

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290769** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.23

(51) Int. Cl. **A61K 38/17** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.09.04

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СЛИТЫЕ БЕЛКИ

(31) **19196045.9**

(32) **2019.09.06**

(33) **EP**

(86) **PCT/IB2020/058250**

(87) **WO 2021/044360 2021.03.11**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

**Иригарей Себастьян, Кляйн Лоран,
Скегро Дарко, Виллани Марко,
Вельценбах Карл (CH)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к слитым белкам, пригодным для применения в качестве лекарственного препарата или исследовательского инструмента. Варианты терапевтического применения слитых белков могут предусматривать предупреждение или лечение острых или хронических воспалительных нарушений, а также нарушений органов и микрососудистого русла, обусловленных иммунной системой, например острого повреждения почек, острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, острого инфаркта миокарда, фиброза тканей и других повреждений органов, возникающих в результате травмы тканей.

202290769

A1

A1

202290769

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573264EA/018

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СЛИТЫЕ БЕЛКИ

Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и тем самым включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия ASCII, созданная 31 августа 2020 года, имеет название PAT058332_SL.txt, и ее размер составляет 653193 байта.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к слитым белкам, характеризующимся способностью связывать как интегрин, так и фосфатидилсерин. Слитые белки можно применять в качестве терапевтических средств, в частности, для предупреждения или лечения острых или хронических воспалительных нарушений, а также нарушений со стороны органов и микрососудистого русла, обусловленных иммунной системой или коагуляцией.

Предпосылки изобретения

Как показывает опыт, острые воспалительные повреждения органов (АОИ) представляют собой сложные заболевания с высокой заболеваемостью, смертностью и значительной неудовлетворенной медицинской потребностью. Типичные АОИ включают инфаркт миокарда (МИ) и инсульт, которые ежегодно возникают у 32,4 миллионов пациентов во всем мире. Всемирная организация здравоохранения рассматривает пациентов с перенесенными МИ и инсультом в качестве группы наиболее высокого риска последующих коронарных и церебральных явлений, которые входят в число основных причин заболеваемости в развитых странах мира. Еще одним АОИ является острое повреждение почек (АКИ), которое возникает у приблизительно 13,3 миллионов человек в год. В странах с высоким уровнем дохода частота возникновения АКИ составляет 3-5/1000, и оно ассоциировано с высокой смертностью (14-46%) (Metha et al., (2015) Lancet, 385(9987): 2616-43). Лица, выжившие после АКИ, аналогично таковым в случае МИ и инсульта, часто не могут полностью восстановиться и подвергаются повышенному риску развития хронического заболевания почек или терминальной стадии почечной недостаточности. К настоящему времени не существует одобренного FDA лекарственного средства для предупреждения или лечения АКИ. Разработка новых видов лечения АКИ оказалась сложной, и до настоящего времени успешные результаты клинических испытаний отсутствовали. Вероятно, это связано с многофакторной и комплексной природой патофизиологии АКИ, которая предусматривает варианты патомеханизма, связанные с нарушением функции воспаления, микрососудистого русла и нефротоксичностью, вызванными септическими, ишемическими/реперфузионными и/или нефротоксическими поражениями. Эти факторы могут действовать совместно или последовательно, вызывая главным образом повреждение клеток канальцев, но также и клеток клубочков, утрату функционального резерва почек и, в конечном итоге, почечную

недостаточность.

Одним общим фактором при АОІ является повышенный уровень гибели клеток вследствие повреждения тканей, повышенного образования клеточных фрагментов и протромботических/провоспалительных микрочастиц, которые могут попадать в кровоток и в поврежденную ткань. После инфильтрации ткани нейтрофилами для обеспечения защиты от инфекции нейтрофилы подвергаются апоптозу или другим формам гибели клеток в пораженной ткани. Нейтрофилы содержат вредные соединения, в том числе протеолитические ферменты и молекулярные фрагменты, ассоциированные с опасностью (DAMP), которые могут способствовать повреждению тканей хозяина и распространению воспаления. Эффективный захват погибающих клеток запускает события передачи сигналов, которые приводят к перепрограммированию макрофагов (МФ) в сторону невоспалительного фенотипа, способствующего разрешению, и высвобождению основных медиаторов для успешного разрешения и восстановления пораженной ткани. Это перепрограммирование недавно объяснялось метаболической передачей сигналов, которая активирует фагоцитарные противовоспалительные ответы в макрофагах (Zhang et al., (2019) *Cell Metabolism*, 29(2): 443-56). Такое удаление дебриса или состарившихся или погибающих клеток невоспалительным путем называется "эффероцитозом".

Однако в случае задержки эффероцитоза некротические клетки могут накапливаться и вызывать, например, воспалительные ответы, при которых запускается выработка провоспалительных цитокинов (TNF- α) или иммуносупрессивного IL-10 макрофагами (Greenlee- Wacker (2016) *Immunol. Reviews*, 273: 357-370). Кроме того, если клеточный дебрис и твердые частицы эффективно не удаляются, они могут обуславливать образование скоплений и агрегатов клеток, таких как кластеры фрагментов нейтрофилов и тромбоцитов, микротромбы, и/или обеспечивать высвобождение молекулярных фрагментов, ассоциированных с опасностью (DAMPs), таких как АТФ, ДНК, гистоны или HMGB1. Последствия могут включать окклюзию, нарушение функции и выраженное стерильное воспаление микроциркуляторного русла, приводящие в результате к прогрессированию повреждения тканей, первичной и вторичной органной недостаточности или недостаточно адаптируемой репарации.

В острой фазе АОІ для эффероцитарных путей, по-видимому, характерно значительное подавление. Воспаление или острый ответ на повреждение (механические раздражители, гипоксия, окислительный стресс, облучение, воспаление и инфекция) подавляют эффективный эффероцитоз или фагоцитоз посредством снижения содержания специальных белков, связывающих фосфатидилсерин (PS), которые включают мостиковые белки и рецепторы эффероцитоза/клиренса клеточной поверхности. Примером утраты функции рецептора эффероцитоза является протеолитическое отщепление рецепторов семейства TAM, таких как тирозинкиназа Mer (MerTK). MerTK представляет собой интегральный мембранный белок, преимущественно экспрессируемый на фагоцитирующих клетках, где он выступает в качестве сигнального белка, а также способствует эффероцитозу (посредством таких белков, как Gas6 или белок

S) и ингибирует передачу воспалительных сигналов. Протеолитическое расщепление и высвобождение растворимого эктодомена MerTK индуцируется металлопротеиназой ADAM17. Процесс отщепления может обеспечивать снижение эффероцитоза, осуществляемого фагоцитирующими клетками, вследствие потери поверхностного MerTK. Кроме того, высвобожденный эктодомен также может обеспечивать ингибирование эффероцитоза *in vitro* (Zhang et al., (2015) *J Mol Cell Cardiol.*, 87:171-9; Miller et al., (2017) *Clin Cancer Res.*, 23(3):623-629). Повышенные количества растворимого Mer в сыворотке/плазме крови обычно наблюдаются при воспалительных, злокачественных или аутоиммунных заболеваниях, таких как диабетическая нефропатия или системная красная волчанка (SLE), и могут служить маркером тяжести заболевания (Ochodnický P (2017) *Am J Pathol.*, 187(9):1971-1983; Wu et al., (2011) *Arthritis Res Ther.* 13:R88). Кроме того содержание мостиковых белков, таких как белок жировых глобул молока-EGF-фактор 8 (MFG-E8), также снижается в ходе большинства острых и хронических воспалительных заболеваний. Аналогично растворимому Mer, сниженная концентрация MFG-E8 в сыворотке/плазме крови может быть обнаружена у пациентов с МІ или пациентов со стабильной стенокардией (Dai et al., (2016) *World J Cardiol.*, 8(1): 1-23) и может служить маркером тяжести заболевания, как описано для хронического обструктивного заболевания легких (COPD; Zhang et al., (2015) выше).

Представление фосфатидилсерина (PS) на погибающих клетках является эволюционно консервативным противовоспалительным и иммуносупрессивным сигналом для иммунных клеток. Большое количество основных патогенов млекопитающих использует опосредованное PS поглощение в качестве части вирулентной инфекции клеток (Birge et al., (2016) *Cell Death Diff.*, 23(6): 962-78). Вирусы, например, могут связываться с PS-связывающими рецепторами непосредственно или посредством белков, таких как Gas6 (Morizono & Chen (2014) *J Virol.*, 88(8):4275-90). Возможно, что инактивация путей эндогенного клиренса в ответ на повреждение представляет собой эволюционно развитой ответ, направленный на снижение эффективности проникновения возбудителя инфекции в клетки и захвата клеток им после повреждения с обеспечением таким образом ускользания от иммунного ответа и защиты хозяев. Как следствие, модулирование с обеспечением подавления путей клиренса будет обеспечивать повышение эффективности врожденных и адаптивных иммунных эффекторов для борьбы с инфекцией. Как следствие "дружественного огня", эффероцитоз может быть временно нарушен во время острого повреждения органов, и могут возникнуть вышеупомянутые осложнения при АОІ. Накопление погибающих клеток, дебриса и провоспалительных и протромботических МР являются отличительными признаками АОІ и представляют собой основные триггеры воспаления и повреждения микрососудистого русла. Примечательно, что такое накопление провоспалительных и протромботических микрочастиц характерно для тяжелых заболеваний с высокой потребностью в медицинской помощи и может способствовать их тяжести. Примерами таких показаний являются сепсис и рак (Yang et al., (2016) *Tumour Biol.*, 37(6): 7881-91; Zhao et al., (2016) *J Exp Clin Cancer Res.*, 35: 54;

Muhsin-Sharafaldine et al., (2017) *Biochim Biophys Acta Gen Subj.*, 1861(2): 286-295; Ma et al., (2017) *Sci Rep.*, 7(1): 4978; Souza et al., (2015) *Kidney Int.* 87(6): 1100-8). Предыдущие усилия по обнаружению лекарственных средств в этой области были сосредоточены на PS-связывающих белках, которые могут выступать в качестве основы для разработки лекарств-кандидатов, согласно обзору (Li et al., (2013) *Exp Opin Ther Targets*, 17(11): 1275-1285).

Подгруппа PS-связывающих белков также распознает интегрины, такие как $\alpha\beta 3$ и $\alpha\beta 5$, которые экспрессируются на многих типах клеток, в том числе фагоцитах, и связывается с ними. Эти белки осуществляют мостиковое соединение апоптотических/погибающих клеток, представляющих PS, с интегринными, что приводит в результате к их эффероцитозу (также называемому фагоцитозом) макрофагами и непрофессиональными фагоцитами. Содержание некоторых мостиковых белков также снижается при большинстве острых и хронических воспалительных заболеваний. Ранее для таких мостиковых белков или их усеченных версий предлагались пути терапевтического применения (WO 2006122327 (сепсис), WO 2009064448 (повреждение органов после ишемии/реперфузии), WO 2012149254 (церебральная ишемия), The Feinstein Institute for Medical Research; WO 2015025959 (инфаркт миокарда) Kyushu University & Tokyo Medical University; WO 20150175512 (резорбция костной ткани) University of Pennsylvania; WO 2017018698 (фиброз тканей), Korea University Research and Business Foundation и US20180334486 (фиброз тканей) Nexel Co., Ltd.; однако применение белков дикого типа или встречающихся в природе белков ограничено рядом проблем. Например, считается, что MFG-E8 дикого типа (wtMFG-E8) характеризуется слабой способностью к проявлению, низкой растворимостью и экспрессией с очень низким выходом при культивировании в клеточных системах экспрессии. В работе Castellanos et al., (2016) было показано, что MFG-E8, экспрессируемый в клетках насекомых или СНО в виде слитого продукта Fc-IgG, является полностью агрегированным и может быть эффективно очищен только посредством добавления детергентов, таких как Triton X-100 или CHAPS (Castellanos et al., (2016) *Protein Exp. Pur.*, 124: 10-22).

Удаление погибающих клеток, дебриса и микрочастиц посредством мостиковых белков, например MFG-E8, EDIL3, Gas6, может обеспечивать устранение основных причин стерильного воспаления и нарушения функции микрососудистого русла и, таким образом, предупреждать прогрессирование повреждения тканей и обеспечивать разрешение воспаления. Таким образом, терапевтический подход, способствующий клиренсу погибающих клеток в ходе АОІ, может быть применен для снижения или по меньшей мере ослабления выраженности патологии АОІ и может быть значимым при других условиях заболевания, при которых клиренс погибающих клеток или микрочастиц, представляющих PS, является недостаточным. Таким образом, существует потребность в терапевтическом средстве, которое можно применять для снижения повреждения тканей и воспаления и которое характеризуется требуемыми производственными характеристиками для удовлетворения неудовлетворенных медицинских потребностей

при AOI.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении заявители создали рекомбинантные терапевтические слитые белки на основе структуры встречающихся в природе мостиковых белков (например, MFG-E8) без вышеупомянутых нежелательных свойств и проблем, связанных с продуцированием белка дикого типа. Слитые белки по настоящему изобретению содержат интегрин-связывающий домен, PS-связывающий домен и солюбилизирующий домен. Слитые белки сохраняют основные биологические функции белка дикого типа, т. е. MFG-E8, например, они функционируют с обеспечением связывания PS-представляющих погибающих клеток, дебриса и микрочастиц с фагоцитами и, таким образом, обеспечивают запуск эффероцитоза. Кроме того, терапевтические слитые белки по настоящему изобретению характеризуются улучшенным потенциалом к разработке, в частности, сниженной липкостью и улучшенной растворимостью по сравнению с белком дикого типа MFG-E8 (SEQ ID NO: 1). Кроме того, эти терапевтические слитые белки характеризуются более длительным временем воздействия в плазме крови и характеризуются более высоким выходом при экспрессии в клеточных системах экспрессии по сравнению с белком MFG-E8 дикого типа.

В настоящем документе предусмотрены терапевтические слитые белки для усиления эффероцитоза, содержащие интегрин-связывающий домен, фосфатидилсерин (PS) -связывающий домен и солюбилизирующий домен.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен слитого белка соединен с интегрин-связывающим доменом. В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен соединен с PS-связывающим доменом. В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен соединен как с интегрин-связывающим доменом, так и с PS-связывающим доменом, т. е. расположен между интегрин-связывающим доменом и PS-связывающим доменом. В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен вставлен в интегрин-связывающий домен или вставлен в PS-связывающий домен. В одном варианте осуществления терапевтический слитый белок от N-конца до C-конца имеет структуру интегрин-связывающий домен - солюбилизирующий домен - PS-связывающий домен.

В некоторых вариантах осуществления интегрин-связывающий домен терапевтического слитого белка содержит мотив связывания аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD) и связывается с интегрином(интегринами) $\alpha\nu\beta 3$ и/или $\alpha\nu\beta 5$ или $\alpha 8\beta 1$.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен терапевтического слитого белка соединен непосредственно с интегрин-связывающим доменом и/или соединен с PS-связывающим доменом, т. е. вставлен между указанными доменами. В альтернативном варианте осуществления солюбилизирующий домен соединен с интегрин-связывающим доменом и/или PS-связывающим доменом опосредованно, с помощью линкера, такого как внешний линкер. В некоторых вариантах

осуществления солюбилизирующий домен предусматривает сывороточный альбумин человека (HSA), домен 3 HSA (D3 HSA) или Fc-область IgG (Fc-IgG) или их функциональный вариант.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический слитый белок содержит С-конец интегрин-связывающего домена, соединенный с N-концом солюбилизирующего домена, и С-конец солюбилизирующего домена, соединенный с PS-связывающим доменом. В некоторых вариантах осуществления терапевтический слитый белок содержит общую структуру EGF-HSA-C1-C2, где EGF представляет собой интегрин-связывающий, EGF-подобный домен MFG-E8, EDIL3 или другие белки, содержащие интегрин-связывающий домен, как указано в таблице 1, и C1-C2 представляет собой PS-связывающий домен, обнаруженный в MFG-E8, EDIL3 или других белках, содержащих PS-связывающий домен, как указано в таблице 2. Примеры белков, содержащих как интегрин-связывающий домен, так и PS-связывающий домен, например MFG-E8 (SEQ ID NO: 1) и EDIL3 (SEQ ID NO: 11), приведены в таблице 3.

В некоторых вариантах осуществления интегрин-связывающий домен представляет собой EGF-подобный домен, например, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2, или аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней или ее усеченными вариантами. В одном варианте осуществления EGF-подобный домен предусматривает EGF-подобный домен MFG-E8 человека или его функциональный вариант, содержащий одну, две, три, четыре, пять и до 10 аминокислотных модификаций. В одном варианте осуществления EGF-подобный домен предусматривает EGF-подобный домен EDIL3 человека или его функциональный вариант, содержащий одну, две, три, четыре, пять и до 10 аминокислотных модификаций.

В некоторых вариантах осуществления PS-связывающий домен содержит два субдомена дискоидина C1-C2, например, PS-связывающий домен MFG-E8 человека имеет аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3, или аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней или ее усеченными вариантами. В одном варианте осуществления PS-связывающий домен предусматривает PS-связывающий домен MFG-E8 человека или его функциональный вариант, содержащий одну, две, три, четыре, пять и до 10 аминокислотных модификаций. В одном варианте осуществления PS-связывающий домен предусматривает PS-связывающий домен EDIL3 человека или его функциональный вариант, содержащий одну, две, три, четыре, пять и до 10 аминокислотных модификаций.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен представляет собой HSA или его функциональный вариант, например, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 4, или аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней или ее усеченными вариантами. В одном варианте

осуществления HSA содержит аминокислотную замену C34S, функция которой заключается в снижении способности белка к агрегации, и содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен предусматривает сывороточный альбумин человека (HSA) или его функциональный вариант, содержащий одну, две, три, четыре, пять и до 10 аминокислотных модификаций, например HSA C34S или усеченный вариант HSA, например домен 3 HSA (D3 HSA) или его функциональный вариант. В предпочтительном варианте осуществления солюбилизирующий домен представляет собой HSA C34S.

В альтернативном варианте осуществления солюбилизирующий домен предусматривает Fc-область IgG (Fc-IgG), например Fc-область IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека или их функциональный вариант. В одном варианте осуществления солюбилизирующий домен предусматривает Fc-область Fc-IgG1 человека, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 7, или аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней или ее усеченными вариантами. В одном варианте осуществления Fc-IgG1 содержит аминокислотные замены D265A и P329A для снижения эффекторной функции Fc и содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 8. В другом варианте осуществления Fc-IgG1 содержит аминокислотную замену T366W для создания "выступа" или может содержать аминокислотные замены T366S, L368A, Y407V для создания "впадины". Кроме того, выступ Fc-IgG1 может содержать аминокислотную замену S354C, а впадина Fc-IgG1 может содержать аминокислотную замену Y349C, так что при спаривании образуется цистеиновый мостик. В дополнение к модификациям типа "выступ во впадину" Fc-IgG1 может также содержать замены D265A и P329A для снижения эффекторной функции Fc. В одном варианте осуществления Fc-IgG1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 9 или 10.

В предпочтительном варианте осуществления терапевтический слитый белок содержит белок жировых глобул молока-EGF-фактор 8 (MFG-E8) и солюбилизирующий домен, при этом MFG-E8 содержит интегрин-связывающий EGF-подобный домен (SEQ ID NO: 2) и фосфатидилсерин-связывающие домены C1-C2 (SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 76). MFG-E8 может предусматривать встречающийся в природе MFG-E8 или MFG-E8 человека дикого типа (SEQ ID NO: 1) или MFGE-8 с SEQ ID NO: 75 или его функциональный вариант. В одном варианте осуществления солюбилизирующий домен соединен с N- или C-концом MFG-E8. В одном варианте осуществления солюбилизирующий домен вставлен между EGF-подобным доменом и доменом C1 или между доменами C1 и C2. В предпочтительном варианте осуществления солюбилизирующий домен соединен с C-концом EGF-подобного домена и соединен с N-концом домена C1. Солюбилизирующий домен может быть соединен непосредственно или опосредованно с C-концом EGF-подобного домена и соединен непосредственно или

опосредованно с N-концом домена C1. В некоторых вариантах осуществления опосредованное соединение осуществляется с помощью внешнего линкера, например линкера на основе глицина-серина.

В одном варианте осуществления терапевтический слитый белок содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 42 (FP330). В одном варианте осуществления терапевтический слитый белок может содержать гистидиновую метку (His-метка; SEQ ID NO: 67) для облегчения обнаружения и/или очистки в анализах на присутствие и экспрессии белка. В одном варианте осуществления терапевтический слитый белок содержит C-концевую His-метку и содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 44 (FP278). Терапевтические слитые белки FP278 и FP330 имеют одинаковую аминокислотную последовательность, за исключением добавления His-метки к FP278.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический слитый белок содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 42 (FP330), или аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с ней или ее усеченными вариантами. Например, терапевтический слитый белок FP776 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 48, и характеризуется 97,7% идентичностью последовательности с FP330 (SEQ ID NO: 42). Например, терапевтический слитый белок FP068 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 46, и характеризуется 98,3% идентичностью последовательности с FP330 (SEQ ID NO: 42). Например, терапевтический слитый белок FP816 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 58, и характеризуется 98,5% идентичностью последовательности с FP330 (SEQ ID NO: 42). Например, терапевтический слитый белок FP811 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 54, и характеризуется 99,0% идентичностью последовательности с FP330 (SEQ ID NO: 42). Например, терапевтический слитый белок FP010 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56, и характеризуется 99,5% идентичностью последовательности с FP330 (SEQ ID NO: 42). Например, терапевтический слитый белок FP138 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 52, и характеризуется 99,8% идентичностью последовательности с FP330 (SEQ ID NO: 42). Например, терапевтический слитый белок FP284 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 50, и характеризуется 99,9% идентичностью последовательности с FP330 (SEQ ID NO: 42).

В некоторых вариантах осуществления и как описано в разделе "Примеры", терапевтические слитые белки по настоящему изобретению функционируют с обеспечением способствования эффероцитозу эндотелиальными клетками в анализе эффероцитоза клеток Jurkat эндотелиальными клетками человека, а также восстановления нарушенного эффероцитоза и усиления исходного уровня эффероцитоза макрофагами в

анализе эффероцитоза нейтрофилов макрофагами человека; слитые белки функционируют с обеспечением снижения количества микрочастиц в плазме крови посредством клиренса в анализе эффероцитоза микрочастиц эндотелиальными клетками человека; и/или слитые белки обеспечивают защиту от полиорганного повреждения в модели острой ишемии почек.

В данном документе также раскрыты способы, пути применения, диагностические реагенты, фармацевтические композиции и наборы, в которых применяются или содержатся эти терапевтические слитые белки. В данном документе также предусмотрены нуклеиновые кислоты, кодирующие раскрытые слитые белки, векторы клонирования и экспрессии, содержащие такие нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева, содержащие такие нуклеиновые кислоты, и способы получения раскрытых слитых белков посредством культивирования таких клеток-хозяев.

Краткое описание графических материалов

На **фигуре 1** представлено схематическое изображение примеров терапевтических слитых белков по настоящему изобретению. Солюбилизирующий домен (обозначенный "SD") был соединен либо с С-концом, либо с N-концом, либо между доменами EGF, C1 или C2 MFG-E8.

На **фигуре 2** изображено несколько белковых SDS-PAGE-гелей слитых белков, экспрессированных в клетках HEK. Фиг. 2A: белок EGF-HSA-C1-C2 (FP330; SEQ ID NO: 42); фиг. 2B: белок EGF-HSA-C1-C2 из EDIL3 (FP050; SEQ ID NO: 12); фиг. 2C: белок EGF-Fc(KiH) C1-C2, невосстановленный и восстановленный (этот белок представляет собой гетеродимер FP071 (EGF-Fc(выступ)-C1-C2; SEQ ID NO: 18) с впадиной Fc-IgG1 (SEQ ID NO: 10)); фиг. 2D: белок EGF-HSA-C1 (FP260; SEQ ID NO: 34). Для каждой из фиг. 2A, 2C и 2D в первом столбце изображены стандартные маркеры Precision Plus Protein Unstained, а во втором столбце изображен соответствующий слитый белок. На фиг. 2B в первом столбце изображен слитый белок, а во втором столбце изображены стандартные маркеры Precision Plus Protein Unstained. На **фигуре 2E** изображены другие рекомбинантные белки, которые были получены и очищены.

На **фигуре 3** представлен пример эффекта потери MFG-E8 дикого типа (wt) по сравнению со слитым белком FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) при работе с ними на практике. На фиг. 3A изображена потеря эффективности wtMFG-E8 в конкурентном анализе связывания L- α -фосфатидилсерина, если разведение белков готовили в полипропиленовых планшетах (символ: □) по сравнению с разведениями, приготовленными в несвязывающих планшетах (символ: ●). В отличие от этого, на фиг. 3B практически не видно потери эффективности слитого белка FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) в конкурентном анализе связывания PS, если разведения белков готовили в полипропиленовых планшетах (символ: □) по сравнению с несвязывающими планшетами (символ: ●).

На **фигуре 4** изображено связывание слитых белков с L- α -фосфатидилсерином. На фиг. 4A изображено связывание FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) с

иммобилизованным L- α -фосфатидилсерином и в меньшей степени с фосфолипидом кардиолипином зависимым от концентрации образом. На фиг. 4B изображено связывание wtMFG-E8 человека и ряда терапевтических слитых белков: FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44), FP250 (EGF-HSA; SEQ ID NO: 32), FP260 (EGF-HSA-C1; SEQ ID NO: 34) и FP270 (EGF-HSA-C2; SEQ ID NO: 36) с иммобилизованным L- α -фосфатидилсерином зависимым от концентрации образом в формате конкурентного анализа (конкуренция за связывание биотинилированного мышинового wtMFG-E8 с L- α -фосфатидилсерином).

На **фигуре 5** изображена зависимость от интегрина α_v адгезия клеток к слитым белкам. На фиг. 5A изображено, что адгезия клеток к FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 42) полностью блокируется ингибитором интегрина α_v циленгитидом или 10 mM EDTA. Единственная точечная мутация в интегрин-связывающем мотиве RGD (RGD > RGE) EGF-подобного домена (FP280; SEQ ID NO: 38) приводит в результате к полному устранению адгезии клеток, как изображено на фиг. 5B. На фиг. 5C изображено, что иммобилизованный белок EGF-HSA (FP250; SEQ ID NO: 32), несмотря на наличие EGF-подобного домена, не способствует адгезии клеток BW5147.G.1.4 или лишь умеренно способствует ей. Как изображено на фиг. 5D, слитый белок по настоящему изобретению (FP330; SEQ ID NO: 42) способствует зависимой от интегрина α_v адгезии клеток подобно wtMFG-E8 при экспрессии в клетках CHO или в клетках HEK.

На **фигуре 6** изображен эффект терапевтического слитого белка FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) в отношении способствования эффероцитозу погибающих нейтрофилов макрофагами человека. Концентрация слитого белка изображена на оси x, а уровень эффероцитоза [%] изображен на оси y.

На **фигуре 7** изображено, что терапевтический слитый белок FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) может обеспечивать восстановление нарушенного эндотоксином (липополисахаридом) эффероцитоза погибающих нейтрофилов макрофагами человека. На фиг. 7A изображено нарушение эффероцитоза погибающих нейтрофилов человека макрофагами в присутствии 100 мкг/мл липополисахарида (LPS) у трех доноров-людей. На левой панели изображен ответ отдельного донора, на правой панели изображено среднее значение нарушения эффероцитоза (%) для трех доноров. На фиг. 7B изображено восстановление этого нарушенного эндотоксином (LPS) эффероцитоза погибающих нейтрофилов макрофагами человека в присутствии терапевтического слитого белка FP278. Показатели эффероцитоза у 3 различных доноров макрофагов человека нормализовали и наносили на график в виде уровня эффероцитоза (%).

На **фигуре 8** изображено восстановление индуцированного частицами *S. aureus* нарушения эффероцитоза погибающих нейтрофилов макрофагами человека с помощью терапевтического слитого белка FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44). На фиг. 8A изображен эффект FP278 в концентрации 100 нМ в отношении стимулирования эффероцитоза выше исходного уровня (пунктирная линия; левая часть фигуры), а также

эффект 100 нМ FP278 в отношении восстановления нарушения эффероцитоза, вызванного введением *S. aureus* (правая часть фигуры). На фигуре 8В изображен эффект повышения концентраций слитого белка FP278 (EC_{50} 8 нМ) в отношении восстановления нарушенного эффероцитоза, вызванного введением *S. aureus*, и в отношении способствования эффероцитозу после достижения исходных уровней эффероцитоза.

На **фигуре 9** изображен эффект терапевтического слитого белка FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) в отношении способствования эффероцитозу погибающих клеток Jurkat эндотелиальными клетками человека (HUVEC). Эффективность слитого белка в анализе эффероцитоза эндотелиальными клетками зависит от присутствия тандемного домена C1-C2 или C1-C1, поскольку, как изображено на фигуре 9, слитый белок со структурой EGF-HSA-C2 (FP270; SEQ ID NO: 36) является неэффективным в этом анализе.

На **фигуре 10** изображено, что расположение домена HSA в терапевтическом слитом белке, а именно в N- или C-концевом положении (FP220 (HSA-EGF-C1-C2; SEQ ID NO: 30) или FP110 (EGF-C1-C2-HSA; SEQ ID NO: 28) соответственно), сообщает слитому белку MFG-E8 HSA функцию блокирования эффероцитоза в анализе эффероцитоза макрофагами. Концентрация слитого белка изображена на оси x, уровень эффероцитоза [%] изображен на оси y.

На **фигуре 11** изображено сравнение способствования эффероцитозу различными форматами терапевтических слитых белков, содержащих фрагмент HSA или Fc. Концентрация слитого белка изображена на оси x (нМ), уровень эффероцитоза [MFI] изображен на оси y. На фиг. 11А изображено сравнение слитых белков, содержащих HSA, с HSA, расположенным на C-конце или N-конце, или между EGF-подобным доменом и доменом C1; FP110 (EGF-C1-C2-HSA; SEQ ID NO: 28), FP220 (HSA-EGF-C1-C2; SEQ ID NO: 30) и FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) соответственно. На фиг. 11В изображено сравнение слитых белков, содержащих фрагмент Fc, с Fc, расположенным на C-конце (FP060 (EGF-C1-C2-Fc [S354C, T366W]; SEQ ID NO: 14) и FP080 (EGF-C1-C2-Fc; SEQ ID NO: 22)) или между EGF-подобным доменом и доменом C1 (FP070 (EGF-Fc-C1-C2; SEQ ID NO: 16)) по сравнению с MFG-EG дикого типа (SEQ ID NO: 1). Изображены два формата фрагмента Fc: Fc дикого типа (FP080; SEQ ID NO: 22) и фрагмент Fc с модификациями S354C и T366W (нумерация согласно EU; FP060; SEQ ID NO: 14). На фиг. 11С изображено сравнение трех партий слитого белка FP090 (Fc-EGF-C1-C2; SEQ ID NO: 24), содержащего фрагмент Fc, расположенный на N-конце, при трех различных концентрациях (0,72, 7,2 и 72 нМ) по сравнению с контролем wt-MFG-E8. На фиг. 11D изображено способствование эффероцитозу, обеспечиваемое конструкцией слитого белка FP050, содержащей HSA, вставленный между EGF-подобным доменом и доменом C1-C2 EDIL3 (EGF-HSA-C1-C2 на основе EDIL3; SEQ ID NO: 12). На фигуре 11Е изображены дополнительные примеры слитых белков по настоящему изобретению, например химерные варианты (FP145; SEQ ID NO: 80, FP1145; SEQ ID NO: 103, FP146; SEQ ID NO: 82, FP1146) и комбинации интегрин-связывающих доменов MFGE8 или

EDIL3 и PS-связывающих доменов, таких как домен V IgSF TIM4 или домен GLA мостикового белка GAS6 (FP1147 и FP1148). На фигуре 11F показана функция стимулирования эффероцитоза рекомбинантных слитых белков, состоящих из химерных белков, объединяющих домены EDIL3 и MFG-E8 со вставкой HSA. Данные демонстрируют, что FP145 (SEQ ID NO: 80) и FP146 (SEQ ID NO: 82) индуцировали эффероцитоз умирающих нейтрофилов макрофагами человека зависимым от концентрации образом. На фигуре 11G показана функция стимулирования эффероцитоза рекомбинантных слитых белков, состоящих из химерных белков, объединяющих домены EDIL3 и MFG-E8 со вставкой HSA. Данные демонстрируют, что FP145 (SEQ ID NO: 80) и FP146 (SEQ ID NO: 82) индуцировали эффероцитоз умирающих клеток Jurkat эндотелиальными клетками человека (HUVEC) зависимым от концентрации образом.

На **фигуре 12** изображено способствование эффероцитозу клетками HUVEC, осуществляемое терапевтическим слитым белком FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44), протестированное при 3 различных концентрациях до 30 нМ. Стимуляция эффероцитоза зависела от концентрации, при этом эффероцитоз повышался по мере повышения концентрации слитого белка FP278.

На **фигуре 13** изображено, что терапевтические слитые белки FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 42; фиг. 13A), FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44; фиг. 13B) и FP776 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 48; фиг. 13C) могут обеспечивать восстановление нарушенного эндотоксином (липолисахаридом) эффероцитоза погибающих нейтрофилов макрофагами человека. Концентрация слитого белка изображена на оси x, уровень эффероцитоза [%] изображен на оси y.

На **фигуре 14** изображен эффект слитых белков FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 42; фиг. 14A), FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44; фиг. 14B) и FP776 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 48; фиг. 14C) в отношении способствования эффероцитозу погибающих клеток Jurkat эндотелиальными клетками (HUVEC). Концентрация слитого белка изображена на оси x, уровень эффероцитоза [%] изображен на оси y.

На **фигуре 15** изображено, что однократная доза терапевтических слитых белков FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44), FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 42) или FP776 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 48) обеспечивает защиту функции почек в модели острого повреждения почек, индуцированного ишемией-реперфузией (AKI). На фиг. 15A изображено, что повышение уровня креатинина в сыворотке крови (sCr) (мг/дл; ось y) снижается при внутрибрюшинном (i. p.) введении 0,16 мг/кг или 0,5 мг/кг FP278 (SEQ ID NO: 44) (ось x). Как изображено на фиг. 15B, внутривенное (i. v.) введение 0,5 мг/кг или 1,5 мг/кг слитого белка FP330 (SEQ ID NO: 42) обеспечивало значительное снижение уровня креатинина в сыворотке крови. На фиг. 15C изображено, что i. v. введение слитого белка FP776 (SEQ ID NO: 48) обеспечивало снижение уровня креатинина в сыворотке крови дозозависимым образом.

На **фигуре 16** изображено, что однократная доза терапевтического слитого белка FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) в дозе либо 0,16 мг/кг, либо 0,5 мг/кг

приводила к снижению уровня азота мочевины в крови (BUN) в мышинной модели острого повреждения почек.

На **фигуре 17** изображено, что однократная доза терапевтического слитого белка FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) обеспечивает защиту отдаленных органов от ответа острой фазы, запускаемого при АКІ, индуцированном ишемией-реперфузией, на основе экспрессии генов маркеров повреждения. На фиг. 17А представлен пример такого индуцированного АКІ ответа сывороточного амилоидного белка (SAA) в сердце мыши, а на фиг. 17В представлен пример такого индуцированного АКІ ответа (SAA) в легком мыши, оба из которых были в значительной степени заблокированы после однократной i.p. инъекции слитого белка FP278, происходящего из MFGE8 (SEQ ID NO: 44) в дозе 0,16 мг/кг или 0,5 мг/кг/i.p.

На **фигуре 18** изображено поглощение контрастного вещества на основе суперпарамагнитного оксида железа (SPIO) (Endorem®) печенью в динамике. Endorem® вводили посредством инъекции внутривенно в виде болюса в течение 1,2 с животным с АКІ (через 24 часа после индукции заболевания) или после имитационной операции (животным через 24 ч. после нефрэктомии). У животных с АКІ было отмечено значительно сниженное поглощение контрастного вещества печенью (мишень=клетки Купфера) по сравнению с животными при имитационном воздействии. Обработка слитым белком FP776 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 48), дозу которого вводили профилактически за 30 мин. до индукции АКІ, или дозу которого вводили терапевтически через 5 ч. после индукции повреждения по типу ишемия-реперфузия, обеспечивала защиту от прекращения накопления контрастного вещества в печени мышей с АКІ.

Подробное описание изобретения

В данном документе раскрыты терапевтические слитые белки, содержащие интегрин-связывающий домен, PS-связывающий домен и солубилизирующий домен. В данном документе также раскрыты способы лечения с применением слитых белков по настоящему изобретению, а также анализы, такие как анализ эффероцитоза, применимые для определения характеристик слитых белков.

Определения

Для того чтобы настоящее изобретение можно было легче понять, по ходу подробного описания конкретно приведены определения некоторых терминов. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалистам средней квалификации в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Во всех случаях, когда термин "содержать", "содержит", "содержащий" или тому подобные используются в отношении последовательности (например, аминокислотной последовательности), следует понимать, что указанная последовательность также может быть ограничена термином "состоять", "состоит", "состоящий" или тому подобное. Используемая в данном документе выражение "состоящий по сути из" относится к родам или видам активных фармацевтических средств, предусмотренных в способе или

композиции, а также любым вспомогательным веществам, не проявляющим активность в отношении предполагаемой цели применения способов или композиций. В некоторых аспектах выражение "состоящий по сути из" однозначно исключает включение одного или нескольких дополнительных активных средств, отличных от мультиспецифической связывающей молекулы по настоящему изобретению. В некоторых аспектах выражение "состоящий по сути из" однозначно исключает включение одного или нескольких дополнительных активных средств, отличных от мультиспецифической связывающей молекулы по настоящему изобретению, и второго средства, вводимого совместно.

Термин "эффероцитоз", используемый в данном документе, относится к процессу в клеточной биологии, при котором погибающие или мертвые клетки, такие как апоптотические, некротические или состарившиеся клетки, или высокоактивированные клетки, или внеклеточные клеточные везикулы (микрочастицы), или клеточный дебрис, совместно называемые "добычей", удаляются посредством фагоцитоза, т. е. поглощаются фагоцитирующей клеткой и расщепляются. Во время эффероцитоза фагоцитирующие клетки активно прикрепляются и поглощают добычу, образуя внутриклеточные крупные заполненные жидкостью везикулы, содержащие добычу, называемые эфферосомами, которые в результате превращаются в лизосомальный компартмент, в котором инициируется разрушение добычи. Во время апоптоза эффероцитоз обеспечивает удаление погибающих клеток до того, как целостность их мембраны будет нарушена и их содержимое сможет просочиться в окружающие ткани, предупреждая воздействие на окружающие ткани DAMP, таких как токсичные ферменты, оксиданты и другие внутриклеточные компоненты, такие как ДНК, гистоны и протеазы. Профессиональные фагоцитирующие клетки включают клетки миелоидного происхождения, такие как макрофаги и дендритные клетки, однако другие клетки, например стромальные клетки, такие как эпителиальные и эндотелиальные клетки и фибробласты, также могут осуществлять эффероцитоз. Была показана связь между нарушением эффероцитоза и аутоиммунными заболеваниями и повреждением тканей, и наличие нарушения эффероцитоза было продемонстрировано при таких заболеваниях, как муковисцидоз, бронхоэктаз, COPD, астма, идиопатический легочный фиброз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, гломерулонефрит и атеросклероз (Vandivier RW et al (2006) Chest, 129(6): 1673-82). К настоящему времени в клинической практике отсутствует терапия, которая специфически способствует эффероцитозу.

Термин "анализ эффероцитоза", используемый в данном документе и описанный в разделе "Примеры", относится к системе анализа, разработанной для профилирования слитых белков, в которой в качестве фагоцитирующих клеток используются макрофаги человека или эндотелиальные клетки человека (HUVEC). Примерами в данном документе являются анализ эффероцитоза нейтрофилов макрофагами, анализ эффероцитоза клеток Jurkat эндотелиальными клетками или анализ эффероцитоза микрочастиц эндотелиальными клетками. Эти анализы, как более подробно описано в разделе "Примеры", можно использовать для демонстрации того, что биотерапевтические

средства, происходящие из MFG-E8, такие как слитые белки по настоящему изобретению, эффективно способствуют эффероцитозу погибающих клеток и микрочастиц макрофагами или эндотелиальными клетками. Кроме того, описанный анализ с использованием нейтрофилов и макрофагов подходит для демонстрации того, что такие соединения по настоящему изобретению могут даже приводить к восстановлению нарушенного посредством LPS или *S. aureus* эффероцитоза погибающих клеток.

Термины "полипептид" и "белок" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения полимера из аминокислотных остатков. Данные фразы также применимы к полимерам из аминокислот, в которых один или несколько аминокислотных остатков представляют собой искусственный химический миметик соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, а также к полимерам из встречающихся в природе аминокислот и к полимеру из не встречающихся в природе аминокислот. Если не указано иное, конкретная полипептидная последовательность также в неявной форме охватывает ее варианты с консервативными модификациями.

Термин "липкость", используемый в данном документе, в отношении белков по настоящему изобретению относится к результату ошибочной укладки белка, которая способствует слипанию или агрегации белка. Эти нежелательные и нефункциональные эффекты являются результатом поверхностных гидрофобных взаимодействий.

Термин "С-конец", используемый в данном документе, относится к карбоксиконцевой аминокислоте полипептидной цепи, содержащей свободную карбоксильную группу (-COOH). Термин "N-конец", используемый в данном документе, относится к аминоконцевой аминокислоте полипептидной цепи, содержащей свободную аминогруппу (-NH₂).

Используемый в данном документе термин 'слитый белок' относится к белку, содержащему ряд доменов, которые могут не представлять собой полностью природный белок или белок дикого типа, но могут быть ограничены активным доменом всего белка, ответственного за связывание с соответствующим рецептором на поверхности клетки. Слитые белки могут быть получены с применением разработки рекомбинантных белков, где термин "рекомбинантный белок" относится к белку, который был получен, экспрессирован, создан или выделен посредством технологии рекомбинантной ДНК. Тандемное слияние, например, относится к методике, посредством которой белки или белковые домены, представляющие интерес, просто соединяются впритык посредством слияния N- или С-концов между белками. Оно обеспечивает гибкую мостиковую структуру, при этом остается достаточно места между партнерами по слиянию для обеспечения надлежащей укладки. Однако N- или С-концы пептида часто являются основными компонентами для получения требуемого паттерна укладки рекомбинантного белка, в результате чего простое соединение доменов впритык может быть неэффективным. В качестве альтернативы процесс вставки домена включает слияние последовательных белковых доменов посредством кодирования требуемых структур в единую полипептидную цепь, а иногда и вставку домена в другой домен. В обоих этих

вышеупомянутых процессах домены "непосредственно соединены" или "соединены непосредственно". Вставку домена часто бывает сложнее осуществить, чем тандемное слияние, вследствие сложности поиска подходящего сайта лигирования в гене, представляющем интерес.

В дополнение к вышеупомянутым методикам слияния с непосредственным соединением, для сохранения функциональности белковых доменов в слитом белке можно использовать внешний линкер. Такой линкер относится к участку аминокислот, который соединяет белковый домен с другим белковым доменом, и упоминается в данном документе как "опосредованный линкер". Таким образом, домены являются "опосредованно соединенными" или "соединенными опосредованно". Например, специалистам средней квалификации в данной области техники понятно, что полипептид, структура которого включает два или более функциональных или организационных домена, часто включает участок аминокислот между такими доменами, который соединяет их друг с другом. Линкер обеспечивает взаимодействие доменов, усиливает стабильность и может снижать стерические затруднения, что часто делает их предпочтительными для применения в разработке сконструированных белков, даже если N- и C-концы могут быть слитыми. В некоторых вариантах осуществления линкер характеризуется тем, что ему свойственно не принимать жесткую трехмерную структуру, а придавать полипептиду гибкость. Различные типы встречающихся в природе линкеров применяли в сконструированных белках, например, шарнирную область иммуноглобулина, которая функционирует в качестве линкера во многих рекомбинантных терапевтических белках, в частности в конструкциях сконструированных антител (Pack P et al., (1995) *J. Mol. Biol.*, 246: 28-34). Помимо природных линкеров, было разработано множество искусственных линкеров, которые можно разделить на три категории: гибкие, жесткие и расщепляемые *in vivo* линкеры (Yu K et al., (2015) *Biotech. Advances*, 33(1): 155-64; Chen X et al., (2013) *Ad. Drug Delivery Reviews*, 65(10): 1357-69). Наиболее широко применяемые гибкие линкерные последовательности представляют собой (Gly)*n* (Sabourin et al., (2007) *Yeast*, 24: 39-45) и (Gly₄Ser)*n* (SEQ ID NO: 64) (Huston et al., 1988, 85: 5879-83), где длина линкера может регулироваться количеством копий "n". В некоторых вариантах осуществления полипептид, содержащий линкерный элемент, содержит общую структуру общей формы D1-линкер-D2, при этом D1 и D2 могут быть одинаковыми или разными и представлять собой два домена, ассоциированные друг с другом посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления полипептидный линкер составляет по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или больше аминокислот в длину.

Термины "модификация" или "мутация" аминокислотного остатка/положения, используемые в данном документе, относятся к изменению первичной аминокислотной последовательности по сравнению с первоначальной аминокислотной последовательностью, при этом изменение представляет собой результат изменения

последовательности, содержащей указанные аминокислотные остатки/положения. Например, типичные модификации включают замену остатка (или замену в указанном положении) другой аминокислотой (например, консервативная или неконсервативная замена), вставку одной или нескольких аминокислот, смежных с указанным остатком/положением, и делецию указанного остатка/положения. Аминокислотная "замена" или ее разновидность относится к замене существующего аминокислотного остатка в предварительно определенной (первоначальной) аминокислотной последовательности другим аминокислотным остатком. Обычно и предпочтительно модификация приводит в результате к изменению по меньшей мере одной физико-биохимической активности вариантного полипептида по сравнению с полипептидом, содержащим первоначальную (или "дикого типа") аминокислотную последовательность.

Термин "консервативно модифицированный вариант" используется в отношении как аминокислотных последовательностей, так и последовательностей нуклеиновой кислоты. Применительно к конкретным последовательностям нуклеиновой кислоты консервативно модифицированные варианты относятся к тем нуклеиновым кислотам, которые кодируют идентичные или по сути идентичные аминокислотные последовательности, или в случае, если нуклеиновая кислота не кодирует аминокислотную последовательность, они относятся к по сути идентичным последовательностям. Вследствие вырожденности генетического кода любой заданный белок кодируется большим количеством функционально идентичных нуклеиновых кислот. Например, все кодоны GCA, GCC, GCG и GCU кодируют аминокислоту аланин. Таким образом, в каждом положении, в котором кодоном задан аланин, кодон может быть изменен на любой из соответствующих описанных кодонов без изменения кодируемого полипептида. Такие разновидности нуклеиновой кислоты представляют собой "молчащие разновидности", являющиеся одним из видов разновидностей с консервативными модификациями. Любая последовательность аминокислот в данном документе, которая кодирует полипептид, также описывает каждую возможную молчащую разновидность нуклеиновой кислоты. Специалисту в данной области техники будет понятно, что каждый кодон в нуклеиновой кислоте (за исключением AUG, который обычно является единственным кодоном для метионина, и TGG, который обычно является единственным кодоном для триптофана) может быть модифицирован с получением функционально идентичной молекулы. Соответственно, каждая молчащая разновидность нуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, неявно определена в каждой описанной последовательности.

Применительно к полипептидным последовательностям варианты с консервативными модификациями включают отдельные замены, делеции или добавления в полипептидную последовательность, которые приводят к замене аминокислоты химически сходной аминокислотой. Таблицы консервативных замен, дающие функционально сходные аминокислоты, известны из уровня техники. Такие варианты с консервативными модификациями дополняют и не исключают полиморфные варианты,

межвидовые гомологи и аллели. Следующие восемь групп содержат аминокислоты, которые являются консервативными заменами друг для друга: 1) аланин (A), глицин (G); 2) аспарагиновая кислота (D), глутаминовая кислота (E); 3) аспарагин (N), глутамин (Q); 4) аргинин (R), лизин (K); 5) изолейцин (I), лейцин (L), метионин (M), валин (V); 6) фенилаланин (F), тирозин (Y), триптофан (W); 7) серин (S), треонин (T) и 8) цистеин (C), метионин (M) (см., например, Creighton, *Proteins* (1984)). В некоторых вариантах осуществления выражение "консервативные модификации последовательности" используется для обозначения аминокислотных модификаций, которые не оказывают значительного влияния на характеристики связывания связывающих доменов сконструированных белков по настоящему изобретению или не изменяют их.

Термин "белковый вариант" или "вариант белка", упоминаемый в данном документе, относится к белку, предусматривающему разновидность, в которой одна или несколько, например 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, аминокислот были модифицированы. Термин "функциональный вариант" белка, упоминаемый в данном документе, относится к белковому варианту, содержащему модификацию, которая приводит в результате к изменению аминокислотной последовательности, но не приводит к изменению общих свойств белка или его функции. Термин "усеченный вариант" белка, упоминаемый в данном документе, относится к укороченной версии белка, однако при этом укороченная версия белка сохраняет функцию родительского белка. Для определения того, не характеризуется ли функциональный вариант или усеченный вариант изменением общего свойства или функции, эти вариантные белки можно протестировать в сравнении с полноразмерным или немодифицированным родительским белком в отношении их эффекта в ряде анализов, как описано в настоящем изобретении. Например, стимуляция эффероцитоза эндотелиальными клетками в анализе эффероцитоза клеток Jurkat эндотелиальными клетками человека, восстановление нарушенного эффероцитоза макрофагами в анализе эффероцитоза нейтрофилов макрофагами человека, снижение количества микрочастиц плазмы крови за счет клиренса в анализе эффероцитоза микрочастиц эндотелиальными клетками человека, и/или обеспечение защиты от полиорганного повреждения в модели острой ишемии почек.

Термины "процентная идентичность" или "процентная идентичность последовательности" в контексте двух или более нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми. Две последовательности являются "по сути идентичными" и характеризуются "идентичностью последовательностей", если две последовательности характеризуются определенной процентной долей аминокислотных остатков или нуклеотидов, которые являются одинаковыми (т. е. характеризуются по меньшей мере 60%, необязательно по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью по определенной области или, если она не указана, по всей последовательности) при сравнении и выравнивании для достижения максимального соответствия в окне сравнения

или определенной области, например, при измерении с применением одного из следующих алгоритмов сравнения последовательностей или с помощью выравнивания в ручном режиме и визуальной оценки. Необязательно, идентичность существует в области, длина которой составляет по меньшей мере приблизительно 50 нуклеотидов (или 10 аминокислот), или в области, длина которой составляет от 100 до 500, или 1000, или 2000, или 3000 или более нуклеотидов, или в качестве альтернативы длина которой составляет от 30 до 200, или 300, или 500, или 700, или 800, или 900, или 1000 или более аминокислот.

При сравнении последовательностей в типичном случае одна последовательность выступает в качестве эталонной последовательности, с которой сравнивают тестируемые последовательности. При использовании алгоритма сравнения последовательностей тестируемую и эталонную последовательности вводят в компьютер, при необходимости устанавливают координаты подпоследовательностей и устанавливают программные параметры алгоритма для анализа последовательностей. Могут применяться программные параметры по умолчанию или можно устанавливать альтернативные параметры. На основании программных параметров алгоритм сравнения последовательностей затем рассчитывает значения процента идентичности последовательностей для тестируемых последовательностей относительно эталонной последовательности.

Термин "окно сравнения", используемый в данном документе, предусматривает ссылку на сегмент из любого количества смежных положений нуклеиновых кислот или аминокислот, выбранного из группы, состоящей из от 20 до 600, обычно от приблизительно 50 до приблизительно 200, чаще от приблизительно 100 до приблизительно 150, в котором последовательность можно сравнивать с эталонной последовательностью с таким же количеством смежных положений, после того как две последовательности подвергли оптимальному выравниванию. Способы выравнивания последовательностей для проведения сравнения известны из уровня техники. Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения можно проводить, например, с помощью алгоритма поиска локальной гомологии Смита-Уотермана (1970) *Adv. Appl. Math.* 2:482с, с помощью алгоритма выравнивания областей гомологии Нидлмана-Вунша (1970) *J. Mol. Biol.*, 48: 443, с помощью способа поиска сходства Пирсона-Липмана (1988) *PNAS USA*, 85: 2444, с помощью компьютерных реализаций этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в составе пакета программного обеспечения Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Мэдисон, Висконсин) или с помощью выравнивания в ручном режиме и визуальной оценки (см., например, Brent et al., (2003) *Current Protocols in Molecular Biology*).

Двумя примерами алгоритмов, которые являются подходящими для определения процента идентичности последовательностей и сходства последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, которые описаны в Altschul et al., (1977) *Nuc. Acids Res.*, 25: 3389-3402; и Altschul et al., (1990) *J. Mol. Biol.*, 215: 403-410 соответственно. Программное обеспечение для осуществления анализов BLAST доступно для общего

пользования в Национальном центре биотехнологической информации.

Алгоритм BLAST также осуществляет статистический анализ сходства между двумя последовательностями (см., например, Karlin & Altschul, (1993) PNAS. USA, 90: 5873-5787). Одной мерой сходства, предусмотренной в алгоритме BLAST, является наименьшая суммарная вероятность ($P(N)$), которая указывает на вероятность, с которой совпадение между двумя нуклеотидными или аминокислотными последовательностями возникло случайно. Например, нуклеиновая кислота считается сходной с эталонной последовательностью, если наименьшая суммарная вероятность при сравнении тестируемой нуклеиновой кислоты с эталонной нуклеиновой кислотой составляет менее приблизительно 0,2, более предпочтительно менее приблизительно 0,01 и наиболее предпочтительно менее приблизительно 0,001.

Процент идентичности двух аминокислотных последовательностей также можно определить с использованием алгоритма согласно E. Meyers и W. Miller (Comput. Appl. Biosci. 4:11-17 (1988)), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0), с применением таблицы весов замен остатков PAM120, штрафа за продление гэпа, составляющего 12, и штрафа за открытие гэпа, составляющего 4. Кроме того, процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями можно определить с применением алгоритма Нидлмана-Вунша (выше), который был включен в программу GAP в пакете программного обеспечения GCG (доступного на www.gcg.com), с использованием либо матрицы Blossom 62, либо матрицы PAM250, а также штрафа за открытие гэпа 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и штрафа за продолжение гэпа 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Полипептид, как правило, является по сути идентичным второму полипептиду, например, если два пептида отличаются только консервативными заменами. Другим показателем того, что две последовательности нуклеиновой кислоты являются по сути идентичными, является то, что две молекулы или их комплементарные цепи гибридизируются друг с другом в жестких условиях.

Термин "нуклеиновая кислота" используется в данном документе взаимозаменяемо с термином "полинуклеотид" и относится к дезоксирибонуклеотидам или рибонуклеотидам и их полимерам либо в одонитевой, либо в двухнитевой форме. Термин охватывает нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги нуклеотидов или модифицированные остатки или связи в остове, которые являются синтетическими, встречающимися в природе и не встречающимися в природе, которые характеризуются свойствами связывания, сходными с таковыми у эталонной нуклеиновой кислоты, и которые метаболизируются способом, сходным с таковым для эталонных нуклеотидов. Примеры таких аналогов включают без ограничения фосфоротиоаты, фосфорамидаты, метилфосфонаты, хиральные метилфосфонаты, 2-О-метилрибонуклеотиды, пептидонуклеиновые кислоты (PNA).

Если не указано иное, конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также потенциально охватывает ее варианты с консервативными модификациями (например, замены вырожденными кодонами) и комплементарные последовательности, а также

непосредственно указанную последовательность. В частности, замены, приводящие к вырожденным кодоном, могут достигаться посредством образования последовательностей, в которых в третьем положении одного или нескольких выбранных (или всех) кодонов находится замена на смешанное основание и/или остатки дезоксиинозина (Batzer et al., (1991) *Nucleic Acid Res.*, 19: 5081; Ohtsuka et al., (1985) *J Biol Chem.*, 260: 2605-2608; и Rossolini et al., (1994) *Mol Cell Probes*, 8: 91-98). Термин "оптимизированная нуклеотидная последовательность", используемый в данном документе, означает, что данная нуклеотидная последовательность была изменена таким образом, чтобы она кодировала аминокислотную последовательность с использованием кодонов, которые являются предпочтительными в продуцирующей клетке, например клетке яичника китайского хомячка (CHO). Оптимизированную нуклеотидную последовательность конструируют таким образом, чтобы полностью сохранить аминокислотную последовательность, изначально кодируемую первоначальной нуклеотидной последовательностью, которая также известна как "родительская" последовательность. В конкретных вариантах осуществления оптимизированные последовательности в контексте данного документа были сконструированы так, чтобы они содержали кодоны, которые являются предпочтительными в клетках млекопитающих, представляющих собой CHO.

Терапевтические слитые белки

Интегрин-связывающие домены

Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы, которые способствуют адгезии клеток и внеклеточного матрикса (ECM). После связывания лиганда интегрины активируют пути передачи сигнала, которые опосредуют клеточные сигналы, такие как регуляция клеточного цикла, организация внутриклеточного цитоскелета и перемещение новых рецепторов к клеточной мембране (Giancotti & Ruoslahti (1999) *Science*, 285 (5430): 1028-32). Присутствие интегринов позволяет осуществлять быстрые и гибкие ответы на события на клеточной поверхности. Существует несколько типов интегринов, и одна клетка может содержать на своей поверхности несколько разных типов. Интегрины содержат две субъединицы: α (альфа) и β (бета), каждая из которых проходит через плазматическую мембрану и содержит несколько цитоплазматических доменов (Nermut MV et al (1988). *EMBO J.*, 7 (13): 4093-9). Кислая аминокислота присутствует в сайте взаимодействия с интегрином многих белков ECM, например, в виде части аминокислотной последовательности аргинин-глицин-аспарагиновая кислота ("RGD" в однобуквенном коде аминокислоты). Мотив RGD был обнаружен во многих белках матрикса, таких как фибронектин, фибриноген, витронектин и остеопонтин, и облегчает адгезию клеток. Мотив RGD обнаружен в ряде белков в консервативном белковом домене, известном как EGF-подобный домен, который получил свое название от эпидермального фактора роста, в котором он был впервые описан. EGF-подобный домен представляет собой один из наиболее распространенных доменов, обнаруживаемых во внеклеточных белках (Hidai C (2018) *Open Access J Trans Med Res.*,

2(2): 67-71), и некоторые примеры EGF-подобных доменов, которые содержат мотив связывания RGD, приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1. Примеры белков, содержащих EGF-подобный домен, и белков, содержащих мотив RGD интегрин

Сокращение	UniProtKB	Название	Литературный источник
EDIL3	Q43854	EGF-подобный повтор и домен дискоидина 3	Schürpf T et al., (2012)
MFG-E8	Q08431	Белок жировых глобул молока-EGF-фактор 8	Taylor MR et al., (1997)
NRG1	Q02297	Нейрегулин-1	Leguchi K et al., (2010)
IGFBP-1	P08833	Белок 1, связывающий инсулиноподобный фактор роста	Haywood NJ et al., (2017)
P2Y2R	P41231	Нуклеотидный рецептор P2Y2	Erb L et al., (2001)

Термин "интегрин-связывающий домен", используемый в данном документе, относится к участку аминокислот или белковому домену, которые характеризуются функцией связывания с интегринами. В одном варианте осуществления настоящего изобретения термин "интегрин-связывающий домен", используемый в данном документе, относится к участку аминокислот или белковому домену, который характеризуется функцией связывания с интегринами и содержит мотив RGD. В варианте осуществления настоящего изобретения интегрин-связывающий домен представляет собой EGF-подобный домен из MFG-E8 человека, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 2. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения интегрин-связывающий домен представляет собой EGF-подобный домен из EDIL3 человека (любую из следующих последовательностей: SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100 или SEQ ID NO: 101); например, где EGF-подобные домены могут находиться в пределах участка аминокислот 1-132 из SEQ ID NO: 11.

Термин "связывается с интегринами", используемый в данном документе, относится к интегрин-связывающей активности. Интегрин-связывающую активность можно определить способами, хорошо известными из уровня техники. Например, анализ опосредованной интегрином адгезии описан в разделе "Примеры", раздел 3.2, в котором определяли адгезию флуоресцентно меченных клеток лимфомы, экспрессирующих интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$, в отношении терапевтических слитых белков по настоящему изобретению. Считается, что интегрин-связывающий домен характеризуется интегрин-связывающей активностью, если он характеризуется наличием по меньшей мере 10%, например по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, например по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по

меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% интегрин-связывающей активности, наблюдаемой для белка MFG-E8 человека (SEQ ID NO:1), при тестировании посредством того же способа определения соответствующей активности, предпочтительно при тестировании с применением анализа, описанного в разделе "Примеры", раздел 3.2.

Фосфатидилсерин-связывающие домены

Термин "фосфатидилсерин" (PS), используемый в данном документе, относится к фосфолипиду, который представляет собой компонент клеточной мембраны. PS главным образом приурочен к внутреннему листку клеточной мембраны, в то время как фосфатидилхолин и сфингомиелин локализованы в основном во внешнем листке. Асимметричное распределение фосфолипидов поддерживается действием флиппаз (P4-АТФаз, таких как ATP11A и 11C) в плазматической мембране для активной транслокации PS из наружного листка во внутренний листок. Представление PS на клеточной поверхности наблюдается не только в апоптотических клетках, но и в активированных лимфоцитах, активированных тромбоцитах, состарившихся эритроцитах и некоторых раковых клетках и соответствующих микрочастицах (Sakuragi et al., (2019) PNAS USA, 116(8): 2907-12). Представление PS может представлять собой биомаркер протромботического, воспалительного или ишемического заболевания (Pasalic et al., (2018) J Thromb Haemost., 16(6): 1198-2010; Ma et al., (2017), выше; Zhao et al., (2016), выше. PS функционирует во множестве путей передачи сигналов в клетках и в качестве незаменимого фосфолипида при свертывании крови, где он может выступать в качестве усилителя образования комплексов теназы (факторы IXa, VIIIa и X) и протромбиназы (факторы Xa, Va и протромбин) (Spronk et al., (2014) Thromb Res. 133 (Suppl 1): S54-6). Возможно, наиболее изученной функцией экстернализованного PS по-прежнему является выполнение роли маркера "съешь меня" для фагоцитирующих клеток, таких как макрофаги, для поглощения апоптотических клеток, клеточного дебриса или активированных клеток, представляющих PS. Термин "фосфатидилсерин-связывающий домен" или "PS-связывающий домен", используемый в данном документе, относится к участку аминокислот или белковому домену, который характеризуется функцией связывания с PS. Примеры эндогенных белков с PS-связывающими доменами можно найти в таблице 2 ниже.

Таблица 2. Примеры рецепторов/белков с фосфатидилсерин-связывающими доменами

Сокращение	UniProt	Название	Предполагаемый PS-связывающий домен	Литературный источник
EDIL3	O43854	EGF-подобные повторы и домены дискоидина 3	Домены C1-C2 дискоидина	Dasgupta et al., (2012)
MFG-E8	Q08431	Белок жировых	Домены C1-C2	Andersen et al.,

		глобул молока-EGF-фактор 8, лактадгерин	дискоидина	(2000)
BAI1	O14514	Специфический в отношении головного мозга ингибитор ангиогенеза 1	Повторы тромбоспондина 1 типа	Park et al., (2007)
TIM1	Q96D42	Т-клеточный иммуноглобулин и белок 1, содержащий домен муцина	домен V IgSF	<u>Kobayashi et al.</u> , (2007)
TIM3	Q8TDQ0	Т-клеточный иммуноглобулин и белок 3, содержащий домен муцина	домен V IgSF	Cao et al., (2007)
TIM4	Q96H15	Т-клеточный иммуноглобулин и белок 4, содержащий домен муцина	домен V IgSF	<u>Kobayashi et al.</u> , (2007)
Stab1/Stab2	Q9NY15/ Q8WWQ8	Stabilin-1 and -2	Повторы EGF-подобного домена (EGF _{rp}) во внеклеточной области	<u>Park SY et al.</u> , (2009)
TLT2	Q5T2D2	Белок, подобный триггерному рецептору 2, экспрессируемому на миелоидных клетках	Домен IgSF	<u>de Freitas et al.</u> , (2012)

TREM2	Q9NZC2	Триггерный рецептор 2, экспрессируемый на миелоидных клетках	домен V IgSF	Takahashi et al., (2005)
CD300a	Q9U6N4	Молекула CD300a	домен V IgSF	Simhadri et al., (2012)
RAGE	Q15109	Рецептор конечных продуктов гликирования		He et al., (2011)
AxV	P08758	Аннексин V		Ravanat et al., (1992)
PSR		Фосфатидилсеринный рецептор		Mo et al., (2003)
CD36	P16671	Тромбоцитарный гликопротеин 4,		Banesh et al., (2018)
CD68	P34810	Фагоцитарный рецептор класса D		Chistiakov et al., (2017)

В варианте осуществления настоящего изобретения PS-связывающий домен получен из MFG-E8 человека, содержащего аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 76. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения интегрин-связывающий домен представляет собой PS-связывающий домен из EDIL3 человека (SEQ ID NO: 11), где PS-связывающий домен содержит аминокислоты 135-453 из SEQ ID NO: 11.

PS-связывающую активность можно определить способами, хорошо известными из уровня техники. Например, анализ связывания PS описан в разделе "Примеры", раздел 3.1, при этом связывание слитых белков по настоящему изобретению с PS, нанесенным на микротитрационные планшеты, оценивали с использованием конкуренции за связывание с биотинилированным мышинным MFG-E8. В соответствии с настоящим изобретением считается, что PS-связывающий домен характеризуется PS-связывающей активностью, если он характеризуется наличием по меньшей мере 10%, например по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% PS-связывающей активности, наблюдаемой для белка MFG-E8 человека, представленного под SEQ ID NO:1, при тестировании посредством того же способа определения соответствующей активности, предпочтительно при тестировании с применением анализа, описанного в разделе "Примеры", раздел 3.1.

Мостиковые белки

Существует ряд эндогенных белков, которые содержат как интегрин-связывающий домен, так и PS-связывающий домен. Примеры таких "мостиковых белков" показаны в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Мостиковые белки, содержащие как интегрин, так и фосфатидилсерин-связывающие домены

Сокраще ние	UniProt	Название	Предполагаемый PS- связывающий домен	Рецептор на фагоцитах	Литератур ный источник
EDIL3 (DEL-1)	O43854	EGF- подобные повторы и домены дискоиди на 3	Домены C1-C2 дискоидина	Интегрины (αv - $\beta 2$)	<u>Dasgupta et al.</u> , (2012)
MFG-E8	Q08431	Белок жировых глобул молока- EGF- фактор 8, лактадгер ин	Домены C1-C2 дискоидина	Интегрины ($\alpha v\beta 3/b5$ $\alpha 8\beta 1$)	Andersen et al., (2000)
Pros1	P07225	Белок S	Домен γ - карбоксиглутаминовой кислоты (Gla)	"Антикоагул янтный фактор" Tyro3 и Mer	Stitt et al., (1995)
Gas6	Q14393	Специфич еский белок 6 остановки роста	Домен Gla	Tyro3, Mer и AXL	Stitt et al., (1995)

Для обеспечения терапевтической ценности, полезно, чтобы мостиковый белок содержал интегрин-связывающий домен, который распознает интегрины на фагоцитах, которые обычно не чувствительны к протеолитическому расщеплению или отщеплению, как это наблюдалось у членов семейства TAM или других PS-связывающих рецепторов.

Было показано, что PS-связывающий домен и интегрин-связывающий домен, например MFG-E8 или его паралог EDIL3/DEL1, индуцирует эффероцитоз *in vitro* и, таким образом, может характеризоваться терапевтической ценностью в качестве индукторов эффероцитоза при АОI. В отличие от этого, белок GAS6, например, может не быть особенно эффективным в стимулировании эффероцитоза при АОI, поскольку его рецептор на фагоцитах (MerTK) протеолитически расщепляется во время воспаления и инфекции, как указано выше.

Одним из примеров мостикового белка, перечисленных в таблице 3 выше, является MFG-E8, который представляет собой один из основных белков, обнаруживаемых в мембране жировых глобул молока (MFGM). MFG-E8 экспрессируется и секретируется несколькими различными типами клеток (например, эпителиальными клетками молочной железы, клетками сосудов, эпителиальными клетками придатка яичка, гладкомышечными клетками аорты, активированными макрофагами, стимулированным эндометрием и незрелыми дендритными клетками) и тканями (например, сердца, легких, молочных желез, селезенки, кишечника, печени, почек, головного мозга, крови и эндотелия). Белок MFG-E8 также известен под несколькими различными названиями, такими как лактадгерин, BP47, компоненты 15/16, MFGM, MGP57/53, гликопротеин PAS-6/PAS-7, белок клеточной стенки SED1, поверхностный белок спермы SP47, антиген BA46 эпителия молочной железы и О-ацетил-ганглиозид-GD3-синтаза (AGS). Ген MFG-E8 расположен на хромосоме 1 у крыс, на хромосоме 7 у мышей и на хромосоме 15 у людей. Альтернативный сплайсинг пре-мРНК MFG-E8 приводит в результате к образованию трех изоформ белка человека и двух форм мРНК, длинные и короткие варианты экспрессируются в молочных железах мыши. Ген MFG-E8 человека (UniProtKB - Q08431) кодирует белок, длина которого составляет 387 остатков, который процессируется с образованием нескольких белковых продуктов. Аминокислотная последовательность MFG-E8 человека, которая содержит сигнальный пептид (остатки 1-23; подчеркнуты), EGF-подобный домен (остатки 24-67; выделены курсивом), домен C1 (остатки 70-225; выделены жирным) и домен C2 (остатки 230-387; выделены жирным и подчеркнуты), представлена ниже.

MPRPRLLAAL CGALLCAPSL LVALDICKSN PCHNGGLCEE ISQEVGRDVF
PSYTCTCLKG YAGNHCETKC VEPLGLENGN IANSQIAASS VRVTFLGLQH
WVPELARLNR AGMVNAWTPS SNDDNPWIVQ NLLRRMWVTG VVTQGASRLA
SHEYLKAFKV AYSLNGHEFD FIHDVNKKHK EFVGNWNKNA VHVNLFETPV
EAQYVRLYPT SHTACTLRF ELLGCELNGC ANPLGLKNNS IPDKQITASS
SYKTWGLHLF SWNPSYARLD KQGNFNAWVA GSYGNDQWLQ VDLGSSKEVT
GIITQGARNF GSVQFVASYS VAYSNDSANW TEYQDPRTGS SKIFPGNWDN
HSKKKNLFET PILARYVRIL PVAWHNRIAL RLELLGC (SEQ ID NO: 1).

MFG-E8 характеризуется отсутствием трансмембранной функции, которая характерна для MFGM, и поэтому выступает в качестве периферического мембранного белка. MFG-E8 человека состоит из одного N-концевого EGF-подобного домена (SEQ ID

NO: 2), который связывается с интегринами $\alpha\upsilon\beta 3$ и $\alpha\upsilon\beta 5$, экспрессируемыми на фагоцитах, и PS-связывающего домена (SEQ ID NO: 3), содержащего два субдомена F5/8-дискоидина (C1 и C2), которые с высокой аффинностью связываются с анионными фосфолипидами. Связывание интегрина происходит в результате наличия мотива RGD, расположенного в остатках 46-48 MFG-E8 человека (SEQ ID NO: 1). Апоптотические клетки, клеточный дебрис, гиперактивированные клетки и большинство микрочастиц (MP) представляют PS и являются мишенями для MFG-E8, который, действуя в качестве мостиковой молекулы, обеспечивает опсонизацию этих клеток и микрочастиц и их соединение с интегринами $\alpha\upsilon\beta 3$ и $\alpha\upsilon\beta 5$ на фагоцитах. Это действие в качестве мостика запускает эффективную программу поглощения, ведущую к интернализации клеток, дебриса и микрочастиц. Белки, обнаруживаемые в MFGM, являются высококонсервативными у всех видов. Структура белка MFG-E8 зависит от вида; все известные в настоящее время виды содержат два домена C, но различаются по количеству EGF-подобных доменов. Например, белок MFG-E8 человека содержит один EGF-подобный домен, в то время как бычий MFG-E8 и мышинный MFG-E8 (SEQ ID NO: 68) содержат два EGF-подобных домена, а у курицы, лягушки и данио-рерио содержится три EGF-подобных домена. Домены MFG-E8 ранее были предложены в качестве составных частей терапевтических средств, в частности описано, что PS-связывающие домены (Kooijmans et al., (2018) *Nanoscale*, 10(5): 2413-2426) и фрагменты MFG-E8 действуют в моделях фиброза (заявка на патент США US 2018/0334486).

Не связанное с воспалением поглощение погибающих клеток, дебриса и микрочастиц профессиональными и непрофессиональными фагоцитами играет решающую роль в гомеостазе после повреждения ткани (Greenlee- Wacker (2016), выше). Важность надлежащего клиренса стала еще более очевидной в генетических моделях, где мыши с нокаутом MFG-E8 демонстрировали, например, повышенное количество (не подвергшихся клиренсу) погибающих клеток в тканях, повышенный воспалительный ответ в моделях заболеваний, таких как неонатальный сепсис, аутоиммунитет, слабый ангиогенез и нарушение заживления ран (Hanayama et al., (2004) *Science*, 204(5474): 1147-50; Das et al., (2016) *J Immunol.*, 196(12): 5089-5100; Hansen et al., (2017) *J Pediatr Surg.*, 52(9): 1520-7).

В дополнение, было показано, что MFG-E8 создает толерогенную среду посредством подавления активации и пролиферации Т-клеток, ингибирования субпопуляций Th1, Th2 и Th17 при одновременном обеспечении повышения в отношении субпопуляций регуляторных Т-клеток (Treg). Интересно, что Treg в свою очередь способствуют разрешению воспаления посредством индуцирования эффероцитоза макрофагами (Proto et al., (2018) *Immunity*, 49(4): 666-77). Было описано, что MFG-E8 способствует аллогенному приживлению тканей, происходящих из эмбриональных стволовых клеток, в обход барьера МНС (Tan et al., (2015) *Stem Cell Reports*, 5(5): 741-752). Для MFG-E8 также имеется множество путей применения в области питания, которые способствуют развитию тканей и защите от возбудителей инфекций.

Гликопротеины, такие как MFG-E8, представляют собой потенциальные нутрицевтики, способствующие улучшению здоровья, для пищевых и фармацевтических областей применения. MFG-E8 также можно комбинировать с другими питательными веществами (например, пробиотиками, мицеллами сывороточного белка, альфа-гидроксиизокапроновой кислотой, цитруллином и жирными кислотами с разветвленной цепью).

Солюбилизирующий домен

Как описано в данном документе, терапевтические слитые белки по настоящему изобретению содержат интегрин-связывающий домен и PS-связывающий домен. Кроме того, слитые белки также содержат дополнительный домен, который сообщает слитому белку ряд требуемых свойств. Этот дополнительный домен, который для целей настоящей заявки был назван "солюбилизирующим доменом", сообщает улучшенные биологические свойства, такие как повышенная растворимость, сниженная агрегация и повышенная биоактивность. В результате слитый белок демонстрирует требуемые фармакокинетические профили. Кроме того, присутствие солюбилизирующего домена улучшает стабильность терапевтического слитого белка и приводит в результате к улучшению экспрессии слитого белка по сравнению с белком дикого типа в клеточных системах экспрессии, о чем свидетельствует увеличение выхода после очистки.

Присутствие солюбилизирующего домена может также сообщать терапевтическому слитому белку продленное время полужизни. Например, многие белковые лекарственные средства соединены с полиэтиленгликолем (PEG), reCODE PEG, каркасом антитела, полисиаловой кислотой (PSA), гидроксиэтилкрахмалом (HES) и сывороточными белками, такими как альбумин, IgG и FcRn, для продления их полужизни в плазме крови и для достижения усиленных терапевтических эффектов (Kim et al., (2010) J Pharmacol Exp Ther., 334: 682-92; Weimer et al., (2008) Thromb Haemost. 99: 659-67; Dumont et al., (2006) BioDrugs, 20: 151-60; Schellenberger et al., (2009) Nat Biotechnol., 27: 1186-90).

В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен представляет собой белок альбумин, такой как сывороточный альбумин человека (HSA; SEQ ID NO: 4) или его варианты. Например, HSA, содержащий аминокислотную замену C34S для снижения склонности к агрегации (SEQ ID NO: 5), или домены HSA, такие как D3 HSA; (SEQ ID NO: 6). HSA характеризуется очень длительным временем полужизни в сыворотке крови вследствие ряда факторов, в том числе его относительно большого размера, который обеспечивает снижение уровня почечной фильтрации, и его способности связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn), что позволяет ему избегать внутриклеточного разрушения. Также было предложено использование N-концевых фрагментов HSA для продуктов слияния с полипептидами (например, патентная заявка EP399666). Соответственно, генетическое или химическое слияние или конъюгирование молекул с альбумином может обеспечить их стабилизацию, или продление срока хранения, и/или сохранение активности молекулы в течение продленных

периодов времени в растворе, *in vitro* и/или *in vivo*. Дополнительные способы, относящиеся к продуктам слияния с HSA, можно найти, например, в международных патентных заявках WO 2001/077137 и WO 2003/060071.

В некоторых вариантах осуществления солубилизирующий домен содержит Fc-домен антитела, такой как Fc-иммуноглобулин G1 человека (Fc-IgG1; SEQ ID NO: 7). Fc-домен также можно модифицировать, например, с применением модификаций на основе "выступ во впадину" (KiH) для улучшения гетеродимеризации Fc посредством введения комплементарных аминокислотных замен в СНЗ-домен Fc. Например, замена T366W для создания "выступа" в одном СНЗ-доме и замены T366S, L368A и Y407V для создания "впадины" в другом СНЗ-доме (Merchant et al (1998) Nat. Biotechnol., 16(7): 677-81; нумерация IgG1 согласно EU). Дополнительные модификации, которые могут быть включены в Fc-домен отдельно или в комбинации с модификациями для улучшения гетеродимеризации, могут включать, например, аминокислотные замены на цистеин для создания дополнительной цистеиновой связи, например S354C и/или Y349C, и аминокислотные замены для снижения или устранения связывания с рецепторами Fcγ и белком комплемента C1q для обеспечения "сайленсинга" иммунной эффекторной функции. Так называемая двойная мутация "LALA" (L234A вместе с L235A; нумерация согласно EU) приводит в результате к ослаблению эффекторных функций (Lund et al., (1992) Mol Immunol., 29: 53-9). В качестве альтернативы двойная мутация "DAPA" (D265A вместе с P329A; нумерация согласно EC) приводит в результате к ослаблению эффекторных функций. В варианте осуществления настоящего изобретения Fc-домен может содержать аминокислотные замены D265A, P329A для обеспечения сайленсинга Fc и/или аминокислотные замены KiH T366W (выступ) или T366S, L368A и Y407V (впадина). В одном варианте осуществления Fc-домен получен из IgG1 человека и содержит аминокислотные замены D265A, P329A (SEQ ID NO: 8). В другом варианте осуществления Fc-домен получен из IgG1 человека и содержит аминокислотные замены D265A, P329A, S354C и аминокислотную замену T366W (Fc-IgG1-выступ; SEQ ID NO: 9). В другом варианте осуществления Fc-домен получен из IgG1 человека и содержит аминокислотные замены D265A, P329A, Y349C и аминокислотные замены T366S, L368A и Y407V (Fc-IgG1-впадина; SEQ ID NO: 10).

В некоторых вариантах осуществления солубилизирующий домен содержит Fc-домен антитела, полученный из IgA, IgD, IgE или IgM человека.

В некоторых вариантах осуществления солубилизирующий домен содержит SUMO (малый убиквитин-подобный модификатор), убиквитин, GST (глутатион-S-трансферазу) или их варианты.

Соединение и ориентация доменов терапевтических слитых белков

Интегрин-связывающий домен, PS-связывающий домен и солубилизирующий домен слитых белков по настоящему изобретению являются соединенными. Термины "соединенный" или "соединяющий", используемые в данном документе, относятся к одному домену слитого белка, присоединенному, непосредственно или опосредованно, к

другому домену слитого белка. Непосредственное присоединение представляет собой форму соединения и упоминается в данном документе как "слитый" или "слияние". Используя в качестве примера молекулу, характеризующуюся формой ABC: домен А соединен непосредственно с доменом В и соединен непосредственно с доменом С. Таким образом, домен А также может быть описан как слитый с доменом В, который слит с доменом С. В качестве другого примера, домен А соединен непосредственно с доменом В и соединен опосредованно с доменом С. Таким образом, домен А также может быть описан как слитый с доменом В, который соединен с доменом С опосредованно с помощью внутреннего линкера.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой непосредственное соединение, и домены таким образом, являются слитыми друг с другом. В некоторых вариантах осуществления интегрин-связывающий домен слит с PS-связывающим доменом, который слит с солюбилизирующим доменом. В частности, PS-связывающий домен (например, субдомены C1-C2 дискоидина) слит с С-концом интегрин-связывающего домена (например, EGF-подобного домена) и слит с N-концом солюбилизирующего домена (например, HSA). В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен слит с интегрин-связывающим доменом, который слит с PS-связывающим доменом. В частности, интегрин-связывающий домен (например, EGF-подобный домен) слит с С-концом солюбилизирующего домена (например, HSA) и слит с N-концом PS-связывающего домена (например, субдомены C1-C2 дискоидина). В некоторых вариантах осуществления интегрин-связывающий домен слит с PS-связывающим доменом, содержащим субдомены C1-C2 дискоидина, и солюбилизирующий домен вставлен между субдоменами C1-C2 дискоидина. В частности, С-конец интегрин-связывающего домена (например, EGF-подобного домена) слит с N-концом субдомена C1 дискоидина, С-конец субдомена C1 дискоидина слит с N-концом солюбилизирующего домена (например, HSA) и С-конец солюбилизирующего домена слит с N-концом субдомена C2 дискоидина. В другом варианте осуществления интегрин-связывающий домен слит с солюбилизирующим доменом, который слит с PS-связывающим доменом. В частности, солюбилизирующий домен (например, HSA) слит с С-концом интегрин-связывающего домена (например, EGF-подобного домена) и с N-концом PS-связывающего домена (например, субдоменов C1-C2 дискоидина). В одном варианте осуществления HSA слит с С-концом EGF-подобного домена и слит с N-концом домена C1 дискоидина.

В некоторых вариантах осуществления слияние солюбилизирующего домена (например, HSA) осуществлено между интегрин-связывающим доменом и PS-связывающим доменом. В некоторых вариантах осуществления интегрин-связывающий домен расположен на N-конце слитого белка, а PS-связывающий домен расположен на С-конце слитого белка.

В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит первую область, содержащую интегрин-связывающий домен, например EGF-подобный домен, вторую

область, содержащую солюбилизирующий домен (например, HSA), и третью область, содержащую PS-связывающий домен, например домен C1 и/или C2 дискоидина. В некоторых вариантах осуществления интегрин-связывающий домен расположен на N-конце слитого белка, а PS-связывающий домен расположен на C-конце слитого белка.

В некоторых вариантах осуществления слияние солюбилизирующего домена (например, HSA) осуществлено между интегрин-связывающим доменом и PS-связывающим доменом. В некоторых вариантах осуществления интегрин-связывающий домен расположен на N-конце слитого белка, а PS-связывающий домен расположен на C-конце слитого белка.

В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит первую область, содержащую интегрин-связывающий домен, например EGF-подобный домен, вторую область, содержащую солюбилизирующий домен (например, HSA или Fc), и третью область, содержащую PS-связывающий домен, например домен C1 и/или C2 дискоидина. В некоторых вариантах осуществления интегрин-связывающий домен расположен на N-конце слитого белка, а PS-связывающий домен расположен на C-конце слитого белка.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен представляет собой HSA.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен представляет собой Fc антитела, представляющего собой иммуноглобулин G1 (Fc-IgG1; SEQ ID NO: 7).

В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен (например, HSA) представляет собой HSA, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5 или его функциональный вариант.

В предпочтительном варианте осуществления HSA, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, слит с C-концом EGF-подобного домена MFG-E8 и слит с N-концом PS-связывающего домена MFG-E8. В одном варианте осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 46 (FP068). В одном варианте осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 48 (FP776).

В альтернативном варианте осуществления HSA, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, слит с C-концом EGF-подобного домена EDIL3 и слит с N-концом PS-связывающего домена EDIL3. В одном варианте осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 70 (FP1068). В одном варианте осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 69 (FP1776).

В некоторых вариантах осуществления соединение осуществляется с помощью полипептидного линкера, и полипептидный линкер, который, например, соединяет солюбилизирующий домен с PS-связывающим доменом в слитом белке по настоящему изобретению, обозначается как "внешний линкер". Эти внешние линкеры обычно

содержат глицин (G) и/или серин (S) и могут также содержать глицин и лейцин (GL) или глицин и валин (GL). В некоторых вариантах осуществления линкер содержит несколько остатков G и S, например G_2S и их множества, как например $(G_2S)_4$, представленный под SEQ ID NO: 62, $(GS)_4$, представленный под SEQ ID NO: 63, G_4S , представленный под SEQ ID NO: 64, или $(G_4S)_2$, представленный под SEQ ID NO: 65.

В некоторых вариантах осуществления слияние внешнего линкера осуществлено между С-концом интегрин-связывающего домена и N-концом солюбилизирующего домена. В частности, внешний линкер слит с С-концом EGF-подобного домена и N-концом HSA. В некоторых вариантах осуществления слияние внешнего линкера осуществлено между С-концом солюбилизирующего домена и N-концом PS-связывающего домена. В частности, внешний линкер слит с С-концом HSA и N-концом PS-связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления слияние внешнего линкера осуществлено между С-концом интегрин-связывающего домена и N-концом солюбилизирующего домена, а слияние дополнительного внешнего линкера осуществлено между С-концом солюбилизирующего домена и N-концом PS-связывающего домена. В частности, внешний линкер слит с С-концом EGF-подобного домена и N-концом HSA, а дополнительный внешний линкер слит с С-концом HSA и N-концом PS-связывающего домена.

В некоторых вариантах осуществления внешний линкер, содержащий GS, слит с С-концом интегрин-связывающего домена и с N-концом солюбилизирующего домена. В некоторых вариантах осуществления внешний линкер, содержащий GL, слит с С-концом солюбилизирующего домена и с N-концом PS-связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления внешний линкер, содержащий $(G_2S)_4$ (SEQ ID NO: 62), слит с С-концом солюбилизирующего домена и с N-концом PS-связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления внешний линкер, содержащий G_4S (SEQ ID NO: 64), слит с С-концом солюбилизирующего домена и с N-концом PS-связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления внешний линкер, содержащий $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 65), слит с С-концом солюбилизирующего домена и с N-концом PS-связывающего домена.

В одном варианте осуществления внешний линкер, содержащий GS, слит с С-концом EGF-подобного домена и с N-концом HSA. Слитый белок по настоящему изобретению, содержащий данную структуру, содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 42 (FP330).

В одном варианте осуществления внешний линкер, содержащий GS, слит с С-концом EGF-подобного домена и с N-концом HSA, а дополнительный внешний линкер, содержащий $(GS)_4$ (SEQ ID NO: 63), слит с С-концом HSA и с N-концом PS-связывающего домена.

В одном варианте осуществления внешний линкер, содержащий GS, слит с С-концом EGF-подобного домена и с N-концом HSA, а дополнительный внешний линкер, содержащий $(G_2S)_4$ (SEQ ID NO: 62), слит с С-концом HSA и с N-концом PS-связывающего домена. Слитый белок по настоящему изобретению, содержащий данную

структуру, содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 42 (FP330).

В одном варианте осуществления внешний линкер, содержащий GS, слит с С-концом EGF-подобного домена и с N-концом HSA. С-конец HSA непосредственно слит с N-концом PS-связывающего домена.

В одном варианте осуществления внешний линкер, содержащий GS, слит с С-концом EGF-подобного домена и с N-концом HSA, а дополнительный внешний линкер, содержащий G₄S (SEQ ID NO: 64), слит с С-концом HSA и с N-концом PS-связывающего домена. Слитый белок по настоящему изобретению, содержащий данную структуру, содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 54 (FP811).

В одном варианте осуществления внешний линкер, содержащий GS, слит с С-концом EGF-подобного домена и с N-концом HSA, а дополнительный внешний линкер, содержащий (G₄S)₂ (SEQ ID NO: 65), слит с С-концом HSA и с N-концом PS-связывающего домена. Слитый белок по настоящему изобретению, содержащий данную структуру, содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 56 (FP010).

В некоторых вариантах осуществления His-метка слита с внешним линкером, содержащим GS (GS-6xHis; SEQ ID NO: 66), который слит с С-концом PS-связывающего домена. В одном варианте осуществления слитый белок по настоящему изобретению, содержащий His-метку, содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 44 (FP278) или SEQ ID NO: 60 (FP114 или FP260).

Функциональные свойства терапевтических слитых белков

В настоящем изобретении предусмотрены слитые белки, полученные из MFG-E8 человека, которые эффективно способствуют эффероцитозу и, следовательно, активны в устранении основных факторов системного воспаления и патологии микрососудистого русла. Как указано в разделе "Примеры", было показано, что слитые белки, имеющие общую структуру EGF-HSA-C1-C2, эффективны в ряде анализов эффероцитоза. Например, слитые белки были эффективны в восстановлении нарушенного липополисахаридом (LPS) или *S. aureus* эффероцитоза посредством макрофагов и усилении эффероцитоза микрочастиц и погибающих клеток посредством эндотелиальных клеток. Слитые белки также оказались эффективными в защите функции почек и защите от потери веса тела в мышинной модели острого повреждения почек.

Иллюстративные последовательности белка

Аминокислотные последовательности в таблице 4 включают примеры терапевтических слитых белков по настоящему изобретению, а также их частей.

По всему тексту настоящей заявки может быть несоответствие между текстом описания (например таблица 4) и перечнем последовательностей, при этом текст описания имеет преимущественную силу.

Таблица 4. Иллюстративные последовательности белка

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
1	Человек MFG-E8	MPRPRLAALCGALLCAPSLLVALDICKNPCHNGGLCEEI SQEVRGDIVFPSYTCTCLKGYAGNHCETKCVEPLGLENGNI ANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLNRAGMVNAWTPSS NDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKV AYSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETP VEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWV AGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASY KVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSKKNLFE TPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
2	EGF- подобный домен MFG- E8	LDICKNPCHNGGLCEEISQEV R GDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETK
3	PS- связывающи й домен MFG-E8 (субдомены C1-C2)	CVEPLGLENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLNR AGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASR LASHEYLKAFKVAYSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWN KNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCEL NGCANPLGLKNN SIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYAR LDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGA RNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGN WDNHSKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
4	HSA дикого типа	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHV KLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATL RETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKR YKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCE KPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYA EAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLR LAKTYETTLKCK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEY KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHP

		EAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL VNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQI KKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAAL
5	HSA (C34S)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHV KLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATL RETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLPRLVRPEV DVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKR YKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCE KPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYA EAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLAKTYETTLKCK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELFELGEY KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPE EAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL VNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQI KKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAAL
6	HSA D3	LVEEPQNLIKQNCSELFELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST PTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDCLSVFLNQL CVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKE FNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKE QLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQA ALGL
7	Fc-IgG1 дикого типа	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
8	Fc-IgG1 сайленсинго вый вариант	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY

		KTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
9	Fc-IgG1 выступ	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
10	Fc-IgG1 впадина	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
11	EDIL3 человека	DICDPNPCENGGICLPLGLADGSFSCECPDGFDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPG EFMGRNCQYKCSGPLGIEGGIISNQKITASSTHRALFGLQK WYPYYARLNKKGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVT GVITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTE DMVFRGNIDNNTPYANSFTPIKAQYVRLYPQVCRRHCTL RMELLGCELSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNDMD FTWEPRKARLDKQGVNAWTS GHNDQSQWLQVDLLVPT KVTGIITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDE KQRKDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYG RITLRSELLGCTEEE
12	FP050 EDIL3 EGF- HSA-C1-C2	DICDPNPCENGGICLPLGLADGSFSCECPDGFDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPG EFMGRNCQYKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFA QYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKS LHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKD DNP NL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHP YFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RD EGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAE

		FAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICEN QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADF VESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLR LAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIK QNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTF HADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMD DFAAFVEKCCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGS GGSGGSGGSCSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQKWY PYYARLNKKGLINAWTAAENDRWPIQINLQRKMRVTGV ITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTTNEDM VFRGNIDNNTPYANSFTPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRME LLGCELSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMMDMFTW EPRKARLDKQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVT GIITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQR KDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITL RSELLGC
84	EGF- подобный домен 1 EDIL3 [EDIL3]- HSA-C1- C2[EDIL3]	DICDPNPCENGICLPLGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYL QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTLFG DKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGK ASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAE VSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDS ISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVES KDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLRLAK TYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDR VTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDDFAA FVEKCCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGSGSG GSGGSCSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQKWYPYYA

		RLNKKGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQG AKRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKG TNEDMVFR GNIDNNTPYANSFTPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLG CELSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMFTWEPR KARLDKQGVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIIT QGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDK VFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLRSEL LGC
85	EGF- подобный домен 2 EDIL3 [EDIL3]- HSA-C1- C2[EDIL3]	SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFNGI HCQHGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQS PFEDHV KLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKL CTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELL FFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDEL RDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFEL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCS GPLGIEGGIISNQITASSTHRA LFGLQKWYPYARLNKKG LINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSP EYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKG TNEDMVFRGNIDNNT PYANSFTPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCEL SGCS EPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMFTWEPRKARLDK QGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKDF GHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGNF DNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLRSELLGC
86	EGF- подобный домен 3	NINECEVEPCKNGGICTDLVANYSC ECPGEFMGRNCQYKG SDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDH VKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVAT

	EDIL3 [EDIL3]- HSA-C1- C2[EDIL3]	LRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRPVRPE VDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAK RYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRL KCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDL TKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNY AEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEK CCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH PEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTES LVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCK ADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCSG PLGIEGGIISNQITASSTHRALFGLQKWYPYARLNKKGLI NAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEY IKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKG TNEDMVFRGNIDNNTPY ANSFTPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSGCSEP LGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMFTWEPRKARLDKQG KVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKDFGH VQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGNFDN DTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLRSELLGC
87	EGF- подобный домен 1-2 EDIL3 [EDIL3]- HSA-C1- C2[EDIL3]	DICDPNPCENGICLPLGLADGSFSCECPDGFDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AF AQYLQQSPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKD DNP NLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHP YFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RD EGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAE FAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICEN QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADF VESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRL LAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIK QNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP

		VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTF HADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMD DFAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGS GGSGGSGGSCSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQKWY PYYARLNKKGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGV ITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKG TNEDM VFRGNIDNNTPYANSFTPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRME LLGCELSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMTW EPRKARLDKQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVT GIITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQR KDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITL RSELLGC
88	EGF- подобный домен 2-3 EDIL3 [EDIL3]- HSA-C1- C2[EDIL3]	SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFNGI HCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMGRNC QYKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQOSP FEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NL PRL VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAPELLF FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELF EQL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMD DFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSGSGSGSGSCS GPLGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNKKG LINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSP EYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKG TNEDMVFRGNIDNNT PYANSFTPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSGCS EPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMTWEPRKARLDK QGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKDF

		GHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGNF DNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLRSELLGC
89	EGF- подобный домен 1-3 EDIL3 [EDIL3]- HSA-C1- C2[EDIL3]	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEPTNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCCEPGEFMG RNCQYKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ QSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPN LPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFT ECCQAADKAAACLLPKLDEL RDEGKAS SAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISS KLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTY ETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNL IKQNC EL FEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSG GSCSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLN KKGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRI GSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKG TNEDMVFRGNID NNTPYANSFTPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELS GCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTL NMDMFTWEPRKARL DKQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGA K DFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQ G NFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLRSELLGC
13	FP050 Нуклеиновая кислота	gacatctgcgacccaatccttgcgagaatggcggcatttgtctgcctggactggccgatggc agcttctcttgaatgccccgatggcttcacagacccaattgcagctctgtggtggaagtgg ccagcgacgaggaagaacctacaagcgctggcccctgcacaccaatccatgtcataatgg cggaacctgcgagatcagcgaggcctacagaggcgataccttcacggtacgtgtgcaagt gccccagaggcttcaatggcatccactgccagcacaacatcaacgagtgcgaggtggaacc atgcaagaacggcgcatctgtaccgacctggtggccaattactcttgcgagtgccctggcga gttcatgggcagaaactgccagtacaaggatccgacgctcacaagtctgaggtggccaca gattcaaggacctgggcgaagagaactcaaggccctggtgctgacgccttcgctcagtatc

	tgcagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaa gacctgtgtggccgatgagagcgccgagaactgtgacaagagcctgcacacactgttcggc gacaagctgtgtaccgtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtg ccaagcaagagcccagagaaaacgagtgttcctgcagcacaaggacgacaaccccaacc tgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaa accttcctgaagaagtacctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgccctgagc tgctgttcttcgccaagcgggtataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataagg ctgcctgtctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaag cagagactgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagagagcttttaaggcctggggccg ttgccagactgagccagagatttcctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccg atctgacaaaggtgcacaccgagtgtgtcacggcgatctgtggaatgtgccgacgataga gccgacctggccaagtatatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagt gctgcgagaagcccctgctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtcgagaacgacgagat gcctgctgatctgcctagcctggccgccgatttcgtgaaagcaaggatgtgtgcaagaacta cgccgaggccaaagatgtgttctgggcatgtttctgtatgagtaccccgcagacaccccgga ctattctgtggttctgctgctgcggctggccaagacatacgagacaacctggaaaaatgctgc gccgctgccgatcctcacgagtgttatgccaaaggtgttcgacgagttcaagccactggtggaa gaacccagaaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagtt ccagaatgccctgctcgtgcgggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggt tgaggtgtccgggaatctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacctgaggccaag agaatgccttgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgag aaaacccctgtgtccgacagagtgaaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggc cttgccttagcgcctggaagtggacgagacatactgccc aaagagttcaacgccgagaca ttcacctccacgccgatatctgcaccctgtccgagaaagagcggcgatcaagaagcagac agccctggtcgagctggttaagcacaagcccaaggccaccaaaagaacagctgaaggccgt gatggacgacttcgccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaagagacatgt tcgccgaagagggaagaaactgggtggtgcctctcaggctgtctcggacttgaggaag cggaggatctggcgggtccggaggaagtgttctggccctcttgccatcgaaggcggcatcat cagcaatcagcagatcaccgccagcagcaccacagagcactgtttggactgcagaaaatggt atccctactacgcccggctgaacaagaagggcctgattaacgcctggacagccgccgagaa tgacagatggccctggattcagatcaacctgcagcgggaagatgagagtaccggcggtatca cacagggcgccccaaagaatcggcagccccgagtacatcaagagctacaagatcgctaca gcaacgacggcaagacctgggccatgtacaaagtgaagggcaccaacgaggacatggtgtt ccgggggaacatcgacaacaacaccccttacgccaacagcttcacccctctatcaaggccc agtacgtgcggctgtaccctcaagtgtgcagaaggcactgtaccctgagaatggaactgctg
--	---

		ggctgcgaactgtctggctgttctgagccactgggcatgaagtccggccacatccaggattac cagatcacagcctccagcatcttcagaacctgaacatggatatgttcacctgggagccccgg aaggccagactggataagcagggaaaagtgaatgcctggaccagcggccacaacgaccag tctcaatggctgcaagtggacctgtgtgtcccacaaagtgaccggaatcattactcagggc gcaaaggacttcggccacgtgcagttgtgggctcctacaagctggcctactccaacgatggc gagcactggacagtgtaccaggacgagaagcagcgaaggataaggtgtccagggaac ttcgataacgataccaccgggaagaacgtgatcgacctccaatctacgccagacacatcag aatcctgccttggtctgtgtacggcagaatcacctgagatccgagctgctgggatgc
90	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 84	gacatctgcgaccccaacccctgcgagaacggcggcatctgcctgccccggcctggccgac ggcagcttcagctgcgagtccccgacggcttcaccgaccccaactgcagcagcgtgtgtgg aggtggccagcgcagaggaggagcccaccggcagcgcagcccacaagagcgcaggtggc ccaccggtcaaggacctgggcgaggagaacttcaaggccctggtgctgatcgcttcgcc agtacctgcagcagagccccctcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagtt cgccaagacctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacacct gttcggcgacaagctgtgcaccgtggccaccctgcgggagacctacggcgagatggccga ctgctgcgccaagcaggagcccgcggaacgagtgtcttctgcagcacaaggacgacaa ccccaacctgccccggctggtgcggcccgaggtggacgtgatgtgcaccgccttcacgac aacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacgagatcgccggcgccacccctacttcta cgcccccgagctgctgttcttcgccaagcgggtacaaggccgccttcaccgagtgtgccagg ccggcgacaaggccgcctgcctgctgcccaagctggacgagctgcgggacgagggcaag gccagcagcgcgaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggc cttcaaggcctgggcccgtggcccggtgagccagcggttcccaaggccgagttcgccgag gtgagcaagctggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccgagtgtgccacggcgacctgc tggagtgcgccgacgaccggccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagca tcagcagcaagctgaaggagtgtgcgagaagccctgctggagaagagccactgcacgc cgaggtggagaacgacgagatccccgccacctgccagcctggccggcgacttcgtgga gagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttctgggcatgttctgt acgagtacccccggcgccaccccgactacagcgtggtgctgctgctgcggctggccaaga cctacgagaccacctggagaagtgtgcgccgccgacccccacgagtgtacgcca aggtgttcgacgagttcaagcccctggtggaggagcccagaacctgatcaagcagaactg cgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagtccagaacgccctgctggtgcggtacacca agaaggtgccccaggtgagcaccaccctggtggaggtgagccggaacctgggcaag gtgggcagcaagtgtgcaagcaccggaggccaagcggatgccctgcgccgaggactac ctgagcgtggtgctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaagacccccgtgagcgaccggg tgaccaagtgtgcaccgagagcctggtgaaccggcgccctgttcagcgccctggaggt

		ggacgagacctacgtgccaaggagttcaacgccgagaccttcacctccacgccgacatct gcacctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgccctgggtggagctgggtg aagcacaagcccaaggccaccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcc ttcgtggagaagtgtgcaaggccgacgacaaggagacctgcttcgccgaggagggaag aagctgggtggccgccagccaggccgccctgggcctgggcggcagcggcggcagcggcg gcagcggcggcagctgcagcggccccctgggcatcgaggcgggcatcatcagcaaccag cagatcaccgccagcagcaccacccgggccctgttcggcctgcagaagtgggtaccctacta cggccggctgaacaagaaggcctgatcaacgcctggaccgccgccgagaacgaccggt ggccctggatccagatcaacctgcagcgggaagatgcgggtgaccggcgtgatcaccagg gcgccaagcggatcggcagccccgagtacatcaagagctacaagatcgccctacagcaacg acggcaagacctgggcatgtacaaggtgaagggcaccaacgaggacatgggtgtccggg gcaacatcgacaacaacacccccctacgccaacagcttcacccccccatcaaggccagta cgtgcggctgtacccccaggtgtgccggcggcactgcacctgcggatggagctgctgggc tgcgagctgagcggctgcagcagccccctgggcatgaagagcggccacatccaggactac cagatcaccgccagcagcatcttcggaccctgaacatggacatgttcacctgggagccccg gaaggccccggctggacaagcaggggcaaggtgaacgcctggaccagcggccacaacgacc agagccagtggctgcaggtggacctgctggtgccaccaaggtgaccggcatcatcaccca gggcgccaaggacttcggccacgtgcagttcgtgggcagctacaagctggcctacagcaac gacggcgagcactggaccgtgtaccaggacgagaagcagcgggaaggacaaggtgttcca gggcaacttcgacaacgacaccaccgggaagaacgtgatcgaccccccatctacgccggg cacatccggatcctgccctggagctgggtacggccggatcacctgcggagcagctgctgg gctgc
91	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 85	agcgccggccccctgcaccccaacccctgccacaacggcggcacctgcgagatcagcgag gcctaccggggcgacaccttcacggctacgtgtgcaagtcccccggggttcaacggcat ccactgccagcagcggcagcagcgcacccaagagcaggtggcccaccgggtcaaggacct gggcgaggagaactcaaggccctgggtgctgatcgcttcgccagctacctgcagcagagc cccttcgaggaccacgtgaagctgggtgaacgaggtgaccgagttcgccaagacctgcgtgg ccgacgagagcggcgagaactgcgacaagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgt gcacctggccacctgcgggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcagg agccccgagcggaaacgagtgtcttcctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgccccggc tggtgcggcccaggtggacgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggagaccttctg aagaagtacctgtacgagatcgcccgggcgacccctacttctacgccccgagctgctgttc ttcgccaagcgggtacaaggccgccttcaccgagtgctgccaggccgccgacaaggccgcct gcctgctgcccaagctggacgagctgcgggacgagggcaaggccagcagcggccaagcag cggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggccttcaaggcctgggccgtg

	gccccgctgagccagcggttccccaggccgagttcgccgaggtgagcaagctggtgacc gacctgaccaaggtgcacaccgagtgtgtccacggcgacctgtggagtgcccgacgac cgggccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaag gagtgtgtgcgagaagccccctgtggagaagagccactgcatcgccgaggtggagaacgac gagatgccccccgacctgcccagcctggccgcccacttcgtggagagcaaggacgtgtgc aagaactacgccgaggccaaggacgtgttcctgggcatgttcctgtacgagtacccccggcg gcaccccgaactacagcgtggtgtgtgtgtgcggctggccaagacctacgagaccacctg gagaagtgtgtgcggccgcccgaacccacgagtgtacgccaaggtgttcgacgagttca agccccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagct gggcgagtacaagttccagaacgccctgtgtgtgcgttacaccaagaaggtgccccaggtg agcacccccacctggtggagggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagcaagtgtgtgc aagcaccccgaggccaagcggatgccctgcgccgaggactacctgagcgtggtgtgaac cagctgtgcgtgtgtgcacgagaagacccccgtgagcgaccgggtgaccaagtgtgtgcacc gagagcctggtgaaccggcggccctgttcagcgccctggaggtggacgagacctacgtgc ccaaggagttcaacgccgagaccttcacctccacgccgacatctgcacctgagcgagaag gagcggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggc caccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtggagaagtgtgtgc aaggccgacgacaaggagacctgttcgccgaggagggaagaagctggtggccgcccag ccaggccgccctgggcctgggcggcagcggcggcagcggcggcagcggcggcagctgc agcggccccctgggcatcgaggcgccatcatcagcaaccagcagatcaccgccagcagc accacccgggccctgttcggcctgcagaagtgttacctactacgcccggctgaacaaga agggcctgatcaacgcctggaccgccggcggagaacgaccggtggccctggatccagatca acctgcagcgggaagtgcgggtgaccggcgtgatcaccaggggcgccaagcggtatggc agccccgagtacatcaagagctacaagatgcctacagcaacgacggcaagacctgggcc atgtacaaggtgaagggcaccaacgaggacatggtgtccggggcaacatcgacaacaaca ccccctacgccaacagttcacccccccatcaaggccagtagctgctgggtgtacccccag gtgtgccggcgccactgcacctgcggatggagctgtgtgggtgtcgagctgagcgggtgca gcgagccccctgggcatgaagagcggccacatccaggactaccagatcaccgccagcagca tcttcggaccctgaacatggacatgttcacctgggagccccggaaggccccggctggacaa gcagggcaaggtgaacgcctggaccagcggccacaacgaccagagccagtggctgcagg tggaacctgtgtgtgcccaccaaggtgaccggcatcatcaccaggggcgccaaggacttcgg ccacgtgcagttcgtgggcagctacaagctggcctacagcaacgacggcgagcactggacc gtgtaccaggacgagaagcagcgggaaggacaaggtgttcaggggcaacttcgacaacgac accacccggaagaacgtgatcgaccccccatctacgcccggcacatccggatcctgcct ggagctggtacggccggatcacctgcggagcgagctgtgggtgc
--	--

92	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 86	aacaatcaacgagtgcgaggtggagccctgcaagaacggcggcatctgcaccgacctggtg gccaactacagctgcgagtgccccggcgagttcatgggccggaactgccagtacaagggca gcgacgcccacaagagcgaggtggcccaccggttcaaggacctgggcgaggagaacttca aggccctggtgctgatcgcttcgcccagtagctgcagcagagcccccttcgaggaccacgtg aagctggtgaacgaggtgaccgagttcgccaagacctgcgtggccgacgagagcgccgag aactgcgacaagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgcacctggccacctgc gggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagccccgagcggaacgag tgcttcctgcagcacaaggacgacaacccccaacctgccccggctggtgcggcccgaggtgg acgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacgag atgccccggcgccaccttactctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcggtacaag gccgccttcaccgagtgctgccaggccgcccagacaaggccgcctgctgctccaagctgg acgagctgcgggacgagggcaaggccagcagcgccaagcagcggtgaagtgcgccag cctgcagaagttcggcgagcgggccttcaaggcctgggcccgtggcccggtgagccagcg gttccccaaggccgagttcgccgaggtgagcaagctggtgaccgacctgaccaaggtgcac accgagtgctgccacggcgacctgctggagtgccgacgaccgggcccacctggccaag tacatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaggagtgctgcgagaagccc ctgctggagaagagccactgcatcgccgaggtggagaacgacgagatgcccggcgacctg cccagcctggccggcacttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggcc aaggacgtgttctgggcatgttctgtacgagtacccccggcgccaccttactacagcgt ggtgctgctgctcgggctggccaagacctacgagaccacctggagaagtgtgcgccgcc gccgacccccacgagtgctacgccaaggtgttcgacgagttcaagccccctggtggaggagc cccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccag aacgccctgctggtgcggtacaccaagaaggtgccccaggtgagcaccaccacctggtgg aggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagcaagtgtgcaagcaccggaggccaag cggatgccctgcgccgaggactacctgagcgtggtgctgaaccagctgtgcgtgctgcacg agaagacccccgtgagcgaccgggtgaccaagtgtgctgaccgagagcctggtgaaccggc ggccctgttcagcgccctggaggtggacgagacctacgtgccaaggagttcaacgccga gaccttcaccttcacgccgacatctgcacctgagcgagaaggagcgggcagatcaagaag cagaccgccctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggccaccaaggagcagctgaa ggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtggagaagtgtgcaaggccgacgacaaggag acctgttcgccgaggaggggaagaagctggtggccgcccagccaggccgccctgggcctg ggcggcagcgggcgagcggcgccagcggcgccagctgcagcgccccctgggcatcg agggcgccatcatcagaaccagcagatcaccgccagcagcaccaccgggcccctgttcg gcctgcagaagtgtgtaacctactacgcccggctgaacaagaaggccctgatcaacgcctg gaccgccgcccagaaacgaccggtggccctggatccagatcaacctgcagcggaagatgcg
----	--	--

		ggtgaccggcgtgatcaccaggcgccaagcggatcggcagccccgagtacatcaagag ctacaagatcgctacagcaacgacggcaagacctgggcatgtacaaggtgaagggcacc aacgaggacatggtgtccggggcaacatcgacaacaacccccctacgccaacagctca cccccccatcaaggcccagtagtgcggtgtacccccaggtgtgccggcgccactgcac cctgcggatggagctgctgggctgcgagctgagcggctgcagcgagccccctgggcatgaa gagcgccacatccaggactaccagatcaccgccagcagcatctccggaccctgaacatg gacatgttcacctgggagccccggaaggccggctggacaagcagggaaggtgaacgcc tggaccagcgccacaacgaccagagccagtggctgcaggtggacctgctggtgccacc aaggtgaccggcatcatcaccaggcgccaaggacttcggccacgtgcagttcgtgggca gctacaagctggcctacagcaacgacggcgagcactggaccgtgtaccaggacgagaagc agcgaaggacaaggtgttcagggaacttcgacaacgacaccaccggaagaacgtga tcgaccccccatctacggccggcacatccggatcctgccctggagctgtacggccggatc accctgcggagcgagctgctgggctgc
93	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 87	gacatctgcgaccccaaccctgcgagaacggcggcatctgcctgccggcctggccgac ggcagcttcagctgcgagtgcggcgacggcttcaccgaccccaactgcagcagcgtggtgg aggtggccagcgacgaggaggagcccaccagcgccggccctgcaccccaaccctgc cacaacggcggcacctgcgagatcagcgaggcctaccggggcgacaccttcacggctac gtgtgcaagtgcgggggggttcacggcatccactgccagcacggcagcgacggccac aagagcgaggtggcccaccgggtcaaggacctgggcgaggagaactcaaggccctggtg ctgacgccttcgccagtagctgcagcagagcccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaa cgaggtgaccgagttcgccaagacctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgcgacaa gagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgcaccgtggccacctgcgggagacctac ggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagcccagcggaacgagtgttcctcgag cacaaggacgacaaccccaacctgccccggctggtgcggcccgaggtggacgtgatgtgc accgccttcacgacaacgaggagaccttcctgaagaagtacctgtacgagatcggccggc ggcacccctactctacggcccgagctgctgttcttcgccaagcgggtacaaggccgcttca ccgagtgtgccaggccgcccagcaaggccgctgctgctgccaagctggacgagctgc gggacgagggcaaggccagcagcgccaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaa gttcggcgagcgggcttcaaggcctgggcccgtggcccggtgagccagcgggtcccaa ggccgagttcgccgaggtgagcaagctggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccgagt ctgccacggcgacctgctggagtgcggcagcaccggggcgacctggccaagtacatctgc gagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaggagtgtgcgagaagccccctgctggag aagagccactgcacgaggtggagaacgacgagatgcccgccacctgcccagcctg gccggcgacttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtg ttctgggcatgttctgtacgagtacggcgggcaccgccgactacagcgtggtgctgctg

		ctgcggctggccaagacctacgagaccacctggagaagtgtctgcgccgccgacccc cacgagtgtctacccaaggtgttcgacgagttcaagcccctggtggaggagccccagaacc tgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaacgcctg ctggtgcggtacaccaagaaggtgccccaggtgagcacccccacctggtggaggtgagc cggaacctgggcaaggtgggcagcaagtgtgcaagcaccgaggccaagcggatgcc ctgcgccgaggactacctgagcgtggtgctgaaccagctgtcgtgctgcacgagaagacc cccgtgagcgaccgggtgaccaagtgtgcaccgagagcctggtgaaccggcggcctgc ttcagcgccctggaggtggacgagacctacgtgcccaaggagtcaacgccgagaccttcac cttcacgcccacatctgcacctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgc cctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggccaccaaggagcagctgaaggccgtgat ggacgacttcgccgcttcgtggagaagtgtgcaaggccgacgacaaggagacctgttc gccgaggagggaagaagctggtggccgccagccaggccgcctgggcctgggcggca gcggcggcagcggcggcagcggcggcagctgcagcggccccctgggcatcgaggcgg catcatcagcaaccagcagatcacccgagcagcaccaccgggcctgttcggcctgcag aagtgtaccctactacgcccggctgaacaagaagggcctgatcaacgcctggaccgccg ccgagaacgaccggtggccctggatccagatcaacctgcagcgggaagatgcgggtgaccg gctgtatcacccagggcgccaagcggatcggcagccccgagtacatcaagagctacaaga tcgcctacagcaacgacggcaagacctgggccatgtacaaggtgaagggcaccaacgagg acatggtgttcggggcaacatcgacaacaacccccctacgccaacagcttcaccccccc atcaaggcccagctacgtgcggctgtacccccagggtgtccggcggcactgcacctgcgga tgagctgtgggtgcgagctgagcggctgcagcgagccccctgggcatgaagagcggcc acatccaggactaccagatcacccgagcagcatcttcggacctgaacatggacatgtca cctgggagccccggaaggccggctggacaagcagggaaggtgaacgcctggaccagc ggccacaacgaccagagccagtggctgcaggtggacctgtggtgccaccaaggtgacc ggcatcatcacccagggcgccaaggacttcggccacgtgcagttcgtgggcagctacaagc tggcctacagcaacgacggcgagcactggaccgtgtaccaggacgagaagcagcgggaag gacaaggtgtccagggaacttcgacaacgacaccaccggaagaacgtgatcgaccccc ccatctacgcccggcacatccggatcctgccctggagctggtacggccggatcacctgcgg agcgagctgctgggtgc
94	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 88	agcgccggccccctgcacccccaacccctgccacaacggcggcacctgcgagatcagcgag gcctaccggggcgacaccttcacggctacgtgtgcaagtcccccggggttcaacggcat ccactgccagcacaacatcaacgagtgcgaggtggagccctgcaagaacggcggcatctg caccgacctggtggccaactacagctgcgagtccccggcgagttcatggggcgaactgc cagtacaagggcagcgacgccacaagagcgaggtggcccaccgggtcaaggacctggg cgaggagaacttcaaggccctggtgctgatcgcttcgcccagctacctgcagcagagccct

	tcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcgccaagacctgcgtggccga cgagagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgcac cgtggccacctgcgggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagcc cgagcggaacgagtgttctcgcagcacaaggacgacaaccccaacctgccccggctggt gcggcccaggtggacgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggagaccttctgaag aagtacctgtacgagatgccccggcgccaccttctacgccccgagctgctgttcttc gccaagcgggtacaaggccgccttcaccgagtgtgctgaggccgcccgacaaggccgcctgc ctgctgccccagctggacgagctgcgggacgagggcaaggccagcagcgccaagcagcg gctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggccttcaaggcctgggccgtggc ccggctgagccagcggttcccaaggccgagttcggcgaggtgagcaagctggtgaccga cctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccacggcgacctgctggagtgcgccgacgaccg ggccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaagga gtgctgcgagaagccccctgctggagaagagccactgcatcgccgaggtggagaacgacga gatccccgccgacctgcccagcctggccgccgacttcgtggagagcaaggacgtgtgcaa gaactacgccgaggccaaggacgtgttctgggcatgttctgtacgagtacgccccggcgcc accccgactacagcgtggtgctgctgctgctgctggccaaagacctacgagaccacctgga gaagtgtgcgccgccgcccacccccacgagtgtacgccaaggtgttcgacgagttcaag cccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgg gcgagtacaagttccagaacgccttgcgtggtgcggtacaccaagaaggtgccccaggtgag cccccccacctggtggaggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagcaagtgtgcaa gcaccccgaggccaagcggatgccctgcgccgaggactacctgagcgtggtgctgaacca gctgtgcgtgctgcacgagaagacccccgtgagcgaccgggtgaccaagtgtgcaccga gagcctggtgaaccggcgccctgcttcagcgccctggaggtggacgagacctacgtgcc aaggagttcaacgccgagaccttcaccttcacgccgacatctgcacctgagcgagaagga gcggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggcca ccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtggagaagtgtgcaa ggccgacgacaaggagacctgttcgccgaggagggcaagaagctggtggccgccagcc aggccgccctgggcctgggcggcagcggcgccagcggcgccagcggcgccagctgcag cggccccctgggcatcgaggcgccatcatcagcaaccagcagatcaccgccagcagcac ccaccgggcctgttcggcctgcagaagtgttaccttactacgccccggtgaacaagaag ggctgatcaacgcctggaccgccgccgagaacgaccggtggccctggatccagatcaac ctgcagcgggaagatgcgggtgaccggcgtgatcaccagggcgccaagcggatcggcag ccccgagtacatcaagagctacaagatgcctacagcaacgacggcaagacctgggccatg tacaaggtgaagggcaccaacgaggacatggtgttcggggcaacatcgacaacaacaccc cctacgccaacagcttcacccccccatcaaggccagctacgtgcggctgtacccccaggtg
--	---

		tgccggcggcactgcaccctgcggatggagctgctgggctgcgagctgagcggctgcagc gagccctgggcatgaagagcggccacatccaggactaccagatcaccgccagcagcatct tccggaccctgaacatggacatgttcacctgggagccccggaaggcccggtggacaagca gggcaagggtgaacgcctggaccagcggccacaacgaccagagccagtggctgcaggtgg acctgctggtgcccaccaagggtgaccggcatcatcaccaggggcgccaaggacttcggcca cgtgcagttcgtgggcagctacaagctggcctacagcaacgacggcgagcactggaccgtg taccaggacgagaagcagcgggaaggacaagggtgtccaggggcaacttcgacaacgacacc caccggaagaacgtgatcgaccccccatctacgcccggcacatccggatcctgcctgga gctggtacggccggatcacctgcggagcgagctgctgggctgc
95	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 89	gacatctgcgaccccaaccctgcgagaacggcggcatctgcctgcccggcctggccgac ggcagcttcagctcgagtgccccgacggcttcaccgaccccaactgcagcagcgtggtgg agggtggccagcgacgaggaggagcccaccaacatcaacgagtgcgaggtggagccctgc aagaacggcggcatctgcaccgacctggtggccaactacagctcgagtgccccggcgagt tcatgggccggaactgccagtacaagggcagcgacgccacaagagcgaggtggccac cggttcaaggacctgggcgaggagaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgcccagta cctgcagcagagccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcgcc aagacctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacacctgttc ggcgacaagctgtgcacctggccaccctgcgggagacctacggcgagatggccgactgc tgcgccaagcaggagcccagcgggaacgagtgcttctgcagcacaaggacgacaacccc aacctgccccggctggtgcggcccgaggtggacgtgatgtgaccgccttcacgacaacg aggagaccttctgaagaagtacctgtacgagatcgccggcgccaccctacttctacgcc cccgagctgctgttcttcgccaagcggtacaaggccgcttcaccgagtctgccaggccgc cgacaaggccgctgcctgctgcccgaagctggacgagctgcgggacgagggcaaggcca gcagcgccaagcagcggtgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggccttca aggcctgggcccgtggccccggtgagccagcgggtccccaaggccgagttcgccgaggtga gcaagctggtgaccgacctgaccaagggtgcacaccgagtgtgccacggcgacctgctgga gtgcgccgacgaccggccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcag cagcaagctgaaggagtgtgcgagaagccccctgctggagaagagccactgcatcgccga ggtggagaacgacgagatgcccggcgaacctgcccagcctggccggcacttcgtggagag caaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttctgggcatgttctgtacg agtacccccggcgccaccccactacagcgtggtgctgctgctgcggctggccaagaccta cgagaccacctggagaagtgtgcgccgcccggacccccacgagtgtacgccaagggt gttcgacgagttcaagccccgtgtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgag ctgttcgagcagctgggcgagtlacaagttccagaacgccctgctggtgcggtacaccaagaa ggtgccccagggtgagcacccccacctggtggaggtgagccggaacctgggcaagggtggg

		cagcaagtgctgcaagcaccccgaggccaagcggatgccctgcgccgaggactacctgag cgtggtgctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaagaccccgtagcgaccgggtgacc aagtgtgcaccgagagcctggtgaaccggcgccctgcttcagcgccttgagggtggacg agacctacgtgcccgaaggagttcaacgccgagaccttcacctccacgccgacatctgcacc ctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgccctggaggagctggtgaagca caagcccaaggccaccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtg gagaagtgtgcaaggccgacgacaaggagacctgcttcgccgaggaggggcaagaagct ggtggccgccagccaggccgccctgggcctggggcggcagcggcgagcggcgccgagc ggcggcagctgcagcggccccctgggcacgagggcgccatcatcagcaaccagcagatc accgccagcagcacccaccgggccctgttcggcctgcagaagtgttacctactacgccc ggctgaacaagaaggccctgatcaacgcctggaccgccgccgagaacgaccggtggccct ggatccagatcaacctgcagcgggaagtgcgggtgaccggcgtgatcaccaggcgcca agcggatcggcagccccgagtacatcaagagctacaagatgcctacagcaacgacggca agacctggggccatgtacaaggtgaagggcaccaacgaggacatggtgttcggggcaacat cgacaacaacacccctacgccaacagcttcacccccccatcaagggccagtagtcggg ctgtacccccagggtgtgccggcgccactgcaccctgcggatggagctgctgggctgcgagc tgagcggctgcagcagccccctgggcacgaagagcggccacatccaggactaccagatca ccgccagcagcatcttcggaccctgaacatggacatgttcacctgggagccccggaaggc ccggctggacaagcagggaaggtgaacgcctggaccagcggccacaacgaccagagcc agtggctgcaggtggacctgctggtgcccaccaaggtgaccggcatcatcaccaggggcg caaggacttcggccacgtgcagttcgtgggcagctacaagctggcctacagcaacgacggc gagcactggaccgtgtaccaggacgagaagcagcgggaaggacaaggtgttcaggggcaac ttcgacaacgacccccaccggaagaacgtgatcgaccccccatctacgcccggcacatcc ggatcctgccctggagctggtacggccggatcacctgcggagcagctgctgggctgc
14	FP060 EGF-C1-C2- Fc [S354C, T366W]	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVGRDVFPSYCTCLKGYAGN HCETKCV EPLGMENGN IANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPE LARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVV TQGASRLASHEYLKAFKVAYSLNGHEFDIHDVNKKHKEF VGNWNKN AVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFEL LGCELNGCANPLGLKNN SIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWN PSYARLDKQGNFN AWWAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGI ITQGARNFGSVQFVASYKVAYSND SANWTEYQDPRTGSSK IFPGNWDN HSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNR IALRLE LLGCGGGGTDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR

		EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
15	FP060 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaacccctgccacaacggcggcctgtgcgaagagatcagccag gaagtgcggggcgacgtgttccccagctacacctgtacctgcctgaagggtacgccggca accactgcgagactaagtgcgtggaacccctgggcatggaaaacggcaatattgccaacag ccagatcgccgccagctccgtgcgcgtgacctttctgggactgcagcactgggtgcccgagc tgccagactgaacagagccggcatggtgaacgcctggacccccagcagcaacgacgaca acccttgatccaggtgaacctgctgcggcgatgtgggtgacaggcgtggtgacacaggg cgccagcagactggccagccacgagtacctgaaggcctttaagggtgacctacagcctgaac ggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaacacaaagaatttgggcaactg gaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacccgtggaagcccagctacgtgcgg ctgtacccaccagctgccacaccgctgcacctgagattcgagctgctgggctgcgagct gaacggctgcgcaacccctgggcctgaagaacaacagcatccccgacaagcagatcac cgctccagcagctacaagacctggggcctgcacctgttcagctggaacccagctacgccc ggctggacaagcagggcaacttaacgcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagt ggctgcaggtggacctgggcagcagcaagaagtgaccggcatcatcaccagggggcca gaaacttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcggc aactggaccgagtaccaggacccccggaccggcagctccaagatctccccggcaactggg acaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaacccccatcctggccagatactgcggatc ctgcccgtggcctggcacaaccggatgccctgagactggaactgctgggatgtgggggag gcggtaccgacaagaccacacctgccccccctgccagccccagagctgctggcgggac cctccgtgttctgttccccccaagccaaggacacctgatgatcagcaggacccccgag gtgacctgcgtggtggtggacgtgagccacgaggaccagaggtgaagttaactggtacgt ggacggcgtggaggtgcacaacccaagaccaagcccagagaggagcagctacaacagca cctacaggggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggactggctgaacggcaaggaatac aagtgaaggtctccaacaaggccctgccagccccatcgaaaagaccatcagcaaggcca agggccagccacgggagccccaggtgtacacctgccccctgccgggaggagatgacc aagaaccaggtgtccctgtggtgtctggtgaagggttctacccagcgacatgccgtgga gtgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccagtgctggaca gcgacggcagcttctcctgtacagcaagctgacctggacaagtccaggtggcagcaggg caacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagagc ctgagcctgtccccggcaag
16	FP070	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN

	EGF-Fc-C1-C2	HCETKGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGSG GGSGSCVEPLGMENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPE LARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVV TQGASRLASHEYLKAFKVAYS LNGHEFDFIHDVNKKHKEF VGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFEL LGCELNGCANPLGLKNN SIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWN PSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGI ITQGARNFGSVQFVAS YKVAYS NDSANWTEYQDPRTGSSK IFPGNWDNHS HKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLE LLGCGSHHHHHH
17	FP070 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgcacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgacaagaccacacctgccccctgccagccccagagct gctggggcgaccctcctgttctgttccccccaagccaaggacacctgatgatcgca ggacccccgaggtgacctgcgtggtggtggacgtgagccacgaggaccagaggtgaagt tcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggagc agtacaacagcacctacagggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaggaatacaagtcaaggtctccaacaaggccctgccagccccatcgaaaagacca tcagcaaggccaagggccagccacgggagccccaggtgtacacctgccccctcccggg aggagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtctggtgaagggtttaccccagcgac atcgccgtggagtgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccca gtgctggacagcgacggcagcttcttctgtacagcaagctgaccgtggacaagtccaggtg gcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacc cagaagagcctgagcctgtccccggcaaggagggaagcggaggatctggcggtccgga ggctcttgtgtgaaccctcggcatggaaaacggcaatatcgccaatagccagattgccgc cagcagcgtcagagtacatttctgggactgcagcactgggtgcccagctggctagactga atagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataacccttgattcaa gtgaacctgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgcctctagactggcc agccacgagtatctgaaggccttaagggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttc atccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacgccgtgc

		acgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtaccctacaagctgtc acaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaactctct gggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagaca tggggcctgcacctgttcagctggaacccttcttacgccagactggacaagcaggggcaacttc aatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggcagca gcaaagaagtgacaggcatcatcaccaggggcgccagaaatttcggcagcgtgcagtttg gccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatcaggacccta gaaccggcagctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaatct gttcgaaacccctatcctggccagatatgtgcgcattctgcccgtggcctggcacaacagaatt gccctgagactggaactgctcggctgtggctctcaccaccaccatcacat
18	FP071 EGF- Fc(выступ)- C1-C2	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGS GGSGGSCVEPLGMENGNIAANSQIAASSVRVTFLGLQHWVP ELARLNRAAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLRLRMWVTGV VTQGASRLASHEYLKAFKVAYSLSNGHEFDIHDVNKKHKE FVGNWNKNVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFE LLGCELNGCANPLGLKNNIPDKQITASSSYKTWGLHLFSW NPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVT GIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSND SANWTEYQDPRTGS SKIFPGNWDNHSKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRILR LELLGCGSHHHHHH
19	FP071 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgcacacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgacaagaccacacctgccccctgccagccccagagct gctggcgccgaccctccgtgttcctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcgca ggacccccgaggtgacctgcgtggtggacgtgagccacgaggaccagaggtgaagt tcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggagc agtacaacagcacctacagggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaac ggcaaggaatacaagtgaaggttccaacaaggccctgccagccccatcgaaaagacca tcagcaaggccaaggccagccacgggagccccaggtgtacacctgccccctgccggg

		aggagatgaccaagaaccagggtgtccctgtggtgtctggtgaagggcttctaccccagcgac atcgccgtggagtgaggagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccca gtgctggacagcgacggcagcttcttctgtacagcaagctgaccgtggacaagtccagggtg gcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcagaggccctgcacaaccactacacc cagaagagcctgagcctgtccccggcaagggaggaagcggaggatctggcgggtccgga ggctcttgtgtggaaccctcgcatggaaaacggcaatatcgccaatagccagattgccgc cagcagcgtcagagtgcatttctgggactgcagcactgggtgcccagctggctagactga atagagccggcatgtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataacccttgattcaa gtgaacctgctcggcgatgtgggtcacagggtgtgttacacagggcgcctctagactggcc agccacgaglatctgaaggccttaagggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttc atccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacgccgtgc acgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcggctgtacctacaagctgtc acaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaactctct gggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagaca tggggcctgcacctgttcagctggaacccttcttacgccagactggacaagcagggcaacttc aatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggcagca gcaaagaagtgcagggcatcatcaccagggcgccagaaatttcggcagcgtgcagttgtg gccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtagcaggacccta gaaccggcagctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaatct gttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgcattctgcccgtggcctggcacaacagaatt gccctgagactggaactgctcggctgtggctctcaccaccaccatcaccat
20	FP072 EGF- Fc(впадина)- C1-C2	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGSG GSGGSCVEPLGMENGNANSQIAASSVRVTFGLQHWVPE LARLNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVV TQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFDIHDVNKKHKEF VGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFEL LGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWN PSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGI ITQGARNFGSVQFVAS YKVA YSNDSANWTEYQDPRTGSSK

		IFPGNWDNHSKKNLFTPIRLPVAVHNRIALRLE LLGCGSHHHHHH
21	FP072 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgccacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgacaagaccacacctgccccctgccagccccagagct gctgggaggaccctccgtgttcctgttcccccaagcccaaggacaccctgatgatcagca ggacccccgaggtgacctgcgtggtggtggacgtgagccacgaggaccagaggtgaagt tcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggagc agtacaacagcacctacaggggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaa ggcaaggaatacaagtgaagggtctccaacaaggccctgccagccccatcgaaaagacca tcagcaaggccaaggggccagccacgggagccccaggtgtgcaccctgccccctccggg aggagatgaccaagaaccaggtgtccctgtcctgtcggtgaagggttctacccagcgac atcgccgtggagtgggagagcaacggccagcccagaaactacaagaccacccccca gtgctggacagcgacggcagcttctcctggtcagcaagctgaccgtggacaagtccaggtg gcagcagggaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacc cagaagagcctgagcctgtccccggcaaggaggaagcggaggtatggcggttccgga ggctcttgtgtgaaccctcgcatggaaaacggcaatatcgccaatagccagattgccgc cagcagcgtcagagtacatttctgggactgcagcactgggtgcccagctggctagactga atagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataacccttgattcaa gtgaacctgctcgggctatgtgggtcacagggtgtgttacacaggcgcccttagactggcc agccacgagtatctgaaggccttaagggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttc atccacgacgtgaacaagaagcacaagaagtgttcggcaactggaacaagaacgccgtgc acgtgaacctgttcgagacacctgtggaagccagctacgtgcggctgtacctacaagctgtc acaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaactctt gggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagaca tggggcctgcacctgttcagctggaacccttctacgccagactggacaagcagggaacttc aatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggcagca gcaaagaagtgcagggcatcatcaccaggcgccagaaatttcggcagcgtgcagttgtg gccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatcaggacccta gaaccggcagctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaatt gttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgattctgcccgtggcctggcacaacagaatt gccctgagactggaactgctcggtgtggctctcaccaccaccatcaccat
22	FP080 EGF-C1-C2- Fc	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKCV EPLGMENGNIANSQIAASSVRVTFGLQLHWVPE LARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVV

		TQGASRLASHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDIFIHVDVNKKHKEF VGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFEL LGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWN PSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGI ITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSK IFPGNWDNHSKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLE LLGCGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
23	FP080 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaacccctgccacaacggcggcctgtgcgaagagatcagccag gaagtgcggggcgacgtgtccccagctacacctgtacctgcctgaagggtacgccggca accactgcgagactaagtgcgtggaacccctgggcatggaaaacggcaatatcgccaacag ccagatcgccgccagctccgtgcgcgtgacctttctgggactgcagcactgggtgcccagagc tgccagactgaacagagccggcatggtgaacgcctggacccccagcagcaacgacgaca acccttgatccaggtgaacctgctgcggcggtgtgggtgacaggcgtggtgacacaggg cgccagcagactggccagccacgagtacctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaac ggccacgagttcgacttcacccacgacgtgaacaagaaacacaaagaatttggtggcaactg gaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacaccgtggaagcccagctacgtgcgg ctgtacccaccagctgccacaccgcctgcacctgagattcgagctgctgggctgcgagct gaacggctgcgccaacccctgggcctgaagaacaacagcatccccgacaagcagatcac cgctccagcagctacaagacctggggcctgcacctgttcagctggaacccagctacgccc ggctggacaagcaggggaacttaacgcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagt ggctgcaggtggacctgggcagcagcaagaagtgaccggcatcatcaccagggggcca gaaacttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgcc aactggaccgagtaccaggacccccggaccggcagctccaagatcttccccggcaactggg acaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaacccccatcctggccagatactgcgggac ctgcccgtggcctggcacaaccggatcgccctgagactggaactgctgggatgtgggggag gcggtaccgacaagaccacacctgccccccctgccagccccagagctgctggcgggac cctccgtgttctgttccccccaagcccaaggacacctgatgatcagcaggacccccgag gtgacctgcgtgggtggacgtgagccacgaggaccagaggtgaagttaactggtacgt ggacggcgtggaggtgcacaacccaagaccaagcccagagaggagcagtaaacagca cctacaggggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggactggctgaacggcaaggaatac

		aagtgaagggtctccaacaaggccctgccagcccccacgaaaagaccatcagcaaggcca agggccagccacgggagccccaggtgtacacctgccccctccgggaggagatgacca agaaccaggtgtccctgacctgtctggtgaagggttctacccagcgacatgccgtggagt gggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccagtgctggacagc gacggcagcttctcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtccaggtggcagcagggca acgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagagcct gagcctgtcccccggaag
24	FP090 Fc-EGF-C1- C2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLEVLFGPGSSLDI CSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYAGNHC ETKCV EPLGMENGNIA NSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELA RLNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQ GASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVG NWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLG CELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPS YARLDKQGNFN AWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIIT QGARNFGSVQFVAS YKVAYSND SANWTEYQDPRTGSSKIF PGNWDNHS HKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELL GC
25	FP090 Нуклеиновая кислота	gacaagaccacacctgtccccctgccctgctcctgagctgctgggaggaccagcgtgtt cctgttccccccaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgc gtggtggtggacgtgtccacgaggaccctgaagtgaagtcaattgtacgtggacggcgt ggaggtgcacaacgccaagaccaagccccgggaggaacagtacaacagcacctaccggg tggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagaatacaagtgaag gtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccag cccagagaacccaggtgtacacactcccaccaagccgggaggaaatgaccaagaaccag gtgtccctgacctgcctggtgaagggttctacccagcgacattgccgtggagtgggagag caacggccagcctgagaacaactacaagaccacccctccagtcctcgattctgatggatcttc ttcctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggaaacgtctttcctgtt ccgtcatgcatgaggctctccacaatcactacaccagaagtccctgagcctgagccccggc aagggatccctcgaggtgctgttccagggaccaggcagcagcctggacatctgcagcaaga

		acccctgccacaacggcgccctgtgcgaagagatcagccaggaagtgcggggcgacgtgt tccccagctacacctgtacctgcctgaagggctacgccggcaaccactgcgagactaagtgc gtggaacccctgggaatggaaaacggcaatacgcacaacagccagatgccgccagctccg tcagagtgaactttctgggactccagcactgggtgcccagctggccagactgaatagagcc ggcatggtaacgcctggacccccagcagcaacgacgacaacccctggattcaagtgaacc tgctgcggcgatgtgggtcaccggcgtcgtgacacagggcgctagcagactggccagcca cgagtacctgaaggcctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatcca cgacgtgaacaagaaacacaaagaatttggggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtg aacctgttcgagacacccgtggaagcccagctacgtgcggctgtaccctaccagctgtcacac cgcctgcaccttaagattcgagctgctgggctgcgagctgaacggctgcgctaactctctggg cctgaagaacaacagcatccccgacaagcagatcaccgctccagcagctacaagacctgg ggactgcacctgttcagctggaaccctagctacccccggctggacaagcaggggcaactcaa tgcttgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctccaggtggacctgggcagcag caaagaagtgaacggcatcatcaccagggggccagaaacttcggcagcgtgcagttcgtg gcctctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtaggagacctta gaaccggcagctccaagattttccccggcaactgggataaccacagccacaagaagaatctg ttcgaaacccccatctggcccgtacgtgcgcattctaccggctgcctggcacaaccggatc gccctgagactggaactgctgggatgc
26	FP100 EGF-C2-C2	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKGCANPLGLKNN SIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNP SYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGII TQGARNFGSVQFVASYKVAYSND SANWTEYQDPRTGSSKI FPGNWDNHSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLEL LGCGCANPLGLKNN SIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSY ARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQ GARNFGSVQFVASYKVAYSND SANWTEYQDPRTGSSKIFP GNWDNHSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELL GC
27	FP100 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaacccctgccacaacggcgccctgtgcgaagagatcagccag gaagtgcggggcgacgtgtccccagctacacctgtacctgcctgaagggctacgccggca accactgcgagacaaagggctgcgccaacccctgggcctgaagaacaacagcatccccg acaagcagatcaccgccagcagcagctacaagacctggggcctgcacctgttcagctggaa cccagctacgcccggctggacaagcagggcaacttaacgcctgggtggccggcagcta cggcaacgaccagtggctgcaggtggacctgggcagcagcaagaagtgaacggcatcat caccagggcgccagaaacttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaggtggcctac

		agcaacgacagcgccaactggaccgagtaccaggacccccggaccggcagctccaagatc tccccggcaactgggacaaccacagccacaagaagaacctgttcgagacacccatcctgg ccagatacgtgcggatcctgcccgtggcctggcacaaccggatcgccctgagactggaact gctgggctgcggctgtgccaatcctctgggactgaaaaacaattccatccctgataagcagatt acagcctccagctcctataagacatgggggctgcatctgtttcttgaaccctcctacgctag actggataagcagggaaatttcaatgcttgggtggccgggtcctatggaaatgatcagtggct gcaggtggacctgggatcctccaaagaagtacagggattattacacagggggctcggaact ttggctctgtgcagtttgggttctacaaagtggcttactccaacgattccgccaaattggacag aatacaggatcccagaaccggctccagcaagatcttctggaaattgggataatcactcca caagaaaaatctgttgaaccctattctggctcgctatgtgcgcattctgcctgtggcttggca taatagaatcgctctgcggctggaactgctgggatgc
28	FP110 EGF-C1-C2- HSA	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKCV EPLGMENGN IANSQIAASSVRV TFLGLQHWVPE LARLNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVV TQGASRLASHEYLKAFKVAYS LNHGHEFDFIHDVNKKHKEF VGNWNKNAVHVNL FETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFEL LGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWN PSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGI ITQGARNFGSVQFVAS YKVAYSND SANWTEYQDPRTGSSK IFPGNWDN HSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNR IALRLE LLGCGSGSGSGSGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVL IAFAQYLQQSPFEDHV KLVNEVTEFAKTCVADESAENC DK SLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQ HKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFT ECCCQAADKAAACLLPKLDE LRDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFP KAFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYI CENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLA ADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVL LLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQ NLIKQNC ELFELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEV SRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHE KTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAET FTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLH

		HHHHH
29	FP110 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaacccctgccacaacggcggcctgtgcaagagatcagccag gaagtgcggggcgacgtgttccccagctacacctgtacctgcctgaagggctacgccggca accactgcgagactaagtgcgtggaacccctggcatggaaaacggcaatatcgccaacag ccagatcgccgccagctccgtgcgcgtgaccttctgggactgcagcactgggtgcccagc tgccagactgaacagagccggcatggtgaacgcctggacccccagcagcaacgacgaca acccttgatccagggtgaacctgctgcggcggtgtgggtgacaggcgtggtgacacaggg cgccagcagactggccagccacgagtacctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaac ggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaaacacaaagaatttgtgggcaactg gaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacaccgtggaagcccagctacgtgcgg ctgtacccaccagctgccacaccgctgcacctgagattcgagctgctgggctgcgagct gaacggctgcgccaacccctgggcctgaagaacaacagcatccccgacaagcagatcac cgctccagcagctacaagacctggggcctgcacctgttcagctggaacccagctacgcc ggctggacaagcagggcaactcaacgcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagt ggctgcaggtggacctgggcagcagcaaagaagtgaccggcatcatcaccagggggcca gaaacttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgc aactggaccgagtaccaggacccccggaccggcagctccaagatctccccggcaactggg acaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaacccccatcctggccagatactgcggatc ctgcccgtggcctggcacaaccggatcgccctgagactggaactgctgggatgtggaggaa gcggaggatctggcggtccggaggctctgaccccacaagagcgaggtggcccaccggt tcaaggacctgggcgaggaaaactcaaggccctggtgctgatgccttcgccagctacctg cagcagagccccctgaagatcacgtaaagttagtaacgaggttacggaattcgaaagac atgcgttgctgacgaatccgctgagaattgtgacaagagttgcacactttatcgagataagt tgtgtactgtactctttgagagagacttacgggtgaaatggctgactgctgtgcaaacagga accagaacgtaacgaatgttcttcagcataaggatgataaccctaacctccaaggcttgta ggccagaagtcgacgtgatgtgaccgccttccatgataatgaagagactttcttaaaaagta cctatacgagattgcaaggcgtcatccatattttacgccccagagctgttggttttcgaaaag atacaaagctgcatttactgagtgttgccaagctgccgacaaggccgcttggtgtaccaaa gttgacgaattgagagacgagggttaaggcatcatctgccaagcagagattaaaatgtgcatt tgcaaaaatttgagagagagcttttaaggcatgggctgttggccgactaagccaaagattccc aaaagccgaatttgctgaagtatccaagctggtgactgattgactaaagtacatacagaatgtt gccatggcgacctttagaatgtgctgatgacagagcagatttggttaagtatatctcgaaaa atcaagattcaatcagctctaagctgaaggaatgttcgagaaaccactgttagaaaaatcgatt gtattgctgaagttgaaaatgatgagatgcctgctgacttgcccttcttcccgtgatttgtga gtcgaaggatgtctgtaagaattatgctgaagctaaagacgtttcctgggtatgttcttatga

		gtacgcaagacgtcaccagattactctgtggttctgctactgagattggctaaaacatacagag acaacgctggagaagtgtgtgtgctgccgtgacctcatgagtgtatgcaaaggttttgatg aattcaaaccattgggtgaagagcctcaaaacttgataaagcagaactgtgagctgttgagca attgggtgagtataagttccaaaatgccctgttggtgagatatacaaaaaaggtacccaagttt caacgcccactttagttgaagtgtccagaaatcttgtaaagtgggtagcaaatgttgcaagca tccagaagccaagcgaatgccctgtgtgaggattatctgtccgtcgtgtgaaccaattgtgc gtattacacgaaaaaaccagtcctctgatagagtcaccaaattgtgactgagtcactagttaa tagaaggccttgttttccgctttggaagttgatgaaacctacgtgcctaaggaaatgaacgtga gacctttacctttcacgctgacatttgtactttgagtgaaaaagagcgtcaaatcaaaaagcaaa ccgctcttgttgaattggtgaaacacaagcctaaggctacgaaggagcagcttaaagccgtca tggacgatttcgccgcatgttggtaaaatgctgtaaagctgatgacaaggaaacatgtttcgt gaagaggggaaagaattggttgcggccagtcaggccgcacttggttgcaccatcatcaccat cac
30	FP220 HSA-EGF- C1-C2	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHV KLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATL RETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLRLVRPEV DVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKR YKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCE KPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYA EAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLAKTYETTLK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELFELGEY KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHP EAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL VNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQI KKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAGGSGGSGGSGGSLDICKNPC HNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGNHCETKCVE PLGMENGNANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLNRA MVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLA SHEYLKAFKVAYS LN GHEFDIHDVNKKHKEFVGNWNKN AVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNG CANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLD KQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARN

		FGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWD NHSKKLNFETPILARYVRILPVAWHNRILRLLELLGCGSH HHHHH
31	FP220 Нуклеиновая кислота	gacgccacaaagagcgaggtggcccacgggtcaaggacctgggagaggaactcaag gccctgggtgctgatcgcttcgccagctacgtgcagcagagcccttcgaagatcacgtaaag ttagtcaacgaggttacggaattcgcaaagacatgcgttgctgacgaatccgctgagaattgtg acaagagtttgacactttattcggagataagttgtgtactgtagctactttgagagagacttacg gtgaaatggctgactgctgtgcaaacaggaaccagaacgaacgaatgttccctcagcata aggatgataaccctaacctccaaggcttgttaggccagaagtcgacgtgatgtgcaccgcctt ccatgataatgaagagacttttctaaaaagctacatacagattgcaaggcgtcatccatattt tacgcccagagctgtgttttcgcaaagagatacaaagctgcatttactgagtgtgccaaagc tgccgacaaggccgcttgttgcaccaaagttggacgaattgagagacgagggttaaggcat catctgccaaagcagagattaaaatgtgcatcttgcacaaattggagagagagctttaaggca tgggctgttgcgcgactaagccaaagattcccaaaagccgaatttgcgaagtatccaagctg gtgactgatttgactaaagtacatacagaatgttgccatggcgacctttagaatgtgctgatgac agagcagatttggctaagtatatctgcgaaatcaagattcaatcagctctaagctgaaggaaat gttgcgagaaaccactgttagaaaaatcgcatgtattgctgaagttgaaaatgatgagatgcct gctgacttgccttctcttgcgcgtgattttgtgagtcgaaggatgtctgtaagaattatgctgaag ctaaagacgtttcttgggtatgttcttatatgagtacgcaagacgtcaccagattactctgtgg ttctgctactgagattggctaaaacatacagagacaacgctggagaagtgtgtgtgccgctg accctcatgagtgtatgcaaagggttttgatgaattcaaaccattggttgaagagcctcaaaact tgataaagcagaactgtgagctgtttgagcaattgggtgagtataagttccaaaatgcctgttg gtgagatatacaaaaaaggtaccccaagttcaacgcccactttagtgaagtgtccagaaatct tggtaaagtgggtagcaaatgttgaagcatccagaagccaagcgaatgccctgtgctgagg attatctgtccgtcgtgttgaaccaattgtgcgtattacacgaaaaacccagctctctgatagag tcaccaaatgttgactgagtcactagttaatagaaggccttgttttccgctttggaagttgatga aacctacgtgcctaaggaatttaacgctgagacctttacctttacgctgacatttgtactttgagt gaaaaagagcgtcaaatcaaaaagcaaacgctcttgtgaattggtgaaacacaagcctaag gctacgaaggagcagcttaaagccgtcatggacgatttcgccgcatttgtgaaaaatgctgta aagctgatgacaaggaaacatgtttcgctgaagagggaagaaattgggtgcccagctcag gccggagggaagcggaggatctggcgggtccggaggctctctagacatctgcagcaagaacc cctgccacaacggcggcctgtgcgaagagatcagccaggaaagtgcggggcgacgtgttcc ccagctacacctgtacctgcctgaagggtctacgccggcaaccactgcgagactaaagtgcgtg gaacccttgggcatggaaaacggcaatatcgccaacagccagatcgccgccagctccgtgc gcgtgacctttctgggactgcagcactgggtgcccagctggccagactgaacagagccgg

		catggtgaacgcctggacccccagcagcaacgacgacaacccttggatccaggtgaacctg ctgcggcggatgtgggtgacaggcgtggtgacacagggcgccagcagactggccagccac gagtacctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccac gacgtgaacaagaaacacaagaatttgtgggaactggaacaagaacgccgtgcacgtga acctgttcgagacacccgtggaagcccagctacgtgcggctgtacccaccagctgccacacc gcctgcaccctgagattcgagctgctgggctgcgagctgaacggctgcgccaacccctgg gcctgaagaacaacagcatccccgacaagcagatcacccgctccagcagctacaagacctg gggcctgcacctgttcagctggaaccccagctacgcccggctggacaagcaggggcaacttc aacgcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctgcaggtggacctgggcagc agcaaagaagtgaccggcatcatcaccagggggccagaaacttcggcagcgtgcagttcg tgccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtaccaggaccc ccggaccggcagctccaagatcttccccggcaactgggacaaccacagccacaagaagaat ctgttcgaaacccccatcctggccagatactgcggatcctgccctggcctggcacaaccg gatcgcctgagactggaactgctgggatgtggctctcaccaccaccatcacat
32	FP250 EGF-HSA	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKLNVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASS AKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSHHHHHH
33	FP250 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgcacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgatgtcacaagagcgaggtggccacagattcaaggatctg ggcgaagagaactcaaggccctgggtgtgatcgccttcgctcagtatctccagcagagccct ttcgaggaccacgtgaagctgtgaacgaagtgaccgagttcccaagacctgtgtggccga

		tgagagcggcgagaactgtgataagagcctgcacaccctgttcggcgacaagctgtgtacag tggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagcccg agagaaacgagtgcttctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcg acccgaagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagta cctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgccctgagctgctgttcttcgccaag cggataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgctgct aagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaagtgc gccagcctgcagaagttcggcgagagagcttttaaggcctggggcgttgccagactgagcca gagatttcctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgca caccgagtgctgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagt acatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgctgcgagaagccct gctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgccta gcctggctgccgatttcgtggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaagga tgtgttctgggcatgtttctgtatgagtacccccgacacccccgactattctgtggttctgct gctgcggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcct cacgagtgttatgccaaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctg atcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctgct cgtgcggtacaccaagaaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccgga atctgggcaaagtgggcagcaagtgttgaagcaccctgaggccaagagaatgccttgccg cgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacctgtgtc cgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgctttagcggcc tggaagtggacgagacatactgcccagaagagttcaacgccgagacattcacctccacgcc gacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcag ctggttaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcg ccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgttcgccgaagaggg caagaaactggtggctgcctctcaggctgctctcggacttggtctcaccaccaccatccat
34	FP260 EGF-HSA- C1	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASS AKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV

		CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGSG GSCVEPLGMENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELAR LNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQG ASRLASHEYLKAFKVAYS LNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGN WNKNVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGC GSHHHHHH
35	FP260 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgcacaacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgatgtcacaagagcgaggtggccacagattcaaggatctg ggcaagagaaactcaaggccctggtgctgacgccttcgctcagtatctccagcagagccct ttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtaccgagttcgccaagacctgtgtggccga tgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacag tggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagccccg agagaaacgagtgtctcctgcagcacaaggacgacaacccccacctgcctagactcgtgcg acccgaaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaacctcctgaagaagta cctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgccctgagctgctgttcttcgccaag cggataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgctgcct aagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaagtgc gccagcctgcagaagttcggcgagagagcttttaaggcctggggcgttgccagactgagcca gagatttcctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgca caccgagtgtgtcacggcgatctgctggaatgtccgacgatagagccgacctggccaagt acatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccct gctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgccta gcctggctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaagga tgtgtttctgggcatgtttctgtatgagtaccccgacacccccgactattctgtgttctgct gctgcggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgtgccgatcct cagagtggtatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctg atcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtlacaagttccagaatgcctgct cgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccga

		atctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgccg cgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacctgtgtc cgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcttagcgccc tggaagtggacgagacatactgcccagaagagttcaacgccgagacattcacctccacgcc gacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgag ctggttaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcg ccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagaggg caagaaactgggtgctgcctctcaggctgctctcggacttgagggaagcggaggatctggcg gttccggaggctcttgtgtggaacctctggcatggaaaacggcaatatgccaatagccag attgccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactgcagcactgggtgcccgagctggc tagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataacctt ggattcaagtgaacctgtcgggcgatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgccctta gactggccagccacgagtatctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacga gttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcggaactggaacaaga acgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtacgtgcggctgtacct acaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcggtctcaccaccac catcaccat
36	FP270 EGF-HSA- C2	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYCTCLKGYAGN HCETKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASS AKQRLKCASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGSGG GSCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYAR LDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGA

		RNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGN WDNHSKKLNFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGCG SHHHHHH
37	FP270 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgcacaacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttcccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgacgcccacaagagcgaggtggcccaccggttcaaggacct gggcgaggaaaacttcaaggccctgggtgctgacgccttcgcccagttacgtgcagcagagc cccttcgaagatcacgtaaagttagtcacgaggttacggaattcgaaagacatgcgttgctg acgaatccgctgagaatttgacaagagtttgacacittattcgagataagttgtgtactgta gctactttgagagagacttacggtgaaatggctgactgctgtgcaaacaggaaccagaacgt aacgaatgttccctcagcataaggatgataaccctaaccctccaaggcttgtaggccagaagt cgacgtgatgtgcaccgcttccatgataatgaagagacttttctaaaaagtacctatacaga ttgcaaggcgatccatatttttacgcccagagctgtgttttcgcaaagagatacaaagctg catttactgagtgttgccaagctgccgacaaggccgctgtttgctaccaaagttggacgaattg agagacgagggttaaggcatcatctgccaagcagagattaaaaatgtcatctttgcaaaaatttg gagagagagcttttaaggcatgggctgttgccgactaagccaagattcccaaaagccgaa tttgctgaagtatccaagctggtgactgattgactaaagtacatacagaatgttgccatggcga ccttttagaatgtgctgatgacagagcagatttggttaagtatactgcgaaaatcaagattcaat cagctctaagctgaaggaatgttgcgagaaaccactgttagaaaaatcgattgtattgctgaa gttgaaaatgatgagatgcctgctgacttgccttctctgccgctgattttgttgagtcgaaggat gtctgtaagaattatgctgaagctaaagacgttttctgggtatgttcttatatgagtacgcaaga cgtaaccagattactctgtgggtctgctactgagattggctaaaacatacagagacaacgctgg agaagtgctgtgctgccgctgacctcatgagtgtatgcaaagggttttgatgaattcaaacca ttgggtgaagagcctcaaaacttgataaagcagaactgtgagctgtttgagcaattgggtgagt ataagttccaaaatgccctgttggtgagatatacaaaaaggtagcccaagtttaacgcccac tttagttgaagtgtccagaaatcttgtaaaagtggttagcaaatgttgcaagcatccagaagcc aagcgaatgccctgtgctgaggattatctgccgtcgtgtgaaccaattgtgcgtattacacga aaaaaccccagttctgatagagtcaccaaagtgtgactgagtcactagttaatagaaggcctt gttttccgctttggaagttgatgaaacctacgtgcctaagggaatttaacgctgagacctttacctt tcacgctgacattgtactttgagtgaaaaagagcgtaaatcaaaaagcaaacgctctgttg aattggtgaaacacaagcctaaggctacgaaggagcagcttaaaagccgtcatggacgatttc gccgcatgttgtaaaaatgctgtaaagctgatgacaaggaaacatgttgcgtgaagaggga aagaaattggttgcggccagtcaggccgacttggttgggaggaagcggaggatctggcg gttccggaggctcttgcgccaacccccctgggcctgaagaacaacagcatccccgacaagca gatcaccgctccagcagctacaagacctggggcctgcacctgttcagctggaaccccagct

		acgcccggctggacaagcagggcaacttcaacgcctgggtggccggcagctacggcaacg accagtggctgcaggtggacctgggcagcagcaaagaagtgaccggcatcatcaccagg gggccagaaacttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgac agcgccaactggaccgagtaccaggacccccggaccggcagctccaagatttccccggc aactgggacaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaacccccatcctggccagatacgt gcggatcctgcccgtggcctggcacaaccggatcgcctgagactggaactgctgggatgt ggctctcaccaccaccatcacat
38	FP280 EGF(RGE)- HSA-C1-C2	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGEVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNP NLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASS AKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSV VLLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGSGG GSCVEPLGMENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELAR LNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQG ASRLASHEYLKAFKVAYS LNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGN WNKNAVHVNL FETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGC ELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSY ARLDKQGNFN AWWAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQ GARNFGSVQFVAS YKVAYSND SANWTEYQDPRTGSSKIFP GNWDNHSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELL GCGSHHHHHH
39	FP280 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgcacacggcggcctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgaggttttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgatgctcacaagagcgaggtggccacagattcaaggatctg

	ggcgaagagaacttcaaggccctggtgctgatcgccctcgctcagtatctccagcagagccct ttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccga tgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacag tggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagccccg agagaaacgagtgtctcctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcg acctgaagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagta cctgtacgagatcgccagacggcacccctacttttatgcccctgagctgctgttcttcgccaag cggataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgctcct aagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaagtgc gccagcctgcagaagttcggcgagagagcttttaaggcctgggcccgttgccagactgagcca gagatttctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgca caccgagtgtgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagt acatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccct gctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgccta gcctggctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaagga tgttttctgggcatgtttctgtatgagtacccccgagacaccccgactattctgtggttctgt gctgcggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcct cacgagtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaaacctg atcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggagagtagaagttccagaatgcctgct cgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccga atctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgccg cgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgctgctgcacgagaaaacccctgtgtc cgacagagtgaaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgctttagcggcc tggaagtggacgagacatactgcccagaaggttcaacgccgagacattcacctccacgcc gacatctgtacctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgag ctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcg ccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgttcgccgaagaggg caagaaactggtggctgcctctcaggctgctctcggacttgaggaagcggaggatctggcg gttcgggaggctctgtgtggaacccctcggcatggaaaacggcaatatgccaatagccag attgccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactgcagcactgggtgcccagctggc tagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataacctt ggattcaagtgaacctgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgccctta gactggccagccacgagtatctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacga gttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagtttgcggcaactggaacaaga acgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcggctgtacctt
--	--

		acaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgagctgaacggctgt gctaatectctgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccag ctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaaccttcttacgccagactggacaagca gggcaacttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacc tgggcagcagcaaagaagtacagggcatcatcaccaggggccagaaatttcggcagcgt gcagtttggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatc aggaccctagaaccggcagctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaa gaagaatctgttcgaaacccctatcctggccagatatgtgcgcattctgcccgtggcctggcac aacagaattgccctgagactggaactgctcggtgtggctctcaccaccaccatcacat
40	FP320 EGF-HSA D3-C1-C2- His	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKGS LVEEPQNLIKQNC ELFELGEYKFQNAL LVRYTK KVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDCL SVFLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNGRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKH KPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF AE EGKK LVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCVEPLGMENGN IANSQI AASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDN PWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAYS L NGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKN AVHVNLFETPVEAQ YVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNSIPDK QITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFN AWWAGSY GNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAY SNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFETPILA RYVRILPVAWHNR IALRLELLGCGSHHHHHH
41	FP320 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgcacacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccctggtggaagaacccagaacctgatcaagcagaactgcgag ctgttcgagcagctgggcgagtacaagtccagaatgccctgctcgtgcggtacaccaagaa agtgctcaggtgtccacacctacactggtcgaggtgtccagaaacctgggcaaagtgggca gcaagtgtgcaagcacctgaggccaaaagaatgccttgcgccgaggattgcctgagcgt gttcctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacctgtgtccgacagagtaccaagtg ctgtaccgagagcctggtcaacggcagacctgtttagcgccctggaagtggatgagacata cgtgccccaaagagttcaacgccgagacattcacctccacgccgacatctgtacctgagcga gaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgagctggtaagcacaagcctaa ggccaccaaaagacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtgaaaagtgtt

		gcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaagagggcaagaaactggtggctgcct ctcaggtgctctcggacttggaggaagcggaggatctggcgggtccggaggctcttgtgtg gaacccctcggcatggaaaacggcaatatcgccaatagccagatcgccgccagcagcgtca gagtgcatttctgggactgcagcactgggtgccagagctggctagactgaatagagccggc atggtcaacgccttgacacccagcagcaacgacgacaacccctggattcaagtgaacctgct gcggcgatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgctctagactggccagccacgagt atctgaaggcctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcacccagcag tgaacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacct gttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcggctgtaccctacaagctgtcacaccgct gcacactgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaactctctgggcctga agaacaacagcatccccgataagcagatcacccgctccagcagctataagacatggggcct gcacctgtcagctggaaccctagctacgccagactggacaagcagggaactttaatgcctg ggtggccggcagctacggcaatgatcaatggctgcaagtggacctgggcagcagcaaaga agtgaccggcatcattaccaggggcgcaagaaatttcggcagcgtgcagttcgtggccagct acaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatcaggaccctagaaccgg cagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaa cccctatctggccagatatgtgcgcattctgcccgtggcctggcacaacagaattgcctga gactggaactgctcggtgtggctctcaccaccaccatcaccat
42	FP330 EGF-HSA- C1-C2	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASS AKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSV VLLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGSGG GSCVEPLGMENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELAR

		LNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQG ASRLASHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDHIHDVNKKHKEFVGN WNKNVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGC ELNGCANPLGLKNN SIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSY ARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQ GARNFGSVQFVASYKVAYSND SANWTEYQDPRTGSSKIFP GNWDNHSKKNL FETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELL GC
43	FP330 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgcacacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgatgtcacaagagcgaggtggccacagattcaaggatctg ggcaagagaactcaaggccctggtgtgtatcgctcagtatctccagcagagccct ttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtaccgagttcgccaagacctgtgtggccga tgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacag tggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgtgtgccaagcaagagccccg agagaaacgagtgtctcctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcg accgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaacctcctgaagaagta cctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgcccctgagctgtgttcttcgccaag cggataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgtcct aagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaagtgc gccagcctgcagaagttcggcgagagagcttttaaggcctgggccgttgccagactgagcca gagatttcctaaggccgagtttccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgca caccgagtgtgtcacggcgatctgtggaatgtccgacgatagagccgacctggccaagt acatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccct gctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgccta gcctggctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaagga tgttttctgggcatgtttctgtatgagtacggccgagacaccccgactattctgtggttctgt gctgcggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcct cagagtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaaacctg atcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctgt cgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccga atctgggcaaagtgggcagcaagtgtgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgccg cgaggattacctgagcgtggtgtgaatcagctgtcgtgtgcacgagaaaacccctgtgtc cgacagagtgaaccaagtgtgtaccgagagccctgtgaacagaaggccttgctttagcggcc tggaaaggacgagacatactgcccgaagagttcaacgccgagacattcacctccacgcc

		gacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgag ctggtaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcg ccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaagaggg caagaaactggaggctgctctcaggctgctctcggacttgagggaagcggaggatctggcg gttccggaggctcttgtgtggaacccctcggcatggaaaacggcaatatcgccaatagccag attgccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactgcagcactgggtgcccagctggc tagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataaccctt ggattcaagtgaacctgtgcggcgatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgccctcta gactggccagccacgagtatctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacga gttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaaga acgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcggctgtaccct acaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgt gctaactcttgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccag ctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaacccttcttacgccagactggacaagca gggcaacttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacc tgggcagcagcaaagaagtgcagggcatcatcaccagggcgccagaaatttcggcagcgt gcagtttggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatc aggaccctagaaccggcagctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaa gaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgcattctgccctggcctggcac aacagaattgccctgagactggaactgctcggctgt
44	FP278 EGF-HSA- C1-C2 His- metka	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASS AKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSV VLLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELF EQLGEYKFQNAL LVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE

		KCKKADDDKETCFAEEGKKLV AASQAALGLGGSGGSGSG GSCVEPLGMENGNIANSQIAASSVRVTFLLGLQHWVPELAR LNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVVTQG ASRLASHEYLKAFKVAYS LINGHEFDFIHDVNKKHKEFVGN WNKNVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGC ELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSY ARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQ GARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFP GNWDNHSKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELL GCGSHHHHHH
45	FP278 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgccacaacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttcccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgatgtcacaagagcgaggtggccacagattcaaggatctg ggcgaagagaactcaaggccctgggtgtgatcgccttcgctcagtatctccagcagagccct ttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccga tgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacag tggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgtgtgccaagcaagagcccg agagaaacgagtgcttctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcg acccgaagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagta cctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgccctgagctgtgttcttcgccaag cgggtataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgtgcct aagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaagtgc gccagcctgcagaagttcggcgagagagcttttaaggcctgggcccgttgccagactgagcca gagatttctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgca caccgagtgctgtcacggcgatctgtggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagt acatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagccctt gctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgccta gcctggctgccgatttcgtggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaagga tgtgtttctgggcatgtttctgtatgagtacggccgacaccccgactattctgtggttctgt gctgcggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcggcgctgccgatcct cacgagtggtatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctg atcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctgt cgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtccgga atctgggcaaagtgggcagcaagtgtgcaagcacccctgaggccaagagaatgccttgcgc cgaggattacctgagcgtggtgtgaatcagctgtcgtgtgcacgagaaaacctgtgtc

		cgacagagtaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcttagcgccc tgggaagtggacgagacatactgccc aaagagttaacgccgagacattcacctccacgcc gacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgag ctggttaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcg ccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaagaggg caagaaactggggctgctctcaggctgctctcggacttgaggaagcggaggatctggcg gttccggaggctcttgtgtggaacccctcggcatggaaaacggcaatatcgccaatagccag attgccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactgcagcactgggtgcccgagctggc tagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataaccctt ggattcaagtgaacctgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgttgttacacagggcgcctcta gactggccagccagagtatctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacga gttcgactcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaaga acgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtacct acaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgt gctaactctctgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccag ctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaaccttcttacgccagactggacaagca gggcaacttaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacc tgggcagcagcaaagaagtgcagggcatcatcaccaggggccagaaatttcggcagcgt gcagtttggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatc aggaccctagaaccggcagctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaa gaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgcattctgccgtggcctggcac aacagaattgccctgagactggaactgtcggctgtggctctcaccaccaccatcaccat
46	FP068	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSP FEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKKDDNP NLPRL VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVL LRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFQ GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT

		ESLVNR RPCFS ALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLV AASQAALC VEPLGMENGNIANS QIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSND DNPW IQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAY SLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVE AQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNSIP DKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAG SYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKV AYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFETP ILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
47	FP068 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgtagcaagaaccctgccacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaggatgccacaagagcgagggtggccacagattcaaggatctgggcga agagaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgctcagtatctccagcagagcccttcgag gaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgaga gcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacagtggcc aactgagagaaacctacggcgagatggccgactgtgtgccaagcaagagcccgagaga aacgagtgttctccagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcgacccg aagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagtacctgt acgagatcgccagacggcacccctactttatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcggt taaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgtgcctaagct ggacgagctgagagatgagggcaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgccag cctccagaagttcgggcagagagcttttaaggcctgggcccgttgccagactgagccagagat ttctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccg agtgcgtgcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagaccgacctggccaagtacatct gcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgg aaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctg gctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgtt tctgggcatgtttctgtatgagtacgcccgcagacaccccgactattctgtgttctgctgtgc ggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacga gtgttatgccaagggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctgatcaa gcagaactgcgagctgttcgagcagctgggagtagacaagttccagaatgccctgctcgtgc ggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactgggtgaggtgtcccgaatctgg gcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacctgaggccaagagaatgccttcgcccgagg

		attacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaaccctgtgtccgaca gagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgccttagcgccctggaa gtggacgagacatacgtgcccaaagagttaacgccgagacattcacctccacgccgacat ctgcaccctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgagctggtt aagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcc ttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagagggcaaga aactgggtggctgcttctcaggccgctctgtgtgtggaacccctcggcatggaaaacggcaata tcgccaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactgcaacactgg gtgcccagctggctagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagca acgacgataatccctggattcaagtgaacctgctgcggcgatgtgggtcacaggtgtgttac acagggcgcaagcagactggccagccacgagtatctgaaggccttaaggtggcctacagc ctgaacggccacgagttcgacttcaccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcgg caactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtac gtgcggctgtacctacaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgc gagctgaacggctgtgtaatcctctgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagat caccgccagctccagctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaacccctcttacgc cagactggacaagcagggcaacttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagt ggctgcaagtggacctgggcagcagcaagaagtacaggcatcatcaccaagggggcca gaaatttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgcc aactggaccgagtatcaggacctagaaccggcagctccaagatcttccccggcaattggga caaccacagccacaagaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgcattct gcccgtggcctggcacaacagaattgccctgagactggaactgctcggtgc
48	FP776	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSP FEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKDDNPPLRL VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT

		ESLVNR RPCFS ALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNIANSQIAASSV RVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQV NLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEF DFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNL FETPVEAQYVRLY PTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SIPDKQITASS SYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQW LQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVAS YKVAYSNDSA NWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDN HSHKKNLFETPILARYVRI LPVAWHNRIALRLELLGC
49	FP776 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgtagcaagaacccttgc cacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgttttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaggatgccacaagagcgagggtggccacagattcaaggatctgggcga agagaacttcaaggccctggtgctgatcgcttcgctcagtatctccagcagagcccttcgag gaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgaga gcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacagtggcc aactgagagaaacctacggcgagatggccgactgtgtgccaagcaagagcccgagaga aacgagtgttctccagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcgacccg aagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagtacctgt acgagatcgccagacggcaccctactttatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcggt taaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgtgcctaagct ggacgagctgagagatgagggcaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgccag cctccagaagttcgccgagagagcttttaaggcctgggcccgttgccagactgagccagagat ttcctaaggccgagtttgcgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccg agtgcgtgcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagaccgacctggccaagtacatct gcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgg aaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctg gctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgtt tctgggcatgtttctgtatgagtacgcccgcagacaccccgactattctgtgttctgctgctgc ggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacga gtgttatgccaaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctgatcaa gcagaactgcgagctgttcgagcagctgggagagtagaagttccagaatgccctgctcgtgc ggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactgggtgaggtgtcccgaatctgg gcaaagtgggcagcaagtggtgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgcgccgagg

		attacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacccctgtgtccgaca gagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgccttagcgccctggaa gtggacgagacatacgtgcccaaagagttaacgccgagacattcacctccacgccgacat ctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgagctggtt aagcacaagcccaaggccaccaaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcc ttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagagggcaaga aactggtggcctgtgtggaacccctcggcatggaaaacggcaatatgccaatagccagatt gccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactgcaacactgggtgcccgagctggctag actgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataatccctgg attcaagtgaacctgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgttgttacacagggcgcaagcaga ctggccagccacgagtatctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacgagtt cgacttcacccacgacgtgaacaagaagcacaagagtttgcggcaactggaacaagaacg ccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcgggtgtacctaca agctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgtgggatgcgagctgaacggctgtgct aatcctctgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccagcta taagacatggggcctgcacctgttcagctggaacccttcttacgccagactggacaagcagg gcaacttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctg ggcagcagcaaagaagtgacaggcatcatcaccaagggggccagaaatttcggcagcgtg cagttcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatca ggaccctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagccacaag aagaatctgttcgaaacccctatcctggccagatatgtgcgcattctgcccgtggcctggcaca acagaattgccctgagactggaactgctcggtgc
50	FP284	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQH KDDNP NLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAA CLLPKLDEL RDEGKASS AKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSV VLLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT

		KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGVGGSGGSGGS GGSC VEPLGMENGNIA NSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELA RLNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQ GASRLASHEYLKAFKVAYSLNGHEFDIFIHDVNKKHKEFVG NWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLG CELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPS YARLDKQGNFNWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIIT QGARNFGSVQFVASYKVAYSND SANWTEYQDPRTGSSKIF PGNWDNHSKKNL FETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELL GC
51	FP284 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgcacaacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgatgtcacaagagcgaggtggccacagattcaaggatctg ggcaagagaaactcaaggccctggtgctgacgccttcgctcagtatctccagcagagccct ttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtaccgagttcgccaagacctgtgtggccga tgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacag tggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagccccg agagaaacgagtgtctctgcagcacaaggacgacaacccccacctgcctagactcgtgcg acccgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagta cctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgccctgagctgctgttcttcgccaag cgggtataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgctcct aagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaagtgc gccagcctgcagaagttcggcgagagagcttttaaggcctggggcgttgccagactgagcca gagatttcctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgca caccgagtgtgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagt acatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccct gctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgccta gcctggctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaagga tgtgtttctgggcatgtttctgtatgagtacggcgagacaccccgactattctgtgttctgct gctgcggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgtgccgatcct cagcagtggtatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctg atcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtlacaagttccagaatgcctgct cgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccga

		atctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacacctgaggccaagagaatgccttgccg cgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacctgtgtc cgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcttagcgccc tggaagtggacgagacatactgcccagaagagttcaacgccgagacattcaccttccacgcc gacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgag ctggttaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcg ccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagaggg caagaaactgggtgctgcctctcaggctgctctcggagtgggaggaagcggaggatctggc ggttccggaggctcttgtgtggaacccctcggcatggaaaacggcaatatgccaatagcca gattgccgccagcagcgtcagagtgcatttctgggactgcagcactgggtgcccgagctgg ctagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataacc ttggattcaagtgaacctgctgcggcgatgtgggtcacaggtgtgttacagggcgccctct agactggccagccacgagtatctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacga gttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaaga acgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcggctgtacct acaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgt gctaactcttgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccag ctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaaccttcttacgccagactggacaagca gggcaacttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacc tgggcagcagcaaagaagtgcagggcatcatcaccagggcgccagaaatttcggcagcgt gcagtttggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagatc aggaccctagaaccggcagctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccaca gaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgcattctgccgtggcctggcac aacagaattgccctgagactggaactgctcggctgt
52	FP138	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYCTCLKGYAGN HCETKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKLYE IARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASS AKQRLKCASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSVVL LRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF

		EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGGSGGSGGSGGS CVEPLGMENGNANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGAS RLASHEYLKAFKVAYS LN GHEFDIHDVNKKHKEFVGNW NKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCE LNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYA RLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQG ARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPG NWDNHSKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
53	FP138 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgcacacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgttttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgatgtctcacaagagcgaggtggccacagattcaaggatctg ggcaagagaaactcaaggccctggtgctgctgccttcgctcagtatctccagcagagccct ttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccga tgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacag tggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagcccg agagaaacgagtgtctcctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcg acccgaagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagta cctgtacgagatcgccagacggcaccctactttatgccctgagctgctgttcttcgccaag cggataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgctgct aagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaagtgc gccagcctgcagaagttcggcgagagagctttaaggcctggggcgttgccagactgagcca gagatttcctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgca caccgagtgtgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagt acatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagccct gctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgccta gcctggctgccgattctgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaagga tgtgttctgggcatgtttctgtatgagtacggcgagacaccccgactattctgtgttctgct gctgcggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcggcgtgccgatcct cacgagtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaaacctg atcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctgct

		cgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccga atctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgccg cgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgtgcacgagaaaacctgtgtc cgacagagtaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgctttagcgccc tggaagtggacgagacatactgccccaaagagtcaacgccgagacattcaccttcacgcc gacatctgtacctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgag ctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcg ccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagacatgcttcgccgaagaggg caagaaactgggtgctgcctctcaggctgtctcggaggaagcggaggatctggcggttccg gaggctcttgtgtgaaccctcggcatggaaaacggcaatatgccaatagccagattgcc gccagcagcgtcagagtacattctgggactgcagcactgggtgcccagctggctagact gaatagagccggcatgtcaacgcctggacaccagcagaacgacgataaccttggatt caagtgaacctgtgcggcgatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgctctagactg gccagccacgagtatctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacgagttcga cttcacccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcggaactggaacaagaagccg tgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcggctgtacctacaagct gtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgtgggatgcgagctgaacggctgtgctaac ctctgggcctgaagaacaacagcaccgataagcagatcaccgccagctccagctataag acatggggcctgcacctgttcagctggaaccttcttacgccagactggacaagcagggcaa cttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggca gcagcaaagaagtgacaggcatcatcaccaggcgccagaaatttcggcagcgtgcagttt gtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatcaggacc ctagaaccggcagctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaa tctgttcgaaacctatcctggccagatatgtgcgcattctgcccggtggcctggcacaacaga attgccctgagactggaactgtctcggtgt
54	FP811	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKA AFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASS AKQRLKCASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADD RADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSV VLLLRLAKTYE

		TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGGGGSCVEPLGM ENGNIAANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLNRAGMVNA WTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYL KAFKVAYS LNGHEFDIFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVN LFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLG LKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNF NAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQ FVASYKVAYSND SANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHS KKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
55	FP811 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatcctgccacaacggcgccgtgtgcaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttcccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgatgctcacaagagcgaggtggccacagattcaaggatctg ggcaagagaaactcaaggccctgggtgctgacgccttcgctcagtatctccagcagagccct ttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccga tgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacag tggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagcccg agagaaacgagtgcttctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcg acccgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagta cctgtacgagatcgccagacggcaccctactttatgccctgagctgctgttcttcgccaag cggtataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgtgcct aagctggacgagctgagagatgaggggcaaagccagctctgccaagcagagactgaatgc gccagcctgcagaagttcggcgagagagctttaaggcctgggcccgttgccagactgagcca gagatttcctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaagtgca caccgagtgctgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagt acatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagccct gctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgccta gcctggctgccgatttcgtggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaagga tgtgttctgggcatgtttctgtatgagtacggccgagacaccccgactattctgtgttctgct gctgcggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcct cacgagtggtatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctg

		atcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtagacaagttccagaatgcctgct cgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccga atctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgccg cgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtcgtgctgcacgagaaaaacccctgtgc cgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgctttagcggc tggaagtggacgagacatactgcccagaagagttcaacgccgagacattcacctccacgcc gacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgag ctggttaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcg ccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagaggg caagaaactggtggctgcctctcaagctgctctcggaggcggaggatcttgtgtgaaccct cggcatggaaaacggcaatatcgccaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtgaca tttctgggactgcagcactgggtgcccagctggctagactgaatagaccggcatggtcaa cgctggacaccagcagcaacgacgataacccttggttcaagtgaacctgctgcggcgta tgtgggtcacagggtgtgttacacaggcgcctctagactggccagccacgagtatctgaagg cctttaagtggtcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaaga agcacaaagagtttgcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagaca cctgtggaagcccagtagctgcggctgtaccctacaagctgtcacaccgctgcactctgaga ttcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaactcttggcctgaagaacaacagc atccccgataagcagatcacccagctccagctataagacatggggcctgcacctgttcag ctggaacccttcttacgccagactggacaagcagggcaacttcaatgcttgggtggccggca gctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggcagcagcaagaagtacaggcat catcaccagggcgccagaaatttcggcagcgtgcagtttggccagctacaaagtggcct actccaacgacagcgccaactggaccgagtagcaggaccctagaaccggcagctccaagat ctccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaaccctatcctggc cagatatgtgcgcattctgcccgtggcctggcacaacagaattgcctgagactggaactgt cggctgc
56	FP010	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYCTCLKGYAGN HCETKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKLNVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDEL RDEGKASS AKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV

		CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGGGGSGGGGSCV EPLGMENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLNRA GMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRL ASHEYLKAFKVAYSLSNGHEFDIHDVNKKHKEFVGNWNK NAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELN GCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARL DKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGAR NFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNW DNHSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
57	FP010 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgcacacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatccgatgtcacaagagcgaggtggccacagattcaaggatctg ggcaagagaaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgctcagtatctccagcagagccct ttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccga tgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacag tggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagccccg agagaaacgagtgtctcctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcg accgaagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgacaacaggaaaccttctgaagaagta cctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgccctgagctgctgttcttcgccaag cggataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgctgtctgctcct aagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaagtgc gccagcctgcagaagttcggcgagagagcttttaaggcctgggcccgttgccagactgagcca gagatttctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaagggtgca caccgagtgtgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagt acatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccct gctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgccta gcctggctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaagga tgttttctgggcatgtttctgtatgagtacccccgagacaccccgactattctgtggttctgct gctgcggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcct

		cacgagtgttatgccaaagtggttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctg atcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccttgc cgtgcggtacaccaagaaagtgccctcaggtgtccacacctactggttgaggtgtcccga atctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcaccctgagggcaagagaatgccttgcc cgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacccctgtgc cgacagagtgaaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcttagcgccc tggaagtggacgagacatactgccccaaagagttcaacgccgagacattcacctccacgcc gacatctgtacctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgag ctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcg ccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagaggg caagaaactgggtgctgcctctcaagctgctctcggaggcggaggctccggaggcggagg atcttgtgtggaacccctcggcatggaaaacggcaataatcgccaatagccagattgccgccg cagcgtcagagtgaatttctgggactgcagcactgggtgcccagctggctagactgaata gagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataacccttgattcaagt gaacctgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgtgtgttacacaggcgcctctagactggccg ccacgagtatctgaaggcctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgaattcat ccacgacgtgaacaagaagcacaagagtttgcggcaactggaacaagaacgccgtgcac gtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcggctgtacctacaagctgtcac accgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaactctctg ggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagacat ggggcctgcacctgttcagctggaacccctttacgccagactggacaagcagggcaacttc aatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggcagca gcaaagaagtgaaggcatcatcaccaggcgccagaaatttcggcagcgtgcagtttgtg gccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatcaggacccta gaaccggcagctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaatct gttcgaaacccctatcttgccagatatgtgcgcattctgccgtggcctggcacaacagaatt gcctgagactggaactgctcggtgc
58	FP816	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSP FEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK

		ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLCVEPLGMENGNI NSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSN DDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPV EAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SI PDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVA GSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYK VAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSKKNLFET PILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
59	FP816 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgccacaacggcgccctgtgcgaagagattctcaagaa gtgcggggcgacgttttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaggatgccacaagagcgagggtggccacagattcaaggatctgggcga agagaacttcaaggccctggtgctgatcgccctcgctcagtatctccagcagagcccttcgag gaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgaga gcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacagtggcc acactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagcccagagaga aacgagtgttctcgcagcacaaggacgacaacccaacctgcctagactcgtgcgaccg aagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagtacctgt acgagatcgccagacggcaccctacttttatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcggt taaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgctgcctaagct ggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaagtgcgccag cctgcagaagttcggcgagagagctttaaggcctgggccgttgccagactgagccagagat ttctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccg agtgctgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatct gcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagccccctgctgg aaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctg gctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgtt tctgggcatgtttctgtatgagtacgcccgcagacaccccgactattctgtgttctgctgctgc

		ggctggccaaaacctacgagacaaccctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacga gtgttatgccaagggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctgatcaa gcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccctgctcgtgc ggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactgggtgaggtgtcccggaaatctgg gcaaagtgggcagcaagtgttgaagcacccctgaggccaagagaatgccttgcgccgagg attacctgagcgtggtgtgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaaacccctgtgtccgaca gagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgccttagcgccctggaa gtggacgagacatactgtcccaaagagttaacgccgagacattcacctccacgccgacat ctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgagctggtt aagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcc ttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagaggggcaaga aactggtggtgcttctcaggctgccctgggactgtgtgtggaacccctcggcatggaaaacg gcaatatcgccaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtgacatttctgggactgcag cactgggtgcccagctggctagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccca gcagcaacgacgataatccctggatccaagtgaacctgctgcggcgatgtgggtcacaggt gttgttacacagggcgcccttagactggccagccacgagtatctgaaggcctttaaggtggcc tacagcctgaacggccacgagttcgacttcacccacgagctgaacaagaagcacaagagtt tgcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagccc agtacgtgcggctgtaccctacaagctgtcacaccgcctgactctgagattcgaactgctgg gatgcgagctgaacggctgtgctaactcttgggcctgaagaacaacagcatccccgataag cagatcacccgagctccagctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaacccttctt acgccagactggacaagcagggcaactcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatga tcagtggctgcaagtggacctgggcagcagcaaagaagtgaaggcatcatcaccaggggc gccagaaatttcggcagcgtgcagttgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacag cgccaactggaccgagtagcaggatcctagaaccggcagctccaagatctccccggcaatt gggacaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaacccctatctggccagatatgtcggg attctgcccgtggcctggcacaacagaattgccctgagactggaactgctcggctgt
62	Линкер (G ₂ S) ₄	GGSGGSGGSGGS
63	линкер (GS) ₄	GSGSGSGS
64	Линкер G ₄ S	GGGGS
65	Линкер (G ₄ S) ₂	GGGGSGGGGS
66	GS His- метка	GSHHHHHH

67	His-метка	HHHHHH
68	Мышиный MFG-E8	MQVSRVLAALCGMLLCASGLFAASGDFCDSSLCLNGGTCL TGQDNDIYCLCPEGFTGLVCNETERGPCSPNPCYNDAKCLV TLDTQRGDIFTEYICQCPVGYSGIHCETETNYYNLDGEYMF TTAVPNTAVPTPAPTDLSENNASRCSTQLGMEGGAIADSQ ISASSVYMGFMGLQRWGPALARLYRTGIVNAWTASNYDS KPWIQVNLLRKMRVSGVMTQGASRAGRAEYLKTFKVAYS LDGRKFEFIQDESGGDKFELGNLDNNSLKVNMFNPTLEAQ YIKLYPVSCHRGCTLRFELLGCELHGCSEPLGLKNNTIPDSQ MSASSSYKTWNLRAFGWYPHLGRLDNQGKINAWTAQSNS AKEWLQVDLGTQRQVTGIITQGARDFGHIQYVASYKVAHS DDGVQWTVYEEQGSSKVFQGNLDNNSHKKNIFEKPFMAR YVRVLPVSWHNRITLRLELLGC
69	FP1776	DICDPNPCENGGICLPLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCPCPG EFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ YLQQSPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTL FGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYF YAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEG KASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFA EVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD SISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLA KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQ NCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNL GKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPV SDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFH ADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVACSGPLGIEGGIISN QQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNKKGLINAWTAAEN DRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYS NDGKTWAMYKVKG TNEDMVFRGNIDNNTPYANSFTPIK AQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSGCSEPLGMKSGHI

		QDYQITASSIFRTLNMDFMFTWEPRKARLDKQGKVNAWTS GHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKDFGHVQFVGSYK LAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGNFDNDTHRKNVID PPIYARHIRLPWSWYGRITLRSELLGC
70	FP1068	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPG EFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTL FGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEARRHPYF YAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEG KASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFA EVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD SISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQ NCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNL GKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPV SDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFH ADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD FAAFVEKCKKADDKETCFEEGKKLVAAASQAALCSGPLGI EGGIISNQITASSITHRALFGLQKWYPYYARLNKKGLINAW TAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSY KIAYSNDGKTWAMYKVKGTNEDMVFRGNIDNNTPYANSF TPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSGCSEPLGM KSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMFTWEPRKARLDKQGKVN AWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKDFGHVQF VGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGNFDNDTH RKNVIDPPIYARHIRLPWSWYGRITLRSELLGC
71 =133	FP1777	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPG EFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTL

		FGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYF YAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEG KASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFA EVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD SISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQ NCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNL GKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPV SDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFH ADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVACSGPLGIEGGIISN QQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNKKGLINAWTAAEN DRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYS NDGKTWAMYKVKG TNEDMVFRGNIDNNTPYANSFTPIK AQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSG
72	FP1069	DICDPNPCENGGICLPLGLADGSFSCECPDGFDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPG EFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ YLQQSPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTL FGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYF YAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEG KASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFA EVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD SISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQ NCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNL GKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPV SDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFH ADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALCSGPLGI

		EGGIISNQKITASSTHRAFLGLQKWYPYYARLNKKGLINAW TAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSY KIAYSNDGKTWAMYKVKGTDNEDMVFRGNIDNNTPYANSF TPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSG
73 =121	FP261	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSP FEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPEL FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVVLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNIANSQIAASSV RVTFGLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQV NLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEY LKAFKVAYS LNGHEF DFIHDVNKKHKEFVGNWNKNVHVNL FETPVEAQYVRLY PTSCHTACTLRFELLGCELNG
74 =119	FP262	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSP FEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPEL FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVVLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQL

		GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAAASQAALCVEPLGMENGNIANS QIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLNRAGMVNAWTPSSND DNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAY SLNGHEFDIFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVE AQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNG
75	Полноразме рный MFG- E8 [L76M]	MPRPRLAALCGALLCAPSLLVALDICKNPCHNGGLCEEI SQEVRGDFVPSYTCTCLKGYAGNHCETKCVEPLGMENGNI ANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLNRAGMVNAWTPSS NDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKV AYSLNGHEFDIFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETP VEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWV AGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVAS YKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFE TPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
76	PS- связывающи й домен MFG-E8 с [L76M]	CVEPLGMENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLNR AGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGAS RLASHEYLKAFKVAYS SLNGHEFDIFIHDVNKKHKEFVGNW NKNNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCE LNGCANPLGLKNN SIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYA RLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQG ARNFGSVQFVAS YKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPG NWDNHSHKKNL FETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
77	EGF- связывающи й домен EDIL-3 (EGF- подобные домены 1-2- 3)	DICDPNPCENGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPG EFMGRNCQYK

96	EGF- связывающи й домен EDIL-3 (EGF- подобный домен 1)	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPT
97	EGF- связывающи й домен EDIL-3 (EGF- подобный домен 2)	SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFNGI HCQH
98	EGF- связывающи й домен EDIL-3 (EGF- подобный домен 3)	NINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMGRNCQYK
99	EGF- связывающи й домен EDIL-3 (EGF- подобные домены 1 и 2)	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQH
100	EGF- связывающи й домен EDIL-3 (EGF- подобный	SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFNGI HCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMGRNC QYK

	домен 2 и 3)	
101	EGF- связывающи й домен EDIL-3 (EGF- подобный домен 1 и 3)	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMG RNCQYK
78	PS- связывающи й домен EDIL-3	CSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNK KGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIG SPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTTNEDMVFRGNIDN NTPYANSFTPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSG CSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMFTWEPRKARLD KQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKD FGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGN FDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLRSELLGCTE EE
79	TEEE- усеченный PS- связывающи й домен EDIL-3	CSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNK KGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIG SPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTTNEDMVFRGNIDN NTPYANSFTPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSG CSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMFTWEPRKARLD KQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKD FGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGN FDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLRSELLGC
80	EGF- подобный домен 1-2-3 [EDIL3]_HS A[A626- L633]удален ный_C1_C2[MFG-E8] He-M 3163	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPG EFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTL FGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYF YAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEG KASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFA EVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD

		SSSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQ NCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNL GKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPV SDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFH ADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNI NSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSN DDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPV EAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SI PDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVA GSYGNDQWLQVDLGGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYK VAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFET PILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
102	EGF- подобный домен 1[EDIL3]_H SA[A626- L633]удален ный_C1_C2[MFG-E8]	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ QSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGD KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP N LPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKAS SAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVS KLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISS KLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLAKTY ETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC EL FEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKV G SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNIANSQIAA SSVRVTFGLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPW IQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNG HEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYV

		RLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNSSIPDKQIT ASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGND QWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSND SANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFETPILARY VRILPVAWHNRIALRLELLGC
103	EGF- подобный домен 2[EDIL3]_H SA[A626- L633]удален ный_C1_C2[MFG-E8]	SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFNGI HCQHDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPF EDHVKLNVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLRLV RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFF AKRYKAAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQ RLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVT DLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKE CCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRLLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELFEL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNIANSQIAASSV RVTFGLGLQHWVPELARLNAGMVNAWTPSSNDDNPWIQV NLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAYSLLNGHEF DFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLY PTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNSSIPDKQITASS SYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQW LQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSND SANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFETPILARYVRI LPVAWHNRIALRLELLGC
104	EGF- подобный домен 3[EDIL3]_H SA[A626- L633]удален	NINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCPCGEFMGRNCQYKD AHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVK LVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR ETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLRLVRPEVD VMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY KAAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKC

	ный_C1_C2[MFG-E8]	ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTK VHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEK PLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAE AKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCC AAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEY KFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPE AKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL VNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQI KKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKAD DKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNIANSQIAASSVRVTF LGLQHWVPELARLNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLRL RMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAYSNGHEFDHFIH DVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSC HTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNIPDKQITASSSYKT WGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVD LGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTE YQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFETPILARYVRILPVA WHNRIALRLELLGC
105	EGF- подобный домен 1- 2[EDIL3]_H SA[A626- L633]удален ный_C1_C2[MFG-E8]	DICDPNPCENGGICLPLGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFA QYLQQSPFEDHVKLNVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKD DNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHP YFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRD EGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAE FAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICEN QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADF VESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRL LAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIK QNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTP VSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTF HADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMD DFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNI

		ANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSS NDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKV AYSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETP VEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWV AGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASY KVAYSND SANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFE TPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
106	EGF- подобный домен 2- 3[EDIL3]_H SA[A626- L633]удален ный_C1_C2[MFG-E8]	SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFNGI HCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMGRNC QYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFE DHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTV ATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVR PEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFA KRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQR LKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTD LTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKEC CEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKN YAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTLE KCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNIAN S QIAASSV RVTFGLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQV NLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAYSLNGHEF DFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLY PTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SIPDKQITASS SYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQW LQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSND SA NWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFETPILARYVRI LPVAWHNRIALRLELLGC
107	EGF- подобный	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMG

	домен 1 - 3[EDIL3]_H SA[A626- L633]удален ный_C1_C2[MFG-E8]	RNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQS PFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKL CTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELL FFAKRYKAAFTTECCQAADKAAACLLPKLDEL RDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNIANSQIAASSV RVTFGLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQV NLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEF DFIHDVNKKHKEFVGNWKNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLY PTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASS SYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQW LQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSA NWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDN HSHKKNLFETPILARYVRI LPVAWHNRIALRLELLGC
81	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 80	gacatctgcgacccaatccttgcgagaatggcggcatttgtctgcctggactggccgatggc agcttctcttgaatgccccgatggcttcacagacccaattgcagctctgtggtggaagtgg ccagcgacgaggaagaacctacaagcgctggcccctgcacaccaatccatgtcataatgg cggaacctgcgagatcagcgaggcctacagaggcgataccttcacggtacgtgtgcaagt gccccagaggcttcaatggcatccactgccagcacaacatcaacgagtgcgaggtggaacc atgcaagaacggcgcatctgtaccgacctggtggccaattactcttgcgagtgcctggcga gttcatgggcagaaactgccagtacaaggacgccacagaagcgcgaggtggccacagattc aaggacctgggcgaagagaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgctcagtatctccag cagagcccttgcaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg tgtggccgatgagagcgccgagaactgtgacaagagcctgcacacactgttcggcgacaag ctgtgtaccgtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagc aagagcccgagagaaacgagtgttctccagcacaaggatgacaacccaacctgcctag

	actcgtgcggcctgaagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgacaacgaggaaaccttctt gaagaagtacctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgccctgagctgctgttc ttcgccaagcggataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgt ctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagac tgaaatgcgccagcctccagaagtctggcgagagagcttttaaggcctgggcccgttgccaga ctgagccagagatttctaaggccgagtttccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgaca aaggtgcacaccgagtgctgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacct ggccaagtatactgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgag aagccccctgttgaaaagtctcactgtatgccgaagtggaaaacgacgagatgccgccg atctgccttctctggctgccgatttctgtgaaagcaaggatgtgtgcaagaactacgccgagg ccaaagatgtgttctgggcatgttctgtatgagtacggccgagacacccccactattctgtg gttctgctgctgcggctggccaagacatacagagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgc cgatcctcacgagtggtatgccaaggtgttcgacgagttcaagccactggtggaagaaccca gaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatg ccctgctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggtgaggtgt cccggaatctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacctgaggccaagagaatgcc ttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaaccc ctgtgtccgacagagtaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttcttta gcgccctggaagtggacgagacatacgtgccc aaagagttcaacgccgagacattcaccttc cacgccgatatctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctgg tcgagctggftaagcacaagcccaaggccacaaagaacagctgaaggccgtgatggacg acttcgccgcctttgtcgagaagtgtgtgcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaa gagggcaagaaactggtggcctgtgtggaacccctcgcatggaaaacggcaatatgccaa atagccagattgccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactgcaacactgggtgccc gagctggctagactgaatagagccgcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgac gataacccctggattcaagtgaacctgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgtgttacacagg gcgcaagcagactggcctctcacgagtacctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaac ggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagtttgcggcaactg gaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagccagtacgtgcgg ctgtacctacaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctg aacggctgtgctaactctctgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcacccg cagctccagctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaaccttcttacgccagact ggacaagcagggcaacttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtg caagtggatctgggcagcagcaaaagaagtgcagggcatcatcacccaaggggccagaaatt tcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactgg
--	---

		accgagtatcaggaccctagaaccggcagctccaagatcttccccggcaattgggacaacca cagccacaagaagaatctcttcgagactcccatcctggccagatatgtgcggattctgcctgtg gcctggcacaacagaatcgcctgagactggaactgctcggtgt
108	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 102	gacatctgcgaccccaaccctgcgagaacggcggaatctgcctgcccggcctggccgac ggcagcttcagctgcgagtgcctggacggcttcaccgaccccaactgcagcagcgtggtgg aggtggccagcgacgaggaggagcccaccgacgcccacaagagcgaggtggccaccg gttcaaggacctgggcgaggagaacttcaaggccctggtgctgacgccttcgccagtacct gcagcagagccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcgcaa gacctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacaccctgttcgg cgacaagctgtgcaccgtggccaccctgcgggagacctacggcgagatggccgactgctg cgccaagcaggagcccgcggaacgagtgtctctgcagcacaaggacgacaacccca acctgccccggctggtgcggcccaggtggacgtgatgtgcaccgccttcacgacaacga ggagaccttctgaagaagtacctgtacgagatcggcgggcgacccctacttctacgccc ccgagctgctgttcttcgccaagcgggtacaaggccgcttcaccgagtgctgccaggccgc gacaaggccgctgctgctgcccgaagctggacgagctgcgggacgagggcaaggccag cagcgccaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggacctcaa ggctgggctggccggctgagccagcgggttcccaaggccgagttcgccgaggtgag caagctggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccacggcgacctgctggag tgcgccgacgaccggggcgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcagc agcaagctgaaggagtgtgcgagaagcccctgctggagaagagccactgcatcgccgag gtggagaacgacgagatgcccggcgacctgcccagcctggccggcgacttcgtggagagc aaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttctgggcatgttctgtacga gtacggccggcgaccccgactacagcgtggtgctgctgctgcggctggccaagacctac gagaccacctggagaagtgtgcgccggcgaccccccacgagtgctacgccaaggtg ttcgacgagttcaagcccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgagct gttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaacgccctgctggtgcggtacaccaagaag gtgccccaggtgagcacccccacctggtggaggtgagccggaacctgggcaaggtgggc agcaagtgtgcaagcaccggaggccaagcggatgccctgcgccgaggactacctgagc gtggtgctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaagacccccgtgagcgaccgggtgacca agtgctgcaccgagagcctggtgaaccggcgccctgcttcagcgccctggaggtggacga gacctacgtgccaaggagttcaacgccgagaccttcaccttcacgccgacatctgcacct gagcgagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctggtgaagcaca agcccaaggccaccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcttcgtgga gaagtgtgcaaggccgacgacaaggagacctgttcgccgaggaggggaagaagctggt ggctgcgtggagcccctgggcatggagaacggcaacatcgccaacagccagatcgccgc

		cagcagcgtgcgggtgaccttctgggcctgcagcactgggtgcccagctggcccggctg aaccggggccggcatggtgaacgcctggacccccagcagcaacgacgacaaccttgatc caggtgaacctgctgcggcggtgtgggtgaccggcgtggtgacctaggcgccagccgg ctggccagccacgagtacctgaaggccttcaagggtggcctacagcctgaacggccacgatt cgacttcacacgacgtgaacaagaagcacaaggagttcgtgggcaactggaacaagaac gccgtgcacgtgaacctgttcgagacccccgtggaggccagctacgtgcggctgtaccca ccagctgccacaccgctgcacctgcgggttcgagctgctgggctgcgagctgaacggctg cgccaacccccctgggcctgaagaacaacagcatccccgacaagcagatcacggccagcag cagctacaagacctggggcctgcacctgttcagctggaacccagctacgcccggctggac aagcaggggcaacttcaacgcctgggtggccggcagctacggcaacaccagtggtgcag gtggacctgggcagcagcaaggaggtgaccggcatcatcaccaggcgcccgaacttc ggcagcgtgcagttcgtggccagctacaagggtggcctacagcaacgacagcgccaactgga ccgagtaccaggacccccggaccggcagcagcaagatctccccggcaactgggacaacc acagccacaagaagaacctgttcgagacccccatcctggcccggtagctgcggatcctgcc gtggcctggcacaaccggatcgccctgcggctggagctgctgggctgc
109	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 103	agcgccggccccctgcacccccaaacctgccacaacggcggcacctgcgagatcagcgag gcctaccggggcgacaccttcacggctacgtgtgcaagtcccccggggttcaacggcat ccactgccagcagcagccccacaagagcgaggtggcccaccgggtcaaggacctgggcga ggagaacttcaaggccctggtgctgatcgcttcgcccagctacgtgcagcagagcccccttcg aggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcgccaagacctgcgtggccgacg agagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgcacct ggccacctgcgggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagccccg agcggaacgagtgttctcctgcagcacaaggacgacaacccccaaacctgccccggctggtgc ggcccaggtggacgtgatgtgcaccgcctccacgacaacgaggagaccttctgaagaa gtacctgtacgagatcgccggcgccacccctacttctacgccccgagctgctgtttcttcgc caagcgggtacaaggccgccttaccgagtgctgccaggccgcccacaaggccgcctgcct gctgccaagctggacgagctgcgggacgagggcaaggccagcagcgccaagcagcgg ctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggaccttcaaggcctgggccgtggccc ggctgagccagcggttccccaaaggccgagttcggcgaggtgagcaagctggtgaccgacct gaccaaggtgcacaccgagtgctgccacggcgacctgctggagtgcgccgacgaccgggc cgacctggccaagtacatctcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaggagtg ctgcgagaagccccctgctggagaagagccactgcatcgccgaggtggagaacgacgagat ggccggcagctgccagcctggccggcacttctggagagcaaggacgtgtgcaagaa ctacggcgaggccaaggacgtgttctgggcatgttctgtacgagtagccccggcgccacc ccgactacagcgtggtgctgctgctgcggctggccaagacctacgagaccacctggagaa

		gtgctgcgccgccgccccaccccccacgagtgtctacgccaaggtgttcgacgagttcaagccc ctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcg agtacaagttccagaacgccctgctggtgcggtacaccaagaaggtgccccaggtgagcac ccccacctggtggaggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagcaagtgtgcaagca ccccgaggccaagcggtatgccctgcgccgaggactacctgagcgtggtgctgaaccagct gtgctgtgtgcacgagaagacccccgtgagcgaccgggtgaccaagtgtgcaccgagag cctggtgaaccggcgccctgttcagcgccctggaggtggacgagacctacgtgcccaag gagttcaacgccgagaccttcacctccacgccgacatctgcacctgagcgagaaggagc ggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggccacca aggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtggagaagtgtgcaaggc cgacgacaaggagacctgttcgccgaggagggaagaagctggtggcctgcgtggagcc cctgggcatggagaacggcaacatcgccaacagccagatcgccgccagcagcgtgcgggt gaccttctgggcctgcagcactgggtgcccagctggccggctgaaccggcgccggcatg gtgaacgcctggacccccagcagcaacgacgacaaccttgatccaggtgaacctgtgc ggcggtgtgggtgaccggcgtggtgaccaggggcgccagccggctggccagccacgag tacctgaaggccttaagggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccagac gtgaacaagaagcacaaggagttcgtgggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaac ctgttcgagacccccgtggaggcccagtacgtgcggctgtacccaccagctgccacaccg cctgcacctgcgggttcgagctgctgggctgcgagctgaacggctgcgccaacccccctggg cctgaagaacaacagcatccccgacaagcagatcaccgccagcagcagctacaagacctg gggcctgcacctgttcagctggaacccagctacgccggctggacaagcagggaacttc aacgcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctgcaggtggaacctgggcagc agcaaggaggtgaccggcatcatcaccaggggcgccgggaacttcggcagcgtgcagttc gtggccagctacaaggtggcctacagcaacgacagcgccaactggaccgagtaccaggac ccccggaccggcagcagcaagatcttccccggcaactgggacaaccacagccacaagaag aacctgttcgagacccccatcctggcccggtacgtgcggatcctgcccgtggcctggcaca ccggatcgccctgcggctggagctgctgggctgc
110	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 104	aacatcaacgagtgcgaggtggagccctgcaagaacggcgcatctgcaccgacctggtg gccaactacagctgcgagtgccccggcgagttcatggcgccggaactgccagtacaaggacg cccacaagagcgaggtggcccaccgggttcaaggacctgggcgaggagaacttcaaggccc tggtgctgatgccttcgcccagctacgtcagcagagcccccttcgaggaccacgtgaagctg gtgaacgaggtgaccgagttcgccaagacctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgc gacaagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgcacctggccacctgcgggaga cctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagcccgagcgggaacgagtgcttcc tgacgacaaggacgacaaccccaacctgccccggctggtgcggccccgaggtggacgtga

	tgtgcaccgccttccacgacaacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacgagatcgcc cggcggcaccctacttctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcgggtacaaggccgc cttcaccgagtgtgccaggccgccgacaaggccgcctgcctgtgccaaagctggacgag ctgcgggacgagggcaaggccagcagcgccaagcagcgggtgaagtgcgccagcctgca gaagttcggcgagcgggccttcaaggcctgggccgtggcccggtgagccagcggttccc caaggccgagttcgccgaggtgagcaagctgggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccga gtgctgccacggcgacctgtggagtgcgccgacgaccggggcgacctggccaagtacat ctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaggagtgtgcgagaagcccctgt ggagaagagccactgcatcgccgaggtggagaacgacgagatgcccggcgacctgccc gcctggccggcgacttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactacggcgaggccaagg acgtgttctgggcatgttctgtacgagtacggcgccgaccccgactacagcgtgggtg ctgtgtgtcgggtggccaagacctacgagaccacctggagaagtgtgcgccggcgccg acccccacgagtgtacgccaaggtgttcgacgagttcaagcccctgggtggaggagcccca gaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaac gcctgtgtgtgcggtacaccaagaaggtgccccaggtgagcaccaccacctggtggag gtgagccggaacctgggcaaggtgggcagcaagtgtgcaagcaccggaggccaagcg gatgccctgcgccgaggactacctgagcgtgtgtgtaaccagctgtgcgtgtgcacgag aagacccccgtgagcgaccgggtgaccaagtgtgcaccgagagcctggtgaaccggcgg ccctgttcagcgccctggaggtggacgagacctacgtgcccgaaggagtcaacgccgaga ccttcacctccacgccgacatctgcacctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagca gaccgccctgggtggagctggtgaagcacaagcccaaggccaccaaggagcagctgaagg ccgtgatggacgacttcggcgcttcgtggagaagtgtgcaaggccgacgacaaggagac ctgttctgccgaggagggaagaagctggtggcctgcgtggagcccctgggcatggagaa cggcaacatcgccaacagccagatcgccgccagcagcgtgcgggtgaccttctgggcctg cagcactgggtgcccagctggccccggtgaaccggggccgcatggtgaacgcctggacc cccagcagcaacgacgacaaccctggatccaggtgaacctgtgcggcggtgtgggtga ccggcgtggtgaccagggcgccagccggctggccagccacgagtacctgaaggccttca aggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagca caaggagttcgtgggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacccc gtggaggcccagctacgtgcggctgtaccccaccagctgccacaccgcctgcacctgcggtt cgagctgtgggctgcgagctgaacggctgcgccaaccccctgggcctgaagaacaacag catccccgacaagcagatcaccgccagcagcagctacaagacctggggcctgcacctgttc agctggaaccccagctacggccggctggacaagcagggcaacttcaacgcctgggtggcc ggcagctacggcaacgaccagtggtgcaggtggacctgggcagcagcaaggaggtgac cggcatcatcaccagggcgcccggaaacttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaag
--	--

		gtggcctacagcaacgacagcgccaactggaccgagtaggagacccccggaccggcag cagcaagatcttccccggcaactgggacaaccacagccacaagaagaacctgttcgagacc cccatcctggccccgttacgtgcggatcctgccgtggcctggcacaaccggatcgccctgc ggctggagctgctgggctgc
111	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 105	gacatctgcgacccaacccctgcgagaacggcggcatctgcctgcccggcctggccgac ggcagcttcagctgcgagtgccccgacggcttcaccgacccaactgcagcagcgtggtgg aggtggccagcgacgaggaggagcccaccagcgccggccctgcacccaacccctgc cacaacggcggcacctgcgagatcagcgaggcctaccggggcgacaccttcacggctac gtgtgcaagtgccccggggcttcaacggcatccactgccagcacgacgccacaagagc gaggtggcccaccggttaaggacctgggcgaggagaacttaaggccctggtgctgatcg ccttcgcccagtagctgcagcagagcccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggt gaccgagttcgccaagacctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgcgacaagagcct gcacacctgttcggcgacaagctgtgcaccgtggccacctgcgggagacctacggcgag atggccgactgctgcgccaagcaggagcccgagcggaacgagtgcttctgcagcacaag gacgacaacccaacctgccccggctggtgcggcccgaggtggacgtgatgtgcaccgcct tcacgacaacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacgagatcgcccggcggcacc ctacttctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcgggtacaaggccgcttcaccgagtg ctgccaggccgcccagcaaggccgctgcctgctgccaagctggacgagctgcgggacga gggcaaggccagcagcgccaagcagcggtgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcg agcgggcttcaaggcctgggcccgtggcccggtgagccagcggttcccaaggccgagtt cgccgaggtgagcaagctggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccacgg cgacctgctggagtgcgcccagcaