avi-метки, Muc-метки, Gst-метки, JS-метки, цистеин-метки, FLAG-метки и прочие метки, известные в данной области техники, белки, связывающие тиоредоксин или мальтозу (МСБ). Предпочтительно удли-

нение аминокислотной последовательности в данном описании имеет длину от примерно 6 до примерно 39 аминокислотных остатков.

В описании заявленного изобретения термин "катионный пептид" преимущественно относится к пептиду с положительно заряженными аминокислотными остатками. Предпочтительно, катионный пептид имеет значение pK_a (отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации) равное 9,0 или выше. Как правило, по крайней мере, четыре аминокислотных остатка катионного пептида могут быть положительно заряженными, например, лизин или аргинин. Термин "положительно заряженные" относится к боковым цепочкам аминокислотных остатков, которые имеют чистый положительный заряд при примерно физических условиях. Термин "катионный пептид", используемый в заявленном изобретении, также относится к поликатионным пептидам, а также включает катионные пептиды, которые содержат, например, менее 20%, предпочтительно менее 10% положительно заряженных аминокислотных остатков.

Термин "поликатионный пептид", используемый в описании заявленного изобретения, предпочтительно относится к пептиду, состоящему из преимущественно положительно заряженных аминокислотных остатков, в частности, остатков лизина и/или аргинина. Пептид состоит из преимущественно положительно заряженных аминокислотных остатков, причем как минимум примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или около 100% аминокислотных остатков представляют собой положительно заряженные аминокислотные остатки, в частности остатки лизина и/или аргинина. Те из аминокислотных остатков, которые не являются положительно заряженными, могут представлять собой нейтрально заряженные аминокислотные остатки и/или отрицательно заряженные аминокислотные остатки и/или гидрофобные аминокислотные остатки. Предпочтительно, те из аминокислотных остатков, которые не являются положительно заряженными, могут представлять собой нейтрально заряженные аминокислотные остатки, в частности серин и/или глицин.

Предпочтительными являются антимикробные пептиды. Антимикробный пептид может быть членом суперсемейства РНК-азы А, дефензином, кателицидином, гранулизином, гистатином, псориазинном, дермицидином или гепсидином. Антимикробный пептид может встречаться в естественном виде у насекомых, рыб, растений, паукообразных насекомых, позвоночных животных или млекопитающих. Предпочтительно, антимикробный пептид может встречаться в естественном виде у насекомых, рыб, растений, паукообразных насекомых, позвоночных животных или млекопитающих. Предпочтительно антимикробный пептид может встречаться в естественном виде в хрене, тутовом шелкопряде, тарантуле (паук-волк), лягушке, предпочтительно в *Xenopus laevis*, лягушках *Rana*, более предпочтительно в *Rana catesbeiana*, жабе, предпочтительно азиатской жабе *Bufo bufo garizans*, у мух, предпочтительно у дрозофилы, более предпочтительно у малой дрозофилы, *melanogaster*, в *Aedes aegypti*, у медоносной пчелы, полевого шмеля, предпочтительно в *Bombus pascuorum*, у мясной мухи, предпочтительно в серой мясной мухе *Sarcophaga*, у обыкновенного сокола, в скорпионе, мечехвосте, зубатке, предпочтительно в *Parasilurus asotus*, корове, овцах, свиньях, у жвачных животных, обезьян и человека. Как используется в данном описании, "антимикробный пептид" (АМП) может, в частности, быть пептидом, который не является катионным пептидом, поликатионным пептидом, амфипатичным пептидом, суши-пептидом, дефензином и гидрофобным пептидом, но, тем не менее, показывает антимикробную активность.

Термин "суши-пептид", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к белкам комплементарного контроля с короткими повторениями транскрипции. Суши модуль суши-пептидов функционирует как домен взаимодействия "белок-белок" в различных белках. Доказано, что пептиды, содержащие Sushi домен, показывают антимикробную активность. Предпочтительно суши-пептиды представляют собой натуральные пептиды.

Термин "амфипатичный пептид", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к пептидам, имеющим как гидрофильные, так и гидрофобные функциональные группы. Предпочтительно в контексте описания заявленного изобретения, термин "амфипатичный пептид" относится к пептиду, имеющему определенное расположение гидрофильных и гидрофобных групп, например, амфипатичные пептиды могут являться альфа-спиральными, с превалирующими неполярными боковыми цепями вдоль одной стороны спирали и полярными остатками вдоль остальной части поверхности.

Термин "гидрофобная группа", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к химическим группам, как, например, аминокислотные боковые цепи, которые преимущественно водонерастворимы, но растворимы в масляной фазе, причем растворимость в масляной фазе выше, чем растворимость в воде или водной фазе. В воде аминокислоты с гидрофобной боковой цепью взаимодействуют друг с другом для получения неводной среды. Примерами аминокислотных остатков с гидрофобными боковыми цепями являются остатки валина, изолейцина, лейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, цистеина, аланина, тирозина и пролина.

Термин "гидрофобный пептид", в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к гидрофобному пептиду, предпочтительно состоящему из преимущественно аминокислотных остатков с гидрофобными группами. Такой пептид предпочтительно состоит из преимущественно гидрофобных аминокислотных остатков, т.е., как минимум примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70,

75, 80, 85, 90, 95 или как минимум примерно 100% аминокислотных остатков, являющихся гидрофобными аминокислотными остатками. Те аминокислотные остатки, которые не являются гидрофобными, предпочтительно нейтральные и предпочтительно не гидрофильные.

Термин "метка" ("маркер"), в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к аминокислотной последовательности, которая в традиционной области техники слита с или включена в другую аминокислотную последовательность с целью: а) улучшения экспрессии всей аминокислотной последовательности или полипептида, б) содействия очистке всей аминокислотной последовательности или полипептида, в) содействия иммобилизации всей аминокислотной последовательности или полипептида и/или г) содействия детекции (обнаружения) всей аминокислотной последовательности или полипептида. Примерами меток являются His метки, например His5-метки, His6-метки, His7-метки, His8-метки, His9-метки, His10-метки, His11-метки, His12-метки, His16-метки и His20-метки, Strep-метки, Avi-метки, Мус-метки, GST-метки, JS-метки, цистеин-метки, FLAG-метки, HA-метки, тиоредоксин- или мальтоза-связывающие белки (МСБ), CAT, GFP, YFP и т.д. Специалистам в данной области техники известно большое количество меток, приемлемых для различных практических применений. Метка, например, может придавать меченому полипептиду свойство связывания с антителом в различных форматах твердофазного иммуноферментного анализа или прочих промышленных применениях.

Термин "содержащий" ("включающий"), в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, не ограничивается понятием "состоящий из" (т.е. исключающий присутствие прочих дополнительных субстанций). Напротив, термин "содержащий" подразумевает возможное наличие дополнительного вещества. Термин "содержащий" охватывает преимущественно осуществимые варианты практического воплощения в объеме притязаний заявленного изобретения с формулировкой "состоящий из" (т.е. исключающий присутствие прочих дополнительных субстанций) и "содержащий, но не [исключительно] состоящий из" (т.е. требующий присутствия прочих дополнительных субстанций), с предпочтением первому варианту.

Полипептид согласно заявленному изобретению может демонстрировать в аминокислотной последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1 как минимум один (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или даже все 17) из следующего перечня: X14 не является C; X23 не является C; X50 не является C; X82 является I; X122 является M; X149 является P; X154 является T, X160 является T; X167 является L; X179 является F; X180 является E; X186 является Y; X206 является N или V, X212 является N; X224 является Q; X230 является Y и/или X232 является T. Следует понимать, что номер, указывающий на позицию соответствующего аминокислотного остатка, представляет относительную позицию в последовательности согласно SEQ ID NO: 1, а не всю полную аминокислотную последовательность полипептида согласно заявленному изобретению, которая может быть и более длинной.

Новаторский полипептид демонстрирует, как упомянуто выше, как минимум 90% идентичность последовательности. Такой полипептид может вследствие этого иметь более высокий уровень идентичности последовательности, например, может иметь как минимум примерно 95%, как минимум примерно 96%, как минимум примерно 97%, как минимум примерно 98%, как минимум примерно 98,5%, как минимум примерно 99% (т.е., отклонение менее чем на 3 аминокислоты), как минимум примерно 99,3% (т.е., отклонение менее чем на 2 аминокислоты), как минимум примерно 99,5%, как минимум примерно 99,6% или даже 100% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1.

Новаторский полипептид, содержащий последовательность, разделяющую заданный уровень идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (или ее прочие специфические последовательности, см. далее по тексту) может, например, отклоняться от эталонной последовательности при помощи аддиции, замены, вставки (инсерции) или делеции одного или более аминокислотных остатков и всех возможных их комбинаций. Только лишь для ясности понимания, указано, что данные комбинации относятся к определенным позициям в последовательности. "Делеция", сопровождаемая "аддицией", или "аддиция", сопровождаемая "делецией" одной или более аминокислот, в той же самой относительной позиции, не является комбинацией "аддиции" и "делеции" (или наоборот), но попадает в рамки термина "замена". Предпочтительно отклонения в последовательности от последовательности SEQ ID NO: 1 (или ее прочих специфических последовательностей, см. далее по тексту) являются консервативными, т.е. консервативными заменами. Даже более предпочтительно, отклонение в последовательности ограничивается теми позициями в SEQ ID NO: 1 (или ее прочих специфических последовательностях, см. далее по тексту), которые были определены как не критичные для ферментной активности, т.е. X1, X14, X23, X50, X82, X122, X149; X160, X167, X179, X180, X186; X206; X212; X224; X230 и/или X232.

Предпочтительно полипептид согласно заявленному изобретению демонстрирует в аминокислотной последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1 остаток глутаминовой кислоты в позиции 115. Как показано в публикации Briers et al. (Molecular Microbiology (2007) 65(5), 1334-1344), мутация E115A привела к потере активности примерно 70% энзима. Таким образом, поскольку новаторский полипептид, содержащий данную мутацию, не будет приводить к потере активности и может выполнять различные технические функции, несомненно предпочтительно, чтобы данная мутация отсутствовала в удлинении последова-

тельности согласно SEQ ID NO: 1 в пределах новаторского полипептида.

В особенно предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения, полипептид согласно заявленному изобретению содержит последовательность SEQ ID NO: 1.

Авторы заявленного изобретения обнаружили, что три остатка цистеина в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5 (KZ144 последовательность эндолизина) не играют существенной роли в ферментной активности. Так, в последовательности согласно SEQ ID NO: 1 (консенсусная последовательность согласно заявленному изобретению) новаторского полипептида (или как минимум 90% идентичности последовательности с ней), в некоторых воплощениях X14 не является С, X23 не является С, или X50 не является С. Комбинации возможны, например, X14 и X23 не являются С, X14 и X50 не являются С, или X23 и X50 не являются С. Аналогично, также возможно, что ни X14, ни X23, ни X50 не являются С. В принципе, данные аминокислотные остатки можно удалить или заменить любыми другими аминокислотами. Примерами таких других аминокислот являются S, R и N. Таким образом, X14 может, например, являться S, N, или R; более предпочтительно S или R; наиболее предпочтительно R; X23 может, например, являться S, N, или R, более предпочтительно S; и X50 может, например, являться S, N, или R, более предпочтительно S или N; наиболее предпочтительно N. X14, X23 и X50 могут, естественно, иметь различные аминокислотные замены, например X14 может являться R, а X23 и X50 могут являться S; или X14 и X23 являются S, а X50 - N; X14 может являться R, а X23 - S, X50 - N и т.п. Любая другая возможная комбинация также применима в данном изобретении. Предпочтительны консервативные аминокислотные замены. Особенно предпочтительна замена остатком серина остатка цистеина. Таким образом, особенно предпочтительные примеры согласно заявленному изобретению следующие: X14 является S, X23 является S или X50 является S. Конечно, возможны и такие варианты: X14 и X23 являются S, или X14 и X50 являются S, или X23 и X50 являются S. X14, X23 и X50 также могут быть все S. Отсутствие одного или более, или даже всех этих трех остатков цистеина обладает преимуществом в том, что снижается риск агрегации (например, путем нежелательного образования дисульфидных мостиков) полипептида согласно заявленному изобретению, что делает данный вариант предпочтительным воплощением заявленного изобретения.

Помимо необязательности наличия вышеупомянутых остатков цистеина авторы заявленного изобретения также обнаружили, что прочие различные остатки в последовательности SEQ ID NO: 5 также не являются незаменимыми и, более того, могут быть заменены другими остатками, увеличивая таким образом, например, теплоустойчивость новаторского полипептида. Примерами таких замен являются X82I, X122M, X149P; X154T, X160T, X167L, X179F, X180E, X186Y, X206V, X206N, X212N, X230Y и X232T. Данные замены могут быть единичными или в любой комбинации. Типичной комбинацией является сочетание X122M и X160T. Прочими неограничительными примерами комбинаций служат

X82I, X206V плюс X232T; X82I, X122M, X160T, X206V,
 плюс X232T; X82I, X122M, X160T, X206N, плюс X232T; X82I, X122M, X206V,
 плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X160T, X206V, плюс X232T; X82I, X122M,
 X160T, X180E, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X160T, X186Y, X206V, плюс
 X232T; X82I, X122M, X160T, X206V, X230Y, плюс X232T; X82I, X122M, X149P,
 X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X160T, X206V, плюс X232T; X82I,
 X122M, X149P, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X167L, X206V, плюс
 X232T; X82I, X122M, X149P, X179F, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X149P,
 X206V, X212N плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X206V, X224Q плюс X232T;
 X82I, X122M, X149P, X154T, X206V, плюс X232T

и т.п. Естественно, данный второй тип аминокислотных модификаций можно комбинировать с вышеупомянутыми заменами цистеина в любой возможной комбинации.

Неограничивающими примерами данных комбинаций являются

X14S, X50S,
 X122M and X160T; X14S, X50S, X82I, X122M, X160T, X206V, и X232T; X14S,
 X50S, X82I, X122M, X160T, X206N, и X232T; X14S, X50S, X82I, X122M, X206V,
 и X232T; X14S, X50S, X82I, X122M, X149P, X160T, X206V, и X232T; X14S,
 X50S, X82I, X122M, X160T, X180E, X206V, и X232T; X14S, X50S, X82I, X122M,

X160T, X186Y, X206V, и X232T; X14S, X50S, X82I, X122M, X160T, X206V, X230Y, и X232T; X14R, X50S, X82I, X122M, X160T, X206V, и X232T; X14S, X50N, X82I, X122M, X160T, X206V, и X232T; X14R, X50S, X82I, X122M, X149P, X206V, и X232T; X14R, X50S, X82I, X122M, X149P, X160T, X206V, и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X206V, и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X167L, X206V, и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X179F, X206V, и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X206V, X212N, и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X206V, X224Q и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X154T, X206V, и X232T; и т.п.

В SEQ ID NO: 1 (консенсусная последовательность согласно заявленному изобретению) первый аминокислотный остаток обозначен как либо отсутствующий, либо как любая аминокислота, в частности М. Результаты проведенных исследований, авторами заявленного изобретения, и из предшествующего уровня техники (см. WO 2010/149792) показывают, что N-терминальный метионин KZ144 является необязательным. Таким образом, в некоторых воплощениях заявленного изобретения, позиция X1 в последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 1 в новаторском полипептиде не является М. Если полипептид согласно заявленному изобретению демонстрирует, например, на N-терминальном конце последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 1, дополнительные элементы последовательности, таковые могут иметь полезные свойства, например, для повышения эффективности экспрессии в клетке-хозяине, в случае, если метионин в позиции 1 по SEQ ID NO: 1 удален или заменен на другую аминокислоту с целью избежать иницилирующего кодона в соответствующей нуклеотидной последовательности, что может потенциально привести к одновременной экспрессии полипептида с отсутствующими дополнительными элементами последовательности, расположенными преимущественно на N-терминальном конце. С другой стороны, если отсутствуют дополнительные элементы последовательности на N-терминальном конце новаторского полипептида, X1, конечно, является предпочтительно метионином (например, для экспрессии). Однако для ферментной активности X1 никогда не требуется.

Последовательности, попадающие в определение SEQ ID NO: 1, которая в особенности была протестирована авторами изобретения, представляют собой, например, SEQ ID NOs: 6-27 (и соответствующие последовательности без N-терминального метионина, SEQ ID NOs: 28-49).

Следует понимать, что все вышеописанное касательно исходной последовательности SEQ ID NO: 1 относится в аналогичной степени и к более специфическим последовательностям. Так, исключительно для ясности понимания упомянуто, что полипептид согласно заявленному изобретению, содержащий последовательность, демонстрирующую как минимум 90% идентичность последовательности с исходной последовательностью SEQ ID NO: 1, как описано выше, может в предпочтительных вариантах практического воплощения несомненно демонстрировать аналогичным способом как минимум 90% идентичность последовательности с более специфическими последовательностями SEQ ID NO: 1, изложенными или даже раскрытыми в данном описании. Таким образом, в предпочтительных воплощениях заявленного изобретения полипептид согласно заявленному изобретению может, например, содержать последовательность, демонстрирующую как минимум 90% идентичность последовательности с последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 6-49, причем полипептид не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 3, ни SEQ ID NO: 4.

Полипептид согласно заявленному изобретению может содержать помимо энзимной аминокислотной последовательности, например, последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (или другими последовательностями, попадающими в данное определение), дополнительные удлинения аминокислотной последовательности, например, аналогичные раскрытым в WO 2010/149792. Полипептид согласно заявленному изобретению может, например, дополнительно содержать как минимум одно удлинение аминокислотной последовательности, выбираемое из группы, состоящей из амфипатичного пептида, катионного пептида, поликатионного пептида, гидрофобного пептида или натурального антимикробного пептида, как, например, суши-пептид и дефензин. Такие дополнительные удлинения аминокислотной последовательности могут улучшать антимикробные свойства новаторского полипептида. В некоторых воплощениях новаторский полипептид может содержать как минимум два различных удлинения аминокислотной последовательности, выбираемое из группы: амфипатичный пептид, катионный пептид, поликатионный пептид, гидрофобный пептид или натуральный антимикробный пептид, как, например, суши-пептид и дефензин.

Данные одно или более дополнительные удлинения аминокислотной последовательности могут присутствовать на N- или C-концах последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1. Они могут, например, присутствовать на N- или C-концах новаторского полипептида. Предпочтительными примерами таких дополнительных удлинений аминокислотной последовательности (без ограничительного признака) являются последовательности KRK и SEQ ID NOs: 50-120, как описано подробно далее по тексту. Полипептид со-

гласно заявленному изобретению может содержать как минимум одно дополнительное удлинение аминокислотной последовательности, выбираемое из данной группы. Для дополнительной информации, в особенности, что касается общих и специфических характеристик возможных дополнительных удлинений аминокислотной последовательности, см. также, например, WO 2010/023207, WO 2010/149792, WO 2010/149795 и WO 2012/085259.

Примеры удлинений катионной и поликатионной аминокислотных последовательностей приведены в нижеследующей таблице.

Таблица 1

удлинение аминокислотной последовательности	длина	SEQ ID NO:
KRKKRK	6	SEQ ID NO:50
KRXKR	5	SEQ ID NO:51
KRSKR	5	SEQ ID NO:52
KRGSG	5	SEQ ID NO:53
KRKKRKKRK	9	SEQ ID NO:54
RRRRRRRRR	9	SEQ ID NO:55
KKKKKKKKK	8	SEQ ID NO:56
KRKKRKKRKK	10	SEQ ID NO:57
KRKKRKKRKKRK	12	SEQ ID NO:58
KRKKRKKRKKRKKR	14	SEQ ID NO:59
KKKKKKKKKKKKKKKKK	16	SEQ ID NO:60
KRKKRKKRKKRKKRKKRK	18	SEQ ID NO:61
KRKKRKKRKKRKKRKKRKK	19	SEQ ID NO:62
RRRRRRRRRRRRRRRRRR	19	SEQ ID NO:63
KKKKKKKKKKKKKKKKKKK	19	SEQ ID NO:64
KRKKRKKRKRKRKKRKKRK	20	SEQ ID NO:65
KRKKRKKRKRKRKKRKKRKK	21	SEQ ID NO:66
KRKKRKKRKKRKKRKKRKKRK	21	SEQ ID NO:67
KRKKRKKRKRKGSGKRKKRKKRK	22	SEQ ID NO:68
KRKKRKKRKRKGSGGKRKKRKKRK	24	SEQ ID NO:69
KRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKK	25	SEQ ID NO:70
KRKKRKKRKRKRKKRKKRKRKRKRKKRKK	31	SEQ ID NO:71
KRKKRKKRKRKGSGGKRKKRKKRKGSGGKRKKRKKRK	38	SEQ ID NO:72
KRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKK	39	SEQ ID NO:73
KRKKRKKRKRKRKKRKKRKRKRKRKKRKKRKRKRKRKRKRKRKRKK	42	SEQ ID NO:74

Примеры антимикробных аминокислотных последовательностей, которые могут применять в практических воплощениях заявленного изобретения, приведены в нижеследующей табл. 2.

Таблица 2

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO
LL-37	LLGDFFRKSKKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPVPT ES	SEQ ID NO:75
SMAP-29	RGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRIRIAG	SEQ ID NO:76
Индолицидин	ILPWKWPWWPWR	SEQ ID NO:77
Протегрин	RGGRLCYCRRRFCVCVGR	SEQ ID NO:78
Цекропин P1	SWLSKTAKKLENSAKKRISGIAIAIQGGPR	SEQ ID NO:79
Маганин	GIGKFLHSACKFGKAFVGEIMNS	SEQ ID NO:80
Плейроцидин	GWGSFFKKAHVGVGKHAALTHYL	SEQ ID NO:81
Цекропин A (A.aegypti)	GGLKKLGKKLEGAGKRVFNAAEKALPVVAGAK ALRK	SEQ ID NO:82
Цекропин A (D. melanogaster)	GWLKKIGKKIERVGQHTRDATIQGLGIPQQAANV AATARG	SEQ ID NO:83
Буфорин II	TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK	SEQ ID NO:84
Саркотоксин IA	GWLKKIGKKIERVGQHTRDATIQGLGIAQQAAN VAATAR	SEQ ID NO:85
Апидаэцин	ANRPVYIPPPRPPHRL	SEQ ID NO:86
Аскафин 5	GIKDWIKGAACKLIKTVASHIANQ	SEQ ID NO:87
Нигроцин 2	GLLSKVLGVGKKVLCGVSLVC	SEQ ID NO:88
Псевдин 1	GLNTLKKVFQGLHEAIKLNNHVQ	SEQ ID NO:89
Раналексин	FLGGLIVPAMICAVTKKC	SEQ ID NO:90
Мелттин	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	SEQ ID NO:91
Ликотоксин 1	IWLTALKFLGKHAACKLAKQQLSKL	SEQ ID NO: 92
Паразин 1	KGRGKQGGKVRKAKATRSS	SEQ ID NO: 93
Буфорин I	AGRKKQGGKVRKAKATRSSRAGLQFPVGRVHR LLRKGNV	SEQ ID NO: 94
Дермасептин 1	ALWKTMLKKLGTMLHAGKAALGAAADTISQG TQ	SEQ ID NO: 95
Бактенецин 1	RLCRIVVIRVCR	SEQ ID NO: 96
Танатин	GSKKPVPIIYCNRRTGKQCRM	SEQ ID NO: 97
Бревинин 1T	VNPILGVLPKVLITKKC	SEQ ID NO: 98
Ранатеверин 1	SMLSVLKNLGKVGGLGFVACKINIKQC	SEQ ID NO: 99

Эскулетин 1	GIFSKLGRKKIKNLLISGLKNVGKEVGMDEVVVTG IKIAGCKIKGEC	SEQ ID NO: 100
Тахилепсин	RWCFRVCYRGICYRKCR	SEQ ID NO: 101
Андроктонин	RSVCRQIKICRRRGGCYYKCTNRPY	SEQ ID NO: 102
Альфа-дефензин	DCYCRIPACIAGERRYGTCTYQGRWAFCC	SEQ ID NO: 103
Бета-дефензин	NPVSCVRNKGICVPIRCPGSMKQIGTCVGRAVKC CRKK	SEQ ID NO: 104
Тета-дефензин	GFCRCLCRRGVCRICTR	SEQ ID NO: 105
Дефензин (сапещин А)	ATCDLLSGTGINSACAAHCLLRGNRGGYCNGK AVCVCRN	SEQ ID NO: 106
Тионин (grambin)	TTCCPSIVARSNFNVCRIPTPEAICATYTGCIIPG ATCPGDYAN	SEQ ID NO: 107
Дефензин из хрена	QKLCQRPSGTWSGVCGNNAACKNQICIRLEKARH GSCNYVFPAHCICYFPC	SEQ ID NO: 108
Дрозомидин	DCLSGRYKGPCAVWDNETCRRVCKEEGRSSGHC SPSLKCWCEGC	SEQ ID NO: 109
Гепсидин	DTHFPICIFCCGCCCHRSKCGMCCKT	SEQ ID NO: 110
Вас 5	RFRPPIRRPPIRPPFYPPFRPPIRPPIFPPIRPPFRPPL GRFPF	SEQ ID NO: 111
PR-39	RRRPRPPYLPRPRPPFFPPRLPPRIIPGFPFRFPPR FP	SEQ ID NO: 112
Пиррокорин	VDKGSYLPRPTPRPIYNRN	SEQ ID NO: 113
Гистатин 5	DSHAKRHHGYKRKFHEKHHSHRGY	SEQ ID NO: 114

Как минимум одним дополнительным удлинением аминокислотной последовательности может являться суши-пептид, описанный Ding JL, Li P, Ho BCell Mol Life Sci. 2008 Apr;65(7-8):1202-19. The Sushi peptides: structural characterization and mode of action against Gram-negative bacteria. Особенно предпочтителен суши 1 пептид согласно SEQ ID NO: 115. Остальными предпочтительными суши-пептидами являются суши-пептиды S1 и S3 и их мультиплеты; FASEB J. 2000 Sep; 14(12):1801-13.

Предпочтительными гидрофобными пептидами являются Walmaghl с аминокислотной последовательностью согласно SEQ ID NO: 116 и гидрофобный пептид с аминокислотной последовательностью согласно Phe-Phe-Val-Ala-Pro (SEQ ID NO: 117).

Предпочтительными амфипатичными пептидами являются α 4-спираль T4 лизоцима согласно SEQ ID NO: 118 и WLBU2-варианту, имеющие аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 119 и Walmagh 2 согласно SEQ ID NO: 120.

Как упомянуто выше, полипептид согласно заявленному изобретению может содержать как минимум одно дополнительное удлинение аминокислотной последовательности, выбираемое из группы, состоящей из: KRK и SEQ ID NOs: 50-120. Соответствующими примерами являются, например, полипептиды, содержащие последовательность, выбираемую из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 121-127 (и соответствующих последовательностей без N-терминального метионина, SEQ ID NOs: 128-134).

Полипептид согласно заявленному изобретению содержит аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1, причем полипептид не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 3, ни SEQ ID NO: 4. Таким образом, полипептид согласно заявленному изобретению может содержать аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум 91,5% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 121 - 134, причем полипептид не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 3, ни SEQ ID NO: 4.

Такой новаторский полипептид может, например, содержать последовательность, демонстрирующую более высокий уровень идентичности последовательности по сравнению с 91,5% аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 121-134, например, может демонстрировать как минимум примерно 95%, как минимум примерно 96%, как минимум примерно 97%, как минимум примерно 98%, как минимум примерно 98,5%, как минимум примерно 98,75%, как минимум примерно

99% (например, отклонение менее 3 аминокислот), как минимум примерно 99,5% (например, отклонение менее 2 аминокислот), как минимум примерно 99,6% или даже 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 121-134.

В дополнение, и вне зависимости от присутствия в новаторском полипептиде одного или более дополнительных удлинений аминокислотных последовательностей, упомянутых выше, полипептид может дополнительно содержать одну или более маркерных последовательностей. Такие маркерные последовательности могут присутствовать на N-терминальном или C-терминальном конце последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1. Они могут, например, быть расположены на N-терминальном или C-терминальном конце новаторского полипептида. В предпочтительном воплощении, одна или более маркерных последовательностей расположены на C-терминальном конце аминокислотной последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1.

Одна или более маркерных последовательностей могут, например, быть сцеплены с аминокислотной последовательностью, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1 напрямую или через короткий линкер из 1 до 10 аминокислотных остатков, предпочтительно из 1 до 5 аминокислотных остатков, более предпочтительно из 1 до 2 аминокислот. Линкерные последовательности предпочтительно являются лабильными (шарнирными) последовательностями, содержащими один или более остатков глицина. В технике известны многочисленные примеры меток, некоторые из которых были уже упомянуты выше. В контексте заявленного изобретения, особенно предпочтительной маркерной последовательностью является His-метка, предпочтительно His-метка согласно SEQ ID NO: 135.

Длина полипептида согласно заявленному изобретению, в принципе, не ограничена, но предпочтительно не является избыточно большой. Предпочтительно, полипептид согласно заявленному изобретению имеет общую длину, не превышающую примерно 320 аминокислот, предпочтительно не превышающую примерно 310 аминокислот.

Специфические примеры полипептидов согласно заявленному изобретению можно выбрать из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 136-142 (и соответствующих последовательностей без N-терминального метионина, SEQ ID NOs: 143-149).

Полипептид согласно заявленному изобретению содержит аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 1, причем полипептид не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 3, ни SEQ ID NO: 4. Таким образом, полипептид согласно заявленному изобретению может содержать аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 91,5% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 136-149, причем полипептид не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 3, ни SEQ ID NO: 4.

Такой новаторский полипептид может, например, содержать последовательность, демонстрирующую более высокий уровень идентичности последовательности с 91,5% идентичности аминокислотной последовательности, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 136-149, например может демонстрировать как минимум примерно 95%, как минимум примерно 96%, как минимум примерно 97%, как минимум примерно 98%, как минимум примерно 98,5%, как минимум примерно 99%, как минимум примерно 99,25% (например, отклонение менее 3 аминокислот), как минимум примерно 99,5% (например, отклонение менее 2 аминокислот), как минимум примерно 99,6 или даже 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 136-149. Отклонения от SEQ ID NOs: 136-149 могут, в частности, происходить в двух последовательностях, связывающих компоненты SMAP29 пептида, модифицированного KZ144 эндолизина и His-метки.

Полипептид согласно заявленному изобретению предпочтительно обладает способностью расщеплять пептидогликан грамотрицательных бактерий, в частности, бактерий *Pseudomonas* и/или *Campylobacter*. В частности, полипептид согласно заявленному изобретению предпочтительно обладает способностью расщеплять пептидогликан *Pseudomonas aeruginosa*, в частности *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Campylobacter jejuni* и/или *Campylobacter coli*.

Пептидогликан-расщепляющую активность на грамотрицательных бактериях можно измерить при помощи хорошо известных в данной области техники анализов, например, при помощи муралитических тестов, в которых происходит проникновение через или удаление внешней мембраны грамотрицательных бактерий (например, с хлороформом) для обеспечения доступа предполагаемого энзима (фермента) к пептидогликанному слою. Если энзим активен, расщепление пептидогликанного слоя приведет к снижению опалесценции (мутности), которое можно измерить фотометрией (см., например, Briers et al., J. Biochem. Biophys Methods 70: 531-533, (2007)).

Дополнительно заявленное изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей полипептид согласно заявленному изобретению. Специалист в данной области техники, опираясь на принцип вырожденности генетического кода, будет иметь представление, каким способом можно генерировать

данную нуклеиновую кислоту.

Дополнительно заявленное изобретение относится к вектору, например экспрессионному или клонирующему векторам, включающему нуклеиновую кислоту согласно заявленному изобретению.

Дополнительно заявленное изобретение относится к клетке-хозяину, содержащей полипептид согласно заявленному изобретению, нуклеиновую кислоту согласно заявленному изобретению и/или вектор согласно заявленному изобретению.

В дальнейшем аспекте заявленное изобретение относится к композиции, содержащей полипептид согласно заявленному изобретению, нуклеиновую кислоту согласно заявленному изобретению, вектор согласно заявленному изобретению и/или клетку-хозяин согласно заявленному изобретению. Предпочтительно упомянутая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемые разбавитель, эксципиент или носитель.

Как описано выше, полипептид согласно заявленному изобретению содержит аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1, отличающийся тем, что не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 3, ни SEQ ID NO: 4. Тем не менее, в дополнительном аспекте, и с некоторым отличием от вышеупомянутых полипептидов согласно заявленному изобретению, данное изобретение также дополнительно относится к полипептиду, содержащему аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1, отличающемся тем, что не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 152, ни SEQ ID NO: 4. Дополнительно, упомянутый полипептид в данном аспекте также не содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3. Все воплощения и комбинации полипептида согласно заявленному изобретению, раскрытые в данном описании, примерах или в формуле, и соответствующие нуклеиновые кислоты, векторы, клетки-хозяины и композиции, также специально рассчитаны в рамках данного дополнительного аспекта.

Примеры

Далее по тексту представлены специфические примеры, иллюстрирующие различные воплощения и аспекты заявленного изобретения. Тем не менее, не следует рассматривать данные воплощения как ограничивающие объем заявленного изобретения. Наоборот, различные модификации заявленного изобретения, в дополнение к приведенным в данном описании, сопроводительных чертежах и примерах, будут, как станет очевидно специалистам в данной области техники, находиться в границах объема прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1. Идентификация мутаций, стабилизирующих KZ144 эндолизин

Для определения предпочтительных сайтов модификации в эндолизине KZ144 (SEQ ID NO: 5), авторы изобретения на первом этапе применили целевую дестабилизацию белка-мишени. С данной целью генерировали укороченный на N-терминальном конце KZ144 (SEQ ID NO: 150) и в его последовательность ввели мутации путем случайного мутагенеза (ПЦР сниженной точности), с последующим слитием и селекцией с использованием хлорамфеникольного теста (CAT-проба).

Температуру плавления белка предпочтительных образцов определили путем кругового дихроизма (КД). Изменения эллиптичности белков зарегистрировали при 220 нм как функцию температуры с использованием спектрометра Jasco J-815 CD и обработали в простой сигмовидной "складчатой" модели при помощи аналитического программного обеспечения JASCO. Температуры плавления белка (T_{melt}) определили как среднюю точку конформационного перехода с уничтожением складок. Спектры регистрировали при концентрации белков 5.0-5.8 мкм при скорости нагрева 1°C/мин и времени инкубации 3 с в объеме 410 мкл в 1 мм свеопоглощающей кварцевой кюветы Hellma. Измерения провели в 50 mM буфера NaPh buffer, 300 mM NaCl при pH 7.4, 7.0, 6.2 и 5.7.

Некоторые из определенных самых предпочтительных образцов приведены в нижеследующей таблице.

Таблица 3

AA- Замена*	Растворимость	T _m	ΔT _m
---	+	53,5	0
S232T	+	54,1	+ 0,6
A206V	+	55,8	+ 2,3
T82I-	+	54,3	+ 0,8
I122M A160T	+	56,5	+ 3,0

*Необходимо отметить, что указанная позиция относится к позиции в последовательности KZ144, SEQ ID NO: 5, а не к позиции в SEQ ID NO: 150.

Таким образом, идентифицированные стабилизирующие мутации могут вводить в прочие последо-

вательности, например, в качестве полнодлинных последовательностей, также повышающих стабильность.

В последующем этапе в некоторые конструкторы ввели серин для замены остатков цистеина C14, C23 и/или C50 (позиция, обозначенная относительно SEQ ID NO: 5; консервативные замены). Остальные опробованные заместители в указанных позициях - N и R.

На следующем этапе экспериментов, протестировали различные комбинации мутаций в контексте полнодлинного эндолизина KZ144 (SEQ ID NO: 5):

Таблица 4

AA-Замена	# мутаций	$\varnothing$ T _M	Δ T _M *
C14S C50S T82I I122M A160T A206V S232T	7	57,6	+4,4
C14S C50S T82I I122M A160T A206V N230Y S232T	8	57,8	+4,6
C14S C50S T82I I122M A160T M180E A206V S232T	8	57,7	+4,5
C14S C50S T82I I122M M149P A160T A206V S232T	8	58,9	+5,7
C14S C50S T82I I122M A160T V186Y A206V S232T	8	56,7	+3,5
C14R C50S T82I I122M A160T A206V S232T	7	59,9	+6,7
C14S C50S T82I I122M T160A A206V S232T	7	58,3	+5,1
C14S C50N T82I I122M A160T A206V S232T	7	58,5	+5,3
C14R C50S T82I I122M M149P A160T A206V S232T	8	61	+7,9
C14R C50S T82I I122M A206V S232T M149P	7	61,7	+8,5
C14R C50N T82I I122M M149P A206V S232T	7	62,8	+9,6
C14R C50N T82I I122M M149P A206V S232T	8	63,4	+10,2
C14R C50N T82I I122M M149P A206V S232T	8	62,8	+9,6
C14R C50N T82I I122M M149P A206V S232T	8	61,5	+8,3
C14R C50N T82I I122M M149P A206V S232T	8	60,9	+7,7

*ΔT_M в сравнении с SEQ ID NO: 5

Пример 2. Температура плавления некоторых полипептидов согласно заявленному изобретению и минимальная ингибирующая концентрация выбранных бактериальных штаммов

Для построения полипептидов согласно SEQ ID NO 151 (без мутаций) и SEQ ID NOs: 136 -142 использовали литический фермент (gp144) фара KZ *Pseudomonas aeruginosa*. В качестве сливающейся с пептидом клетки, выбрали SMAP-29. SMAP-29 был обнаружен в лейкоцитах овец и состоит из 29 аминокислот (RGLRRLGRKIAHGPKKYGPVLRIRIAG; молекулярная масса: 3.3 КДа, SEQ ID NO: 76). Построен из максимум двух ЛПС-связывающих сайтов, которые соединены центральным шарниром.

Клонирование

Построили молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие соответствующие пептид и эндолизин при помощи сайта рестрикции aNdeI (5'-CAT ATG-3') на 5'-конце молекулы нуклеиновой кислоты и сайта рестрикции XhoI (5'-CTC GAG-3') на 3'-конце молекулы нуклеиновой кислоты. Пептид и эндолизин соединены посредством BamHI (5'-GGA TCC-3').

Построили слитые белки путем сшивки как минимум двух последовательностей нуклеиновой кислоты с использованием стандартных технологий клонирования, описанных, например, Sambrook et al. 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Для этого молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую пептидное удлинение, частично расщепили, используя соответствующие рестриктазы NdeI и BamHI. После этого расщепленные нуклеиновые кислоты, кодирующие пептидное удлинение, лигандировали в экспрессионном векторе pET21 b (Novagen, Darmstadt, Germany), который перед этим также частично расщепили, используя соответствующие рестриктазы NdeI и BamHI. Затем, молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую эндолизин, частично расщепили, используя соответствующие рестриктазы BamHI и XhoI, с тем, чтобы лигандировать эндолизин в экспрессионном векторе pET21b (Novagen, Darmstadt, Germany), который перед этим также частично расщепили, используя соответствующие рестриктазы BamHI и XhoI.

Последовательность слития пептид-эндолизин контролировали при помощи секвенирования ДНК и корректные клоны трансформировали в E.coli BL21(DE3) pLysS (Novagen, Darmstadt, Germany) для экспрессии белка.

Очистка

Рекомбинантную экспрессию слитых белков осуществили в клетках E. coli BL21(DE3) pLysS (Novagen, Darmstadt, Germany). Клетки выращивали до достижения оптической плотности $OD_{600nm}=0.5-0.8$. Затем индуцировали экспрессию слитого белка с 0.5 mM ИПТГ (изопротилтиогалактозида) и провели экспрессию при 37°C в течение 4 ч.

Клетки собрали центрифугированием в течение 20 мин при 6000 г и разрушили ультразвуком на льду. Растворимую и нерастворимую фракции сырого экстракта E.coli сепарировали центрифугированием (Sorvall, SS34, 30 мин, 15000 об./мин). Все белки подвергли очистке при помощи Ni^{2+} аффинной хроматографии (Akta FPLC, GE Healthcare), с использованием С-концевой His₆-метки, кодированной вектором pET21b. Образцы микрофилтрировали (0.2 мкм) перед каждым этапом хроматографии.

Ni^{2+} аффинную хроматографию провели в 4 последующих этапа, все при комнатной температуре:

1) Эквilibрация Histrap FF 5 мл колонки (GE Healthcare) с максимум 10 объемами колонки отмывочного буфера (20 mM имидазола, 1 mM NaCl и 20 mM ГЭПЭС при pH 7,4) при скорости потока 3-5 мл/мин.

2) Загрузка всего лизата (с требуемым белком-мишенью) в Histrap FF 5 мл колонку при скорости потока 3-5 мл/мин.

3) Отмывка колонки с максимум 10 объемами колонки отмывочного буфера для удаления несвязанного белка.

4) Элюирование связанного белка-мишени из колонки с увеличивающимся градиентным режимом с 15 объемами колонки элюирующего буфера (500 mM имидазола, 500 mM NaCl и 20 mM ГЭПЭС при pH 7,4) до 100% при скорости потока 3-5 мл/мин.

Хроматографию гидрофобного взаимодействия (ХГВ) осуществили в 5 последовательных этапов, все при комнатной температуре:

1) Эквilibрация HiScreen Phenyl HP 5 мл колонки (GE Healthcare) с максимум 5 объемами колонки отмывочного буфера (20 mM сульфата аммония, 1 mM NaCl и 20 mM ГЭПЭС при pH 7,4) при скорости потока 1-2 мл/мин.

2) Приготовление образца (5 мг на 1 мл колонки белкового пула из этапа аффинной очистки Ni^{2+}) начинают с первого приготовления концентрации белка 0.5 мг/мл путем добавления заранее определенного объема отмывочного буфера из этапа аффинной очистки Ni^{2+} . Затем регулируют концентрацию сульфата аммония путем поступенчатого добавления заранее определенного объема стокового раствора сульфата аммония (3.8 M) до окончательной концентрации примерно 850 mM.

3) Загрузка подготовленного образца в колонку HiScreen Phenyl HP 5 мл при скорости потока 1-2 мл/мин.

4) Отмывка колонки с 5 объемами колонки отмывочного буфера для удаления несвязанного белка.

5) Элюирование белка-мишени из колонки с 40% элюирующего буфера (500 mM NaCl и 20 mM ГЭПЭС при pH 7,4) при скорости потока 1-2 мл/мин. Белок-мишень вымывается в размытом максимуме на данном этапе.

Замена буфера путем диализа мембраны:

Элюирующий пул этапа гидрофобной интерактивной хроматографии диализировали (мембрана: регенерированная целлюлоза с MWCO: 6000-8000D) в буер хранения (500 mM NaCl и 20 mM ГЭПЭС; pH 7.4) при 4°C. Фактор диализа 160-250.

Характеризация

Температуры плавления, характеризующие стабильность полипептидов согласно SEQ ID NOs: 136-142 при повышенных температурах, определили при помощи спектроскопии кругового дихроизма (CD), как упомянуто выше.

Активность полипептидов согласно SEQ ID NOs: 136 -142 определили на P. aeroginasa, C. jejuni и C. coli и характеризовали, как определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) на соответствующих штаммах.

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК)

По аналогии с определением "минимальной ингибирующей концентрации (МИК)" для антибиотиков, МИК определили микроразбавлением. Тест на бактериях *Campylobacter* проводили полностью в микроаэрофильных условиях и при 42°C.

Схема проведения эксперимента:

Соответствующую, полученную за ночь, культуру разбавили 1:10. *Ps. aeruginosa* инкубировали при 37°C до OD₆₀₀=0.6 (примерно 10 клеток/мл). *Campylobacter* sp. инкубировали микроаэрофильно до OD₆₀₀=0.08 (примерно 2,5×10⁸ клеток/мл). Бактериальную культуру разбавили до концентрации от 2×10⁵ до 8×10⁵ КОЕ на мл в среде Мюллера-Хинтона (со стандартизированным содержанием катионов) и разделили на требуемое количество трубок.

Целевой полипептид добавили в различных концентрациях (определена как конечная концентрация мкг/мл в среде Мюллера-Хинтона). В случае *Ps. aeruginosa*, добавили ЭДТК к конечной концентрации 2 мМ. В случае *Campylobacter* sp, ЭДТК не использовали.

Смесь инкубировали на ночь при 37°C для *Ps. Aeruginosa* и при 42°C для *Campylobacter*. Бактериальный рост был визуально определен по наличию опалесцентности (в сравнении с отрицательным контролем). МИК определили как концентрацию в трубке без бактериального роста. Положительный (без целевого пептида и/или ЭДТК) и отрицательный контроль (среда Мюллера-Хинтона без бактерий) включили в эксперимент.

Результаты приведены в нижеследующей таблице:

Таблица 5

SEQ ID NO:	Мутации*	Концентрация [УФ]	Т [°C]	ИМЦ на ПОЛ1p S82	ИМЦ на Camp. jejuni S371	ИМЦ на Camp. coli S344
				[мкг/мл]	[мкг/мл]	[мкг/мл]
151		5,5 мкм	44,14	500 мкм ЭДТК	без ЭДТК	без ЭДТК
136	C14S C50S	5,2 мкм	49,07	5	5	4
137	T82I A206V S232T	5,4 мкм	45,4	5	4	3
138	T82I	5,5 мкм	47,57	7	7	4

	A206V S232T I122M A160T					
139	C14S C50S I122M A160T	5,6 мкм	51,42	3-4	3	4
140	C14S C23S C50S	5,3 мкм	50,31	5	3-4	2
141	T82I A206V S232T I122M A160T C14S C50S	5,9 мкм	51,68	3-6	5-7	5
142	T82I A206N S232T I122M A160T C14S C50S	5,3 мкм	50,64	3	5-7	5

Температуры плавления измерили CD, буфер: 50 mM NaPh, pH 7.45 300 mM NaCl

Необходимо отметить еще раз, что указанная позиция относится к позиции в последовательности KZ144, SEQ ID NO: 5, а не к позиции SEQ ID NO., обозначенной в таблице.

Проведенные мутации не только повысили температуру плавления полипептидов SEQ ID NOs: 136-142 в сравнении с полипептидом SEQ ID NO: 151, но также не повлияли на активность полипептида, даже в случае семикратной мутации SEQ ID NO: 141.

Пример 3. Теплоустойчивость полипептида согласно SEQ ID NO: 139 и SEQ ID NO: 141

Для демонстрации того, что повышенная температура плавления на самом деле не влияет на теплоустойчивость соответствующих мутированных полипептидов, изобретатели в качестве примера подвергли мутированные полипептиды SEQ ID NO: 139 и SEQ ID NO: 141 действию температур, заведомо превышающих температуру плавления нативного немутированного референтного полипептида (SEQ ID NO: 151).

С данной целью, оба полипептида подвергли длительному непосредственному нагреву при температурах 51 и 52°C. После этого определили активность на штамме *Pseudomonas aeruginosa* в качестве модельной системы в адаптированных условиях.

Результаты приведены в нижеследующей таблице.

Таблица 6

SEQ ID NO:	Мутации	Концентрация [УФ]	Нагревание	ИМЦ на ПОЛ1р S82 [мкг/мл] 500 мкм ЭДТК
139	C14S		0	3-4

	C50S	5,3 мкм	1мин 51°C	12,5
	I122M		2мин 51°C	15
	A160T		2мин 52°C	17,6
141	T82I	5,45 мкм	0	3-6
	A206V		1мин 51°C	8
	S232T		2мин 51°C	10
	I122M		2мин 52°C	12,5
	A160T			

Белковый буфер: 50 mM NaPh, pH 7.45 300 mM NaCl

Как и ранее упомянуто, указанная позиция относится к позиции в пределах участка последовательности, соответствующего последовательности KZ144, SEQ ID NO: 5, а не к позиции в пределах полной последовательности SEQ ID NO: обозначенной в таблице.

Список последовательностей

- <110> ЛИСАНДО АГ
- <120> Последовательность модифицированного эндолизина KZ144
- <130> LYS-021 PCT 1
- <150> PCT/EP2013/073869
- <151> 2013-11-14
- <160> 152
- <170> версия для патентования 3.5
- <210> 1
- <211> 260
- <212> PRT
- <213> искусственный
- <220>
- <223> консенсусная последовательность
- <220>
- <221> прочий_признак
- <222> (1)..(1)
- <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту или отсутствовать; в частности метионин
- <220>
- <221> прочий_признак
- <222> (14)..(14)
- <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности серин, аргинин или аспаргин
- <220>
- <221> прочий_признак
- <222> (23)..(23)
- <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности серин, аргинин или аспаргин
- <220>
- <221> прочий_признак
- <222> (50)..(50)
- <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности серин, аргинин или аспаргин
- <220>
- <221> прочий_признак
- <222> (82)..(82)
- <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности треонин или изолейцин
- <220>
- <221> прочий_признак
- <222> (122)..(122)
- <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности изолейцин или метионин
- <220>
- <221> прочий_признак
- <222> (149)..(149)
- <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности метионин или пролин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (154)..(154)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности лейцин или треонин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (160)..(160)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности аланин или треонин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (167)..(167)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности изолейцин или лейцин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (179)..(179)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности аспарагин или фенилаланин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (180)..(180)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности метионин или глутаминовую кислоту

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (186)..(186)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности валин или тирозин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (206)..(206)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности аланин, аспарагин или валин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (212)..(212)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности треонин или аспарагин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (224)..(224)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности пролин или глютамин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (230)..(230)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности аспарагин или тирозин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (232)..(232)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту, в частности серин или треонин

<400> 1

Хаа Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Хаа Gln Leu
 1 5 10 15

035959

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

<210> 2
 <211> 259
 <212> PRT

<213> неизвестен

<220>

<223> KZ144 эндолизин без N-концевого метионина

<400> 2

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

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

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

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

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala

245

250

255

His Arg Lys

<210> 3
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> KZ144 без N-концевого метионина, с селенометионином
 вместо остатков метионина

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (79)..(79)
 <223> Хаа является селенометионин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (93)..(93)
 <223> Хаа является селенометионин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (142)..(142)
 <223> Хаа является селенометионин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (148)..(148)
 <223> Хаа является селенометионин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (170)..(170)
 <223> Хаа является селенометионин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (179)..(179)
 <223> Хаа является селенометионин

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (250)..(250)
 <223> Хаа является селенометионин

<400> 3

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 35 40 45

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

035959

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Xaa Pro
 65 70 75 80
 Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Xaa Asn Ala Val
 85 90 95
 Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 100 105 110
 Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 115 120 125
 Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Xaa Ile Glu
 130 135 140
 Asn Tyr Gly Xaa Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
 145 150 155 160
 Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Xaa Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 165 170 175
 Glu Asn Xaa Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 180 185 190
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
 195 200 205
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 210 215 220
 Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
 225 230 235 240
 Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Xaa Asp Gly Lys Val Ala Ala
 245 250 255

His Arg Lys

<210> 4
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с E115A и без n-концевого метионина
 <220>
 <221> прочий
 <222> (114)..(114)
 <223> мутация, соответствующая положению E115A в эндолизине KZ144

035959

<400> 4

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

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

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

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

Ile Ala Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

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

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 5
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> неизвестен

<220>
 <223> phiKZgp144

<400> 5

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

035959

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 6
<211> 260
<212> PRT
<213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<220>
<223> мутированный KZ144 с C14S и C50S

<400> 6

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80

Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95

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

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190

035959

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg
 195 200 205
 Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
 210 215 220
 Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
 225 230 235 240
 Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
 245 250 255
 Ala His Arg Lys
 260

<210> 7
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V и S232
 <400> 7

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

035959

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175
Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190
Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205
Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220
Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240
Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255
Ala His Arg Lys
260

<210> 8
<211> 260
<212> PRT
<213> искусственная последовательность
<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M и A160T
<400> 8
Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu
1 5 10 15
Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30
Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45
Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60
Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80
Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95
Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala
100 105 110
Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser

035959

115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 9
<211> 260
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Мутированный KZ144 с C14S, C50S, I122M и A160T

<400> 9

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80

035959

Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95

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

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 10
<211> 260
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с C14S, C23S и C50S
<400> 10

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Ser Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp

035959

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

<210> 11
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S и C50S

035959

<400> 11

```

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu
 1      5      10      15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
 20      25      30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
 35      40      45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
 50      55      60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
 65      70      75

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
 85      90      95

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

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115      120      125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130      135      140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr
145      150      155

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165      170      175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180      185      190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195      200      205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210      215      220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225      230      235

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245      250      255

Ala His Arg Lys
260

```


<210> 12
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S и C50S
 <400> 12
 Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu
 1 5 10 15
 Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
 20 25 30
 Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
 35 40 45
 Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
 50 55 60
 Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
 65 70 75 80
 Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
 85 90 95
 Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala
 100 105 110
 Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
 115 120 125
 Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
 130 135 140
 Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr
 145 150 155 160
 Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
 165 170 175
 Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
 180 185 190
 Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Asn Ala Arg
 195 200 205
 Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
 210 215 220

035959

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 13

<211> 260

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с N230Y, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S
и C50S

<400> 13

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95

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

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175

035959

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Tyr Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 14
<211> 260
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с M180E, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S
и C50S

<400> 14

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95

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

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile

035959

130 135 140
 Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr
 145 150 155 160
 Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
 165 170 175
 Lys Glu Asn Glu Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
 180 185 190
 Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
 195 200 205
 Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
 210 215 220
 Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
 225 230 235 240
 Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
 245 250 255
 Ala His Arg Lys
 260
 <210> 15
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с M149P, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S
 и C50S
 <400> 15
 Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu
 1 5 10 15
 Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
 20 25 30
 Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
 35 40 45
 Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
 50 55 60
 Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
 65 70 75 80
 Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
 85 90 95

035959

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

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 16
<211> 260
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с V186Y, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S
и C50S

<400> 16

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

035959

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

<210> 17
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14R и C50S
 <400> 17

035959

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu
1 5 10 15
Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30
Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45
Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60
Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80
Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95
Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala
100 105 110
Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125
Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140
Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr
145 150 155 160
Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175
Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190
Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205
Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220
Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240
Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255
Ala His Arg Lys
260

035959

<210> 18
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, C14S и C50S
 <400> 18
 Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu
 1 5 10 15
 Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
 20 25 30
 Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
 35 40 45
 Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
 50 55 60
 Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
 65 70 75 80
 Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
 85 90 95
 Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala
 100 105 110
 Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
 115 120 125
 Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
 130 135 140
 Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
 165 170 175
 Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
 180 185 190
 Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
 195 200 205
 Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
 210 215 220
 Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
 225 230 235 240

035959

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 19

<211> 260

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S и C50N

<400> 19

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95

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

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190

035959

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 20

<211> 260

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с C14R, C50S, T82I, I122M, M149P, A206V и S232T

<400> 20

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95

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

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140

035959

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 21
<211> 260
<212> PRT
<213> искусственная последовательность
<220>
<223> мутированный KZ144 с C14R, C50S, T82I, I122M, M149P, A160T, A206V
и S232T

<400> 21

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95

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

035959

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 22
<211> 260
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, I122M, M149P, A206V, S232T, C14R и C50N

<400> 22

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

035959

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
 65 70 75 80
 Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
 85 90 95
 Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala
 100 105 110
 Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
 115 120 125
 Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
 130 135 140
 Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
 165 170 175
 Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
 180 185 190
 Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
 195 200 205
 Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
 210 215 220
 Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
 225 230 235 240
 Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
 245 250 255
 Ala His Arg Lys
 260

<210> 23
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, I122M, M149P, I167L, A206V, S232T, C14R
 и C50N
 <400> 23
 Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu
 1 5 10 15

035959

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

<210> 24
<211> 260
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 with T82I, I122M, M149P, N179F, A206V, S232T, C14R
и C50N

<400> 24

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu
1 5 10 15Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala
100 105 110Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala
145 150 155 160Leu Arg Lys Asp Pro Arg Leu Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175Lys Glu Phe Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala

035959

245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 25
<211> 260
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, I122M, M149P, A206V, T212N, S232T, C14R
и C50N

<400> 25

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95

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

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205

035959

Arg Phe Leu Asn Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 26

<211> 260

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с T82I, I122M, M149P, A206V, P224Q, S232T, C14R
и C50N

<400> 26

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95

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

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala
145 150 155 160

035959

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Gln
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 27

<211> 260

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с T82I, I122M, M149P, L154T, A206V, S232T, C14R
и C50N

<400> 27

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp
35 40 45

Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala
85 90 95

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

035959

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Thr Thr Asp Pro Thr Gly Ala
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala
245 250 255

Ala His Arg Lys
260

<210> 28
<211> 259
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с C14S and C50S, без N-концевого метионина

<400> 28

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

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

035959

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95
Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
100 105 110
Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125
Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140
Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
145 150 155 160
Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175
Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
180 185 190
Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
195 200 205
Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220
Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240
Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 29
<211> 259
<212> PRT
<213> искусственная последовательность
<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V and S232, без N-концевого метионина

<400> 29
Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
1 5 10 15
Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

035959

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

<210> 30
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M и A160T, без

N-концевого метионина

<400> 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 20 25 30
 Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 35 40 45
 Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 50 55 60
 Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 65 70 75 80
 Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 85 90 95
 Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 100 105 110
 Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 115 120 125
 Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 130 135 140
 Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
 145 150 155 160
 Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 165 170 175
 Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 180 185 190
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
 195 200 205
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 210 215 220
 Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
 225 230 235 240
 Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
 245 250 255

His Arg Lys

<210> 31
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> мутированный KZ144 с C14S, C50S, I122M с A160T, без N-концевого метионина

<400> 31

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

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 65 70 75 80

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 85 90 95

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
 145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 165 170 175

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

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
 195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys

035959

210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 32
<211> 259
<212> PRT
<213> искусственная последовательность
<220>
<223> мутированный KZ144 с C14S, C23S и C50S, без N-концевого метионина

<400> 32

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

Thr Leu Leu Asn Leu Ser Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

035959

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

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 33
<211> 259
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S и C50S, без N-концевого метионина

<400> 33

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

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

035959

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

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

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 34
<211> 259
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S и C50S, без N-концевого метионина

<400> 34

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

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val

035959

85										90					95				
Glu	Asn	Ala	Thr 100	Gly	Val	Arg	Ser	Gln 105	Leu	Leu	Leu	Thr	Phe 110	Ser					
Ile	Glu	Ser 115	Ala	Phe	Asp	Tyr	Glu 120	Met	Lys	Ala	Lys	Thr 125	Ser	Ser	Ala				
Thr	Gly 130	Trp	Phe	Gln	Phe	Leu 135	Thr	Gly	Thr	Trp	Lys 140	Thr	Met	Ile	Glu				
Asn 145	Tyr	Gly	Met	Lys	Tyr 150	Gly	Val	Leu	Thr	Asp 155	Pro	Thr	Gly	Thr	Leu 160				
Arg	Lys	Asp	Pro	Arg 165	Ile	Ser	Ala	Leu	Met 170	Gly	Ala	Glu	Leu	Ile 175	Lys				
Glu	Asn	Met	Asn 180	Ile	Leu	Arg	Pro	Val 185	Leu	Lys	Arg	Glu	Pro 190	Thr	Asp				
Thr	Asp	Leu 195	Tyr	Leu	Ala	His	Phe 200	Phe	Gly	Pro	Gly	Asn 205	Ala	Arg	Arg				
Phe	Leu 210	Thr	Thr	Gly	Gln	Asn 215	Glu	Leu	Ala	Ala	Thr 220	His	Phe	Pro	Lys				
Glu 225	Ala	Gln	Ala	Asn	Pro 230	Thr	Ile	Phe	Tyr	Asn 235	Lys	Asp	Gly	Ser	Pro 240				
Lys	Thr	Ile	Gln	Glu 245	Val	Tyr	Asn	Leu	Met 250	Asp	Gly	Lys	Val	Ala 255	Ala				

His Arg Lys

```
<210> 35
<211> 259
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с N230Y, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C145S
и C50S, без N-концевого метионина

<400> 35
```

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
1 5 10 15
Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30
Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

035959

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

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

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Tyr Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 36
<211> 259
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с M180E, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S
и C50S, без N-концевого метионина

<400> 36

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 20 25 30
 Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 35 40 45
 Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 50 55 60
 Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 65 70 75 80
 Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 85 90 95
 Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 100 105 110
 Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 115 120 125
 Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 130 135 140
 Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
 145 150 155 160
 Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 165 170 175
 Glu Asn Glu Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 180 185 190
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
 195 200 205
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 210 215 220
 Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
 225 230 235 240
 Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
 245 250 255
 His Arg Lys

<210> 37
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> Мутированный KZ144 с M149P, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S
 и C50S, без N-концевого метионина

 <400> 37
 Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 20 25 30
 Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 35 40 45
 Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 50 55 60
 Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 65 70 75 80
 Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 85 90 95
 Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 100 105 110
 Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 115 120 125
 Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 130 135 140
 Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
 145 150 155 160
 Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 165 170 175
 Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 180 185 190
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
 195 200 205
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 210 215 220

035959

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 38
<211> 259
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с V186Y, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S
и C50S, без N-концевого метионина

<400> 38

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

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Tyr Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp

035959

180 185 190
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
 195 200 205
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 210 215 220
 Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
 225 230 235 240
 Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
 245 250 255
 His Arg Lys

 <210> 39
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14R и C50S, без N-концевого метионина

 <400> 39
 Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 20 25 30
 Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 35 40 45
 Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 50 55 60
 Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 65 70 75 80
 Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 85 90 95
 Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 100 105 110
 Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 115 120 125
 Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

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

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 40
<211> 259
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, C14S и C50S,
без N-концевого метионина

<400> 40

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

035959

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

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

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 41
<211> 259
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S и C50N, без N-концевого метионина

<400> 41

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

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu

035959

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

 <210> 42
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> мутированный KZ144 с C14R, C50S, T82I, I122M, M149P, A206V и
 S232T; без N-концевого метионина

 <400> 42
 Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln
 1 5 10 15

035959

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

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

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 43
<211> 259

<212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с C14R, C50S, T82I, I122M, M149P, A160T, A206V
 и S232T; без N-концевого метионина
 <400> 43
 Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 20 25 30
 Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 35 40 45
 Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 50 55 60
 Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 65 70 75 80
 Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 85 90 95
 Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 100 105 110
 Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 115 120 125
 Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 130 135 140
 Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
 145 150 155 160
 Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 165 170 175
 Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 180 185 190
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
 195 200 205
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 210 215 220
 Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
 225 230 235 240

035959

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 44

<211> 259

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с T82I, I122M, M149P, A206V, S232T, C14R и C50N, без N-концевого метионина

<400> 44

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

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

035959

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 45

<211> 259

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Мутированный KZ144 с T82I, I122M, M149P, I167L, A206V, S232T, C14R
и C50N, без N-концевого метионина

<400> 45

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu

035959

145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Leu Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170

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

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 46
<211> 259
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Мутированный KZ144 с T82I, I122M, M149P, N179F, A206V, S232T, C14R
и C50N, без N-концевого метионина

<400> 46

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

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

035959

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Leu Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

Glu Phe Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 47
<211> 259
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, I122M, M149P, A206V, T212N, S232T, C14R
и C50N, без N-концевого метионина

<400> 47

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

035959

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

His Arg Lys

<210> 48
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
 <220>
 <223> Мутировал KZ144 с T82I, I122M, M149P, A206V, P224Q, S232T, C14R
 и C50N, без N-концевого метионина
 <400> 48

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 20 25 30

035959

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

<210> 49
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

035959

<223> Мутированный KZ144 с T82I, I122M, M149P, L154T, A206V, S232T, C14R
и C50N, без N-концевого метионина

<400> 49

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
85 90 95

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Thr Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165 170 175

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

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
245 250 255

His Arg Lys

<210> 50
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 50

Lys Arg Lys Lys Arg Lys
 1 5

<210> 51
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (3)..(3)
 <223> Хаа может представлять собой любую природную аминокислоту

<400> 51

Lys Arg Xaa Lys Arg
 1 5

<210> 52
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 52

Lys Arg Ser Lys Arg
 1 5

<210> 53
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 53

Lys Arg Gly Ser Gly
 1 5

<210> 54

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> синтетическая последовательность
 <400> 54

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys
 1 5

<210> 55
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> synthetic sequence
 <400> 55

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5

<210> 56
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность
 <400> 56

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 1 5

<210> 57
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность
 <400> 57

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys
 1 5 10

<210> 58
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность
 <400> 58

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys
 1 5 10

<210> 59
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 59

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg
 1 5 10

<210> 60
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 60

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 1 5 10 15

<210> 61
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 61

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys
 1 5 10 15

Arg Lys

<210> 62
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 62

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys
 1 5 10 15

Arg Lys Lys

<210> 63
 <211> 19

<212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 63

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 64
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 64

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 1 5 10 15

Lys Lys Lys

<210> 65
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 65

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys
 20

<210> 66
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 66

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Lys
 20

<210> 67
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 67

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys
 1 5 10 15

Arg Lys Lys Arg Lys
 20

<210> 68
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 68

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Gly Ser Gly Lys Arg Lys
 1 5 10 15

Lys Arg Lys Lys Arg Lys
 20

<210> 69
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 69

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Gly Ser Gly ser Gly Lys
 1 5 10 15

Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys
 20

<210> 70
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 70

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys

1 5 10 15

Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys
20 25

<210> 71
<211> 31
<212> PRT
<213> Искусственная

<220>
<223> синтетическая последовательность

<400> 71

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg
1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys
20 25 30

<210> 72
<211> 38
<212> PRT
<213> Искусственная

<220>
<223> синтетическая последовательность

<400> 72

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ser Gly Lys
1 5 10 15

Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Gly Ser Gly Ser Gly Lys Arg Lys
20 25 30

Lys Arg Lys Lys Arg Lys
35

<210> 73
<211> 39
<212> PRT
<213> Искусственная

<220>
<223> синтетическая последовательность

<400> 73

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys
1 5 10 15

Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg
20 25 30

Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys
35

035959

<210> 74
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Искусственная

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 74

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg
 20 25 30

Ser Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys
 35 40

<210> 75
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> гомо сапиенс

<400> 75

Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile Gly Lys Glu
 1 5 10 15

Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val
 20 25 30

Pro Arg Thr Glu Ser
 35

<210> 76
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> SMAR-29 овцы

<400> 76

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
 1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly
 20 25

<210> 77
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> индолицидин бычий

<400> 77

Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg
 1 5 10

<210> 78
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Протегрин Свиной

<400> 78

Arg Gly Gly Arg Leu Cys Tyr Cys Arg Arg Arg Phe Cys Val Cys Val
 1 5 10 15

Gly Arg

<210> 79
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Цекропин Р1 Млекопитающего (свинья)

<400> 79

Ser Trp Leu Ser Lys Thr Ala Lys Lys Leu Glu Asn Ser Ala Lys Lys
 1 5 10 15

Arg Ile Ser Glu Gly Ile Ala Ile Ala Ile Gln Gly Gly Pro Arg
 20 25 30

<210> 80
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Магаинин лягушки

<400> 80

Gly Ile Gly Lys Phe Leu His Ser Ala Lys Lys Phe Gly Lys Ala Phe
 1 5 10 15

Val Gly Glu Ile Met Asn Ser
 20

<210> 81
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>

<223> Плевроцидин рыбы

<400> 81

Gly Trp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Ala Ala His Val Gly Lys His Val
 1 5 10 15

Gly Lys Ala Ala Leu Thr His Tyr Leu
 20 25

<210> 82

<211> 36

<212> PRT

<213> Комар жёлтолихорадочный

<400> 82

Gly Gly Leu Lys Lys Leu Gly Lys Lys Leu Glu Gly Ala Gly Lys Arg
 1 5 10 15

Val Phe Asn Ala Ala Glu Lys Ala Leu Pro Val Val Ala Gly Ala Lys
 20 25 30

Ala Leu Arg Lys
 35

<210> 83

<211> 40

<212> PRT

<213> Дрозофила фруктовая

<400> 83

Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His
 1 5 10 15

Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Pro Gln Gln Ala Ala
 20 25 30

Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg Gly
 35 40

<210> 84

<211> 21

<212> PRT

<213> неизвестно

<220>

<223> Буфорин II позвоночный

<400> 84

Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His
 1 5 10 15

Arg Leu Leu Arg Lys
 20 25

035959

<210> 85
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Саркотоксин мухи

<400> 85

Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His
 1 5 10 15

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

Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg
 35

<210> 86
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> пчела медоносная домашняя

<400> 86

Ala Asn Arg Pro Val Tyr Ile Pro Pro Pro Arg Pro Pro His Pro Arg
 1 5 10 15

Leu

<210> 87
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> аскафин 5 лягушки

<400> 87

Gly Ile Lys Asp Trp Ile Lys Gly Ala Ala Lys Lys Leu Ile Lys Thr
 1 5 10 15

Val Ala Ser His Ile Ala Asn Gln
 20

<210> 88
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> Nigrocine 2 лягушки

<400> 88

Gly Leu Leu Ser Lys Val Leu Gly Val Gly Lys Lys Val Leu Cys Gly
 1 5 10 15

Val Ser Gly Leu Val Cys
20

<210> 89
<211> 24
<212> PRT
<213> неизвестно
<220>
<223> псеудин 1 бурой лягушки

<400> 89

Gly Leu Asn Thr Leu Lys Lys Val Phe Gln Gly Leu His Glu Ala Ile
1 5 10 15

Lys Leu Ile Asn Asn His Val Gln
20

<210> 90
<211> 18
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> раналексин лягушки

<400> 90

Phe Leu Gly Gly Leu Ile Val Pro Ala Met Ile Cys Ala Val Thr Lys
1 5 10 15

Lys Cys

<210> 91
<211> 26
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> мелиттин пчелы

<400> 91

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
20 25

<210> 92
<211> 25
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> ликотоксин 1 паучий

<400> 92

Ile Trp Leu Thr Ala Leu Lys Phe Leu Gly Lys His Ala Ala Lys Lys
1 5 10 15

Leu Ala Lys Gln Gln Leu Ser Lys Leu
20 25

<210> 93
<211> 19
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> паразин 1 рыбий

<400> 93

Lys Gly Arg Gly Lys Gln Gly Gly Lys Val Arg Ala Lys Ala Lys Thr
1 5 10 15

Arg Ser Ser

<210> 94
<211> 39
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> буфорин 1 жабий

<400> 94

Ala Gly Arg Gly Lys Gln Gly Gly Lys Val Arg Ala Lys Ala Lys Thr
1 5 10 15

Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His Arg
20 25 30

Leu Leu Arg Lys Gly Asn Tyr
35

<210> 95
<211> 34
<212> PRT
<213> неивестно

<220>
<223> дермасептин 1 лягушки

<400> 95

Ala Leu Trp Lys Thr Met Leu Lys Lys Leu Gly Thr Met Ala Leu His
1 5 10 15

Ala Gly Lys Ala Ala Leu Gly Ala Ala Ala Asp Thr Ile Ser Gln Gly
20 25 30

Thr Gln

<210> 96
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> бактеницин 1 бычий

<400> 96

Arg Leu Cys Arg Ile Val Val Ile Arg Val Cys Arg
 1 5 10

<210> 97
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> танацин насекомых

<400> 97

Gly Ser Lys Lys Pro Val Pro Ile Ile Tyr Cys Asn Arg Arg Thr Gly
 1 5 10 15

Lys Cys Gln Arg Met
 20

<210> 98
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> бревинин 1Т бурых лягушек

<400> 98

Val Asn Pro Ile Ile Leu Gly Val Leu Pro Lys Val Cys Leu Ile Thr
 1 5 10 15

Lys Lys Cys

<210> 99
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> ранатеурин 1 бурых лягушек

<400> 99

Ser Met Leu Ser Val Leu Lys Asn Leu Gly Lys Val Gly Leu Gly Phe
 1 5 10 15

Val Ala Cys Lys Ile Asn Ile Lys Gln Cys

035959

20

25

<210> 100
<211> 46
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> эскулентин 1 бурых лягушек

<400> 100

Gly Ile Phe Ser Lys Leu Gly Arg Lys Lys Ile Lys Asn Leu Leu Ile
1 5 10 15

Ser Gly Leu Lys Asn Val Gly Lys Glu Val Gly Met Asp Val Val Arg
20 25 30

Thr Gly Ile Lys Ile Ala Gly Cys Lys Ile Lys Gly Glu Cys
35 40 45

<210> 101
<211> 17
<212> PRT
<213> мечехвост

<400> 101

Arg Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Lys Cys
1 5 10 15

Arg

<210> 102
<211> 25
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> андроктонин скорпионий

<400> 102

Arg Ser Val Cys Arg Gln Ile Lys Ile Cys Arg Arg Arg Gly Gly Cys
1 5 10 15

Tyr Tyr Lys Cys Thr Asn Arg Pro Tyr
20 25

<210> 103
<211> 30
<212> PRT
<213> гомо сапиенс

<400> 103

Asp Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr
1 5 10 15

Gly Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys
20 25 30

<210> 104
<211> 38
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> бета-дефензин бычий

<400> 104

Asn Pro Val Ser Cys Val Arg Asn Lys Gly Ile Cys Val Pro Ile Arg
1 5 10 15

Cys Pro Gly Ser Met Lys Gln Ile Gly Thr Cys Val Gly Arg Ala Val
20 25 30

Lys Cys Cys Arg Lys Lys
35

<210> 105
<211> 18
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> тэта-дефензин обезьяний
<400> 105

Gly Phe Cys Arg Cys Leu Cys Arg Arg Gly Val Cys Arg Cys Ile Cys
1 5 10 15

Thr Arg

<210> 106
<211> 40
<212> PRT
<213> неизвестно

<220>
<223> дефензин (сапещин А) насекомых

<400> 106

Ala Thr Cys Asp Leu Leu Ser Gly Thr Gly Ile Asn His Ser Ala Cys
1 5 10 15

Ala Ala His Cys Leu Leu Arg Gly Asn Arg Gly Gly Tyr Cys Asn Gly
20 25 30

Lys Ala Val Cys Val Cys Arg Asn
35 40

<210> 107
<211> 46

<212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> тионин (крембин) растений
 <400> 107

Thr Thr Cys Cys Pro Ser Ile Val Ala Arg Ser Asn Phe Asn Val Cys
 1 5 10 15

Arg Ile Pro Gly Thr Pro Glu Ala Ile Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Cys
 20 25 30

Ile Ile Ile Pro Gly Ala Thr Cys Pro Gly Asp Tyr Ala Asn
 35 40 45

<210> 108
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> дефенхзин из редиски

<400> 108

Gln Lys Leu Cys Gln Arg Pro Ser Gly Thr Trp Ser Gly Val Cys Gly
 1 5 10 15

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

His Gly Ser Cys Asn Tyr Val Phe Pro Ala His Cys Ile Cys Tyr Phe
 35 40 45

Pro Cys
 50

<210> 109
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> дрозофила фруктовая

<400> 109

Asp Cys Leu Ser Gly Arg Tyr Lys Gly Pro Cys Ala Val Trp Asp Asn
 1 5 10 15

Glu Thr Cys Arg Arg Val Cys Lys Glu Glu Gly Arg Ser Ser Gly His
 20 25 30

Cys Ser Pro Ser Leu Lys Cys Trp Cys Glu Gly Cys
 35 40

<210> 110
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> гомо сапиенс

<400> 110

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg
 1 5 10 15

Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Lys Thr
 20 25

<210> 111

<211> 44

<212> PRT

<213> неизвестно

<220>

<223> БАК 5 бычий

<400> 111

Arg Phe Arg Pro Pro Ile Arg Arg Pro Pro Ile Arg Pro Pro Phe Tyr
 1 5 10 15

Pro Pro Phe Arg Pro Pro Ile Arg Pro Pro Ile Phe Pro Pro Ile Arg
 20 25 30

Pro Pro Phe Arg Pro Pro Leu Gly Arg Pro Phe Pro
 35 40

<210> 112

<211> 39

<212> PRT

<213> неизвестно

<220>

<223> PR-39 свинья

<400> 112

Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro
 1 5 10 15

Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Gly Phe Pro Pro
 20 25 30

Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro
 35

<210> 113

<211> 20

<212> PRT

<213> неизвестно

<220>

<223> пиррокорицин насекомых

<400> 113

Val Asp Lys Gly Ser Tyr Leu Pro Arg Pro Thr Pro Pro Arg Pro Ile
 1 5 10 15

Tyr Asn Arg Asn
20

<210> 114
<211> 24
<212> PRT
<213> гомо сапиенс

<400> 114

Asp Ser His Ala Lys Arg His His Gly Tyr Lys Arg Lys Phe His Glu
1 5 10 15

Lys His His Ser His Arg Gly Tyr
20

<210> 115
<211> 34
<212> PRT
<213> Limulus polyphemus (мечехвост)

<400> 115

Gly Phe Lys Leu Lys Gly Met Ala Arg Ile Ser Cys Leu Pro Asn Gly
1 5 10 15

Gln Trp Ser Asn Phe Pro Pro Lys Cys Ile Arg Glu Cys Ala Met Val
20 25 30

Ser Ser

<210> 116
<211> 18
<212> PRT
<213> искусственный

<220>
<223> синтетическая последовательность

<400> 116

Gly Phe Phe Ile Pro Ala Val Ile Leu Pro Ser Ile Ala Phe Leu Ile
1 5 10 15

Val Pro

<210> 117
<211> 5
<212> PRT
<213> искусственный

<220>
<223> синтетическая последовательность

<400> 117

Phe Phe Val Ala Pro

1 5

<210> 118
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> неизвестно

<220>
 <223> альфа4-спираль лизоцима Т4

<400> 118

Pro Asn Arg Ala Lys Arg Val Ile Thr Thr Phe Arg Thr
 1 5 10

<210> 119
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> искусственный

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 119

Lys Arg Trp Val Lys Arg Val Lys Arg Val Lys Arg Trp Val Lys Arg
 1 5 10 15

Val Val Arg Val Val Lys Arg Trp Val Lys Arg
 20 25

<210> 120
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> искусственный

<220>
 <223> синтетическая последовательность

<400> 120

Gly Lys Pro Gly Trp Leu Ile Lys Lys Ala Leu Val Phe Lys Lys Leu
 1 5 10 15

Ile Arg Arg Pro Leu Lys Arg Leu Ala
 20 25

<210> 121
 <211> 291
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> мутированный KZ144 с C14S и C50S плюс SMAP-29

<400> 121

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
 1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser

035959

	20		25		30
Lys Val	Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val	Ser Gln Leu Gln			
	35		40		45
Thr Leu	Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile				
	50		55		60
Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn					
	65		70		75
Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu					
	85		90		95
Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro					
	100		105		110
Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val					
	115		120		125
Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser					
	130		135		140
Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala					
	145		150		155
Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu					
	165		170		175
Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu					
	180		185		190
Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys					
	195		200		205
Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp					
	210		215		220
Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg					
	225		230		235
Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys					
	245		250		255
Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro					
	260		265		270
Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala					
	275		280		285
His Arg Lys					

290

<210> 122
 <211> 291
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V и S232 плюс SMAP-29

 <400> 122
 Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
 1 5 10 15
 Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
 20 25 30
 Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
 35 40 45
 Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 50 55 60
 Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 65 70 75 80
 Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 85 90 95
 Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 100 105 110
 Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 115 120 125
 Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 130 135 140
 Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 145 150 155 160
 Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 165 170 175
 Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
 180 185 190
 Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 195 200 205
 Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
275 280 285

His Arg Lys
290

<210> 123

<211> 291

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M и A160T плюс
SMAP-29

<400> 123

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
35 40 45

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

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
65 70 75 80

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
115 120 125

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

035959

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
275 280 285

His Arg Lys
290

<210> 124
<211> 291
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с C14S, C50S, I122M и A160T плюс SMAR-29

<400> 124

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
35 40 45

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

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
65 70 75 80

035959

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
100 105 110

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
115 120 125

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
275 280 285

His Arg Lys
290

<210> 125

<211> 291

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с C14S, C23S и C50S плюс SMAP-29

<400> 125

035959

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
35 40 45

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

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
100 105 110

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
115 120 125

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
 275 280 285

His Arg Lys
 290

<210> 126
 <211> 291
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S и C50S плюс SMAP-29

<400> 126

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
 1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
 35 40 45

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

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 115 120 125

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
 180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys

035959

195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
 225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
 260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
 275 280 285

His Arg Lys
 290

<210> 127
 <211> 291
 <212> PRT
 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S и C50S плюс SMAP-29

<400> 127

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
 1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
 35 40 45

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

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 115 120 125

035959

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Asn Ala Arg Arg
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
275 280 285

His Arg Lys
290

<210> 128
<211> 290
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с C14S и C50S плюс SMAP-29 без Met
<400> 128

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr
35 40 45

035959

Leu₅₀ Leu Asn Leu Cys Gly₅₅ Tyr Asp Val Gly Lys₆₀ Pro Asp Gly Ile Phe
 Gly₆₅ Asn Asn Thr Phe₇₀ Asn Gln Val Val Lys₇₅ Phe Gln Lys Asp Asn Ser₈₀
 Leu Asp Ser Asp Gly₈₅ Ile Val Gly Lys₉₀ Asn Thr Trp Ala Glu Leu₉₅ Phe
 Ser Lys Tyr Ser₁₀₀ Pro Pro Ile Pro Tyr₁₀₅ Lys Thr Ile Pro Met₁₁₀ Pro Thr
 Ala Asn Lys₁₁₅ Ser Arg Ala Ala₁₂₀ Thr Pro Val Met Asn₁₂₅ Ala Val Glu
 Asn Ala₁₃₀ Thr Gly Val Arg Ser₁₃₅ Gln Leu Leu Leu Thr₁₄₀ Phe Ala Ser Ile
 Glu₁₄₅ Ser Ala Phe Asp Tyr₁₅₀ Glu Ile Lys Ala Lys₁₅₅ Thr Ser Ser Ala Thr₁₆₀
 Gly Trp Phe Gln Phe₁₆₅ Leu Thr Gly Thr Trp₁₇₀ Lys Thr Met Ile Glu Asn₁₇₅
 Tyr Gly Met Lys₁₈₀ Tyr Gly Val Leu Thr₁₈₅ Asp Pro Thr Gly Ala₁₉₀ Leu Arg
 Lys Asp Pro₁₉₅ Arg Ile Ser Ala Leu₂₀₀ Met Gly Ala Glu Leu₂₀₅ Ile Lys Glu
 Asn Met₂₁₀ Asn Ile Leu Arg Pro₂₁₅ Val Leu Lys Arg Glu₂₂₀ Pro Thr Asp Thr
 Asp₂₂₅ Leu Tyr Leu Ala His₂₃₀ Phe Phe Gly Pro Gly₂₃₅ Ala Ala Arg Arg Phe₂₄₀
 Leu Thr Thr Gly Gln₂₄₅ Asn Glu Leu Ala Ala₂₅₀ Thr His Phe Pro Lys Glu₂₅₅
 Ala Gln Ala Asn₂₆₀ Pro Ser Ile Phe Tyr₂₆₅ Asn Lys Asp Gly Ser₂₇₀ Pro Lys
 Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn₂₈₀ Leu Met Asp Gly Lys Val₂₈₅ Ala Ala His
 Arg Lys₂₉₀

<210> 129
 <211> 290
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V и S232 плюс SMAP-29 без Met
 <400> 129

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
 1 5 10 15
 Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
 20 25 30
 Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr
 35 40 45
 Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe
 50 55 60
 Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys
 65 70 75 80
 Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe
 85 90 95
 Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile
 100 105 110
 Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu
 115 120 125
 Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile
 130 135 140
 Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr
 145 150 155 160
 Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn
 165 170 175
 Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg
 180 185 190
 Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu
 195 200 205
 Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr
 210 215 220
 Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe
 225 230 235 240
 Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu
 245 250 255

035959

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His
275 280 285

Arg Lys
290

<210> 130
<211> 290
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M и A160T плюс SMAP-29 без Met

<400> 130

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe
50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu
115 120 125

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

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn
165 170 175

035959

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His
275 280 285

Arg Lys
290

<210> 131
<211> 290
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с C14S, C50S, I122M и A160T плюс SMAP-29 без Met

<400> 131

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe
50 55 60

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe
85 90 95

035959

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr
 100 105 110
 Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu
 115 120 125
 Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile
 130 135 140
 Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr
 145 150 155 160
 Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn
 165 170 175
 Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg
 180 185 190
 Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu
 195 200 205
 Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr
 210 215 220
 Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe
 225 230 235 240
 Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu
 245 250 255
 Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys
 260 265 270
 Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His
 275 280 285
 Arg Lys
 290
 <210> 132
 <211> 290
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с C14S, C23S и C50S плюс SMAP-29 без Met
 <400> 132
 Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
 1 5 10 15
 Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
 20 25 30

035959

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr
35 40 45

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu
115 120 125

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

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His
275 280 285

Arg Lys
290

035959

<210> 133
 <211> 290
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S и C50S плюс SMAP-29 без Met

 <400> 133
 Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
 1 5 10 15
 Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
 20 25 30
 Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr
 35 40 45
 Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe
 50 55 60
 Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe
 85 90 95
 Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile
 100 105 110
 Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu
 115 120 125
 Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile
 130 135 140
 Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr
 145 150 155 160
 Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn
 165 170 175
 Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg
 180 185 190
 Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu
 195 200 205
 Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr
 210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His
275 280 285

Arg Lys
290

<210> 134

<211> 290

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S и C50S плюс SMAP-29 без Met

<400> 134

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe
50 55 60

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu
115 120 125

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

035959

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr
 145 150 155 160
 Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn
 165 170 175
 Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg
 180 185 190
 Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu
 195 200 205
 Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr
 210 215 220
 Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Asn Ala Arg Arg Phe
 225 230 235 240
 Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu
 245 250 255
 Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys
 260 265 270
 Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His
 275 280 285
 Arg Lys
 290

<210> 135
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> His-метка (6x)

<400> 135

His His His His His His
 1 5

<210> 136
 <211> 299
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> мутированный KZ144 с C14S и C50S плюс SMAP-29 и His-метка

<400> 136

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
 1 5 10 15

035959

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
 20 25 30
 Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
 35 40 45
 Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 50 55 60
 Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 65 70 75 80
 Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 85 90 95
 Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 100 105 110
 Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 115 120 125
 Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 130 135 140
 Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 145 150 155 160
 Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 165 170 175
 Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
 180 185 190
 Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 195 200 205
 Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 210 215 220
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
 225 230 235 240
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 245 250 255
 Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
 260 265 270
 Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
 275 280 285

035959

His Arg Lys Leu Glu His His His His His His
290 295

<210> 137
<211> 299
<212> PRT
<213> His-Tag

<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V и S232 плюс SMAP-29 и His-метка
<400> 137

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
35 40 45

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

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
65 70 75 80

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
115 120 125

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His His
290 295

<210> 138

<211> 299

<212> PRT

<213> His-Tag

<220>

<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M и A160Tplus
SMAF-29 и His-метка

<400> 138

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
35 40 45

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

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
65 70 75 80

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
115 120 125

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His
290 295

<210> 139

<211> 299

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с C14S, C50S, I122M и A160T plus SMAP-29 и
H1sметка

<400> 139

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
35 40 45

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

035959

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 65 70 75 80
 Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 85 90 95
 Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 100 105 110
 Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 115 120 125
 Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 130 135 140
 Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Gln Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 145 150 155 160
 Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 165 170 175
 Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
 180 185 190
 Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 195 200 205
 Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 210 215 220
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
 225 230 235 240
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 245 250 255
 Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
 260 265 270
 Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
 275 280 285
 His Arg Lys Leu Glu His His His His His His
 290 295
 <210> 140
 <211> 299
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с C14S, C23S и C50Sp1us SMAP-29 и His-метка

035959

<400> 140

```

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
 1      5      10
Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
 20      25      30
Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
 35      40      45
Thr Leu Leu Asn Leu Ser Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 50      55      60
Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 65      70      75
Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 85      90      95
Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
100      105      110
Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
115      120      125
Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
130      135      140
Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
145      150      155
Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
165      170      175
Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
180      185      190
Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
195      200      205
Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
210      215      220
Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
225      230      235
Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
245      250      255
Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
260      265      270

```

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
 275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His
 290 295

<210> 141

<211> 299

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S и C50Splus SMAP-29 и His-метка

<400> 141

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
 1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
 35 40 45

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

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 115 120 125

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
 180 185 190

035959

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His His
290 295

<210> 142
<211> 299
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S и C50Sp1us SMAP-29 и His-метка

<400> 142

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln
35 40 45

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

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
100 105 110

035959

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
115 120 125

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

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Asn Ala Arg Arg
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His His
290 295

<210> 143
<211> 298
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с C14S и C50S plus SMAP-29 и His-метка, без Met

<400> 143

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr

035959

35	40	45
Leu 50	Asn 55	Leu 60
Leu 50	Asn 55	Leu 60
Gly 65	Asn 70	Gln 75
Gly 65	Asn 70	Gln 75
Leu 85	Ile 90	Val 95
Leu 85	Ile 90	Val 95
Ser 100	Pro 105	Thr 110
Ser 100	Pro 105	Thr 110
Ala 115	Arg 120	Ala 125
Ala 115	Arg 120	Ala 125
Asn 130	Thr 135	Leu 140
Asn 130	Thr 135	Leu 140
Glu 145	Phe 150	Thr 155
Glu 145	Phe 150	Thr 155
Gly 165	Thr 170	Met 175
Gly 165	Thr 170	Met 175
Tyr 180	Gly 185	Ala 190
Tyr 180	Gly 185	Ala 190
Lys 195	Arg 200	Glu 205
Lys 195	Arg 200	Glu 205
Asn 210	Ile 215	Pro 220
Asn 210	Ile 215	Pro 220
Asp 225	Leu 230	Gly 235
Asp 225	Leu 230	Gly 235
Leu 245	Gln 250	His 255
Leu 245	Gln 250	His 255
Ala 260	Pro 265	Ser 270
Ala 260	Pro 265	Ser 270
Thr 275	Glu 280	Val 285
Thr 275	Glu 280	Val 285
Arg 290	His 295	His 295
Arg 290	His 295	His 295

<210> 144

035959

<211> 298
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V и S232 plus SMAP-29 и His-метка, без Met
 <400> 144
 Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
 1 5 10 15
 Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
 20 25 30
 Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr
 35 40 45
 Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe
 50 55 60
 Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys
 65 70 75 80
 Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe
 85 90 95
 Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile
 100 105 110
 Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu
 115 120 125
 Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile
 130 135 140
 Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr
 145 150 155 160
 Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn
 165 170 175
 Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg
 180 185 190
 Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu
 195 200 205
 Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr
 210 215 220
 Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe
 225 230 235 240

035959

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu
 245 250 255
 Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys
 260 265 270
 Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His
 275 280 285
 Arg Lys Leu Glu His His His His His His
 290 295
 <210> 145
 <211> 298
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M и A160Tplus
 SMAP-29 и His-метка, без Met
 <400> 145
 Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
 1 5 10 15
 Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
 20 25 30
 Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr
 35 40 45
 Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe
 50 55 60
 Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys
 65 70 75 80
 Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe
 85 90 95
 Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile
 100 105 110
 Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu
 115 120 125
 Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile
 130 135 140
 Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr
 145 150 155 160

035959

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His
275 280 285

Arg Lys Leu Glu His His His His His His
290 295

<210> 146

<211> 298

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с C14S, C50S, I122M и A160Tplus SMAP-29 и His-метка, без Met

<400> 146

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe
50 55 60

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

035959

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe
 85 90 95
 Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr
 100 105 110
 Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu
 115 120 125
 Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile
 130 135 140
 Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr
 145 150 155 160
 Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn
 165 170 175
 Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg
 180 185 190
 Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu
 195 200 205
 Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr
 210 215 220
 Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe
 225 230 235 240
 Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu
 245 250 255
 Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys
 260 265 270
 Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His
 275 280 285
 Arg Lys Leu Glu His His His His His His
 290 295

<210> 147
 <211> 298
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> мутированный KZ144 с C14S, C23S и C50Sp1us SMAP-29 и His-метка,
 без Met
 <400> 147
 Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys

035959

1	5	10	15
Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys	20	25	30
Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr	35	40	45
Leu Leu Asn Leu Ser Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe	50	55	60
Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser	65	70	75
Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe	85	90	95
Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr	100	105	110
Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu	115	120	125
Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile	130	135	140
Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr	145	150	155
Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn	165	170	175
Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg	180	185	190
Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu	195	200	205
Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr	210	215	220
Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe	225	230	235
Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu	245	250	255
Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys	260	265	270
Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His			

035959

275 280 285

Arg Lys Leu Glu His His His His His His
290 295

<210> 148
<211> 298
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> мутированный KZ144 с T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S и C50Splus SMAP-29 и His-метка, без Met

<400> 148

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe
50 55 60

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu
115 120 125

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

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His
275 280 285

Arg Lys Leu Glu His His His His His His
290 295

<210> 149

<211> 298

<212> PRT

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> мутированный KZ144 с T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S и C50S plus SMAP-29 и His-метка, без Met

<400> 149

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe
50 55 60

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu
115 120 125

035959

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

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Asn Ala Arg Arg Phe
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His
275 280 285

Arg Lys Leu Glu His His His His His His
290 295

<210> 150
<211> 190
<212> PRT
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> KZ144 фрагмент 71-260 с Y75A

<400> 150

Pro Pro Ile Pro Ala Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser
1 5 10 15

Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly
20 25 30

Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe
35 40 45

Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln

035959

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

 <210> 151
 <211> 299
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> KZ144 plus SMAP-29 и His-метка

 <400> 151
 Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys
 1 5 10 15
 Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser
 20 25 30
 Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
 35 40 45
 Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
 50 55 60
 Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
 65 70 75 80
 Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
 85 90 95

035959

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro
 100 105 110
 Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val
 115 120 125
 Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
 130 135 140
 Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
 145 150 155 160
 Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu
 165 170 175
 Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
 180 185 190
 Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys
 195 200 205
 Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
 210 215 220
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
 225 230 235 240
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
 245 250 255
 Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
 260 265 270
 Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala
 275 280 285
 His Arg Lys Leu Glu His His His His His His
 290 295
 <210> 152
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> KZ144 без N-концевого метионина, с селенометионином
 вместо остатков метионина
 <220>
 <221> прочий_признак
 <222> (79)..(79)
 <223> Хаа является селенометионином

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (93)..(93)
 <223> Хаа является селенометионином

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (142)..(142)
 <223> Хаа является селенометионином

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (148)..(148)
 <223> Хаа является селенометионином

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (170)..(170)
 <223> Хаа является селенометионином

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (179)..(179)
 <223> Хаа является селенометионином

<220>
 <221> прочий_признак
 <222> (250)..(250)
 <223> Хаа является селенометионином

<400> 152

```

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln
1      5      10
Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile
20     25     30
Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn
35     40     45
Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu
50     55     60
Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Xaa Pro
65     70     75     80
Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Xaa Asn Ala Val
85     90     95
Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser
100    105    110
Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala
115    120    125
Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Xaa Ile Glu
130    135    140
Asn Tyr Gly Xaa Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu
145    150    155    160
Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Xaa Gly Ala Glu Leu Ile Lys
165    170    175
Glu Asn Xaa Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp
180    185    190
Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg
195    200    205
Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys
210    215    220
Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro
225    230    235    240
Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Xaa Asn Ile Leu Arg Pro Val
245    250    255

```

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум 90% идентичность с последовательностью SEQ ID NO: 1, в которой SEQ ID NO: 1 отличается тем, что

X1 является любой аминокислотой, в частности M, или отсутствует;
 X14 является любой аминокислотой, предпочтительно S, R или N, более предпочтительно S или R;
 X23 является любой аминокислотой, предпочтительно S, R или N, более предпочтительно S;
 X50 является любой аминокислотой, предпочтительно S, R или N, более предпочтительно S или N;
 X82 является любой аминокислотой, предпочтительно T или I;
 X122 является любой аминокислотой, предпочтительно I или M;
 X149 является любой аминокислотой, предпочтительно M или P;
 X154 является любой аминокислотой, предпочтительно L или T;
 X160 является любой аминокислотой, предпочтительно A или T;
 X167 является любой аминокислотой, предпочтительно I или L;
 X179 является любой аминокислотой, предпочтительно N или F;
 X180 является любой аминокислотой, предпочтительно M или E;
 X186 является любой аминокислотой, предпочтительно V или Y;
 X206 является любой аминокислотой, предпочтительно A, N или V;
 X212 является любой аминокислотой, предпочтительно T или N;
 X224 является любой аминокислотой, предпочтительно P или Q;
 X230 является любой аминокислотой, предпочтительно N или Y;
 X232 является любой аминокислотой, предпочтительно S или T;
 отличающийся тем, что полипептид расщепляет пептидогликан грамотрицательных бактерий.

2. Полипептид по п.1, отличающийся тем, что демонстрирует в аминокислотной последовательности, демонстрирующей как минимум 90%-ную идентичность с последовательностью SEQ ID NO: 1 как минимум один из следующего перечня:

X14 не является C;
 X23 не является C;
 X50 не является C;
 X82 является I;
 X122 является M;
 X149 является P;
 X154 является T;
 X160 является T;
 X167 является L;
 X179 является F;
 X180 является E;
 X186 является Y;
 X206 является N или V;
 X212 является N;
 X224 является Q;
 X230 является Y и/или
 X232 является T.

3. Полипептид по п.1 или 2, в котором

X14 является S, R или N, более предпочтительно S или R;
 X23 является S, R или N, более предпочтительно S;
 X50 является S, R или N, более предпочтительно S или N;
 X82 является T или I;
 X122 является I или M;
 X149 является M или P;
 X154 является L или T;
 X160 является A или T;
 X167 является I или L;
 X179 является N или F;
 X180 является M или E;
 X186 является V или Y;
 X206 является A, N или V;
 X212 является T или N;
 X224 является P или Q;
 X230 является N или Y;
 X232 является S или T.

4. Полипептид по пп.2, 3, в котором последовательность, демонстрирующая как минимум 90% идентичность с последовательностью SEQ ID NO: 1, отклоняется от последовательности SEQ ID NO: 1, как определено в пп.2, 3 только в одном или более остатках, выбираемых из X1, X14, X23, X50, X82, X122, X149, X154, X160, X167, X179, X180, X186, X206, X212, X224, X230 и/или X232.

5. Полипептид по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что демонстрирует в

аминокислотной последовательности последовательность с как минимум 90% идентичностью с последовательностью SEQ ID NO: 1 остаток глутаминовой кислоты в позиции 115.

6. Полипептид по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что содержит последовательность SEQ ID NO: 1.

7. Полипептид по любому из предшествующих пунктов, в котором X14, X23 и/или X50 не являются С.

8. Полипептид по любому из предшествующих пунктов, в котором SEQ ID NO: 1 представляет собой последовательность, выбираемую из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NOs: 6-49.

9. Полипептид по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что содержит последовательность, выбираемую из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NOs: 6-49.

10. Полипептид по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что содержит как минимум одно удлинение аминокислотной последовательности, выбираемое из группы, состоящей из KRK и SEQ ID NOs: 50-120.

11. Полипептид по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что содержит как минимум одно удлинение аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью SMAP-29, SEQ ID NO: 76.

12. Полипептид по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что содержит аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум 91,5% идентичность с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых последовательностей SEQ ID NOs: 121-134, и при этом не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 3, ни SEQ ID NO: 4.

13. Полипептид по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что содержит последовательность, выбираемую из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NOs: 121-134 или содержит последовательность, выбираемую из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NOs: 136-149.

14. Полипептид по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что расщепляет пептидогликан бактерий *Pseudomonas* и/или *Campylobacter*.

SEQ ID NO:1

XKVLRLKGDGRGDEVXQLQTLNLXGYDVGKPDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLSDGIVGK
NTWAEFLSKYSPPIPYKTIPMPXANKSRAAATPVMNAVENATGVRSQLLTFSIESAFDY
EXKAKTSSATGWFQFLTGTWKTMIENYGXKYGVXTDPTGXLRKDPXSALMGAEIKEX
XNLRPXLKREPTDLDLYLAHFFGPGXARRFLXTGQNELAATHFXKEAQAXPIFYNKDGS
PKTIQEVYNLMDGKVAHRK

SEQ ID NO:2

KVLRLKGDGRGDEVXQLQTLNLXGYDVGKPDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLSDGIVGKN
TWAEFLSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAATPVMNAVENATGVRSQLLTFSIESAFDYEI
KAKTSSATGWFQFLTGTWKTMIENYGMKYGVLTDPGTALRKDPRISALMGAEIKENMNI
LRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGAARRFLTTGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGS
PKTIQEVYNLMDGKVAHRK

SEQ ID NO:3 (M=селенометионин)

KVLRLKGDGRGDEVXQLQTLNLXGYDVGKPDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLSDGIVGKN
TWAEFLSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAATPVMNAVENATGVRSQLLTFSIESAFDYEI
KAKTSSATGWFQFLTGTWKTMIENYGMKYGVLTDPGTALRKDPRISALMGAEIKENMNI
LRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGAARRFLTTGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGS
PKTIQEVYNLMDGKVAHRK

SEQ ID NO:4

KVLRLKGDGRGDEVXQLQTLNLXGYDVGKPDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLSDGIVGKN
TWAEFLSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAATPVMNAVENATGVRSQLLTFSIESAFDYEI
KAKTSSATGWFQFLTGTWKTMIENYGMKYGVLTDPGTALRKDPRISALMGAEIKENMNI
LRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGAARRFLTTGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGS
PKTIQEVYNLMDGKVAHRK

Фиг. 1a

SEQ ID NO:5

MKVLRLKGDGRGDEVXQLQTLNLXGYDVGKPDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLSDGIVGK
NTWAEFLSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAATPVMNAVENATGVRSQLLTFSIESAFDY
EIKAKTSSATGWFQFLTGTWKTMIENYGMKYGVLTDPGTALRKDPRISALMGAEIKENM
NLRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGAARRFLTTGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGS
PKTIQEVYNLMDGKVAHRK

Фиг. 16

SEQ ID NO:136

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGDGRGDEVsQLQTLNL CGYDVGK
 PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNsLSDGIVGKNTWAELEFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAA
 TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKTSSATGWFQELTGTWKTMIENYGMK
 YGVLTDPTGALRKDPRISALMGAELIKENMNILRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGvARRFL
 TTGGNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGSPKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:137

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGDGRGDEVcQLQTLNL CGYDVGK
 PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLSDGIVGKNTWAELEFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAA
 TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKTSSATGWFQELTGTWKTMIENYGMK
 YGVLTDPTGALRKDPRISALMGAELIKENMNILRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGvARRFL
 TTGGNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGSPKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:138

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGDGRGDEVcQLQTLNL CGYDVGK
 PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLSDGIVGKNTWAELEFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAA
 TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKTSSATGWFQELTGTWKTMIENYGM
 KYGVLTDPTGILRKDPRISALMGAELIKENMNILRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGvARRFL
 TTGGNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGSPKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:139

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGDGRGDEVsQLQTLNL CGYDVGK
 PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNsLSDGIVGKNTWAELEFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAA
 TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKTSSATGWFQELTGTWKTMIENYGM
 KYGVLTDPTGILRKDPRISALMGAELIKENMNILRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGvARRFL
 TTGGNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGSPKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

Фиг. 2a

SEQ ID NO:140

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGDGRGDEVsQLQTLNL CGYDVGK
 PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNsLSDGIVGKNTWAELEFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAA
 TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKTSSATGWFQELTGTWKTMIENYGMKY
 YGVLTDPTGALRKDPRISALMGAELIKENMNILRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGvARRFL
 TTGGNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGSPKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:141

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGDGRGDEVsQLQTLNL CGYDVGK
 PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNsLSDGIVGKNTWAELEFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAA
 TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKTSSATGWFQELTGTWKTMIENYGM
 KYGVLTDPTGILRKDPRISALMGAELIKENMNILRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGvARRFL
 TTGGNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGSPKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:142

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGDGRGDEVsQLQTLNL CGYDVGK
 PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNsLSDGIVGKNTWAELEFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAA
 TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKTSSATGWFQELTGTWKTMIENYGM
 KYGVLTDPTGILRKDPRISALMGAELIKENMNILRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGvARRFL
 TTGGNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGSPKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:151

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGDGRGDEVcQLQTLNL CGYDVGK
 PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLSDGIVGKNTWAELEFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAA
 ATPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKTSSATGWFQELTGTWKTMIENYGM
 KYGVLTDPTGALRKDPRISALMGAELIKENMNILRPVLKREPTDLDLYLAHFFGPGvARRFL
 TTGGNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGSPKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

Фиг. 2б



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2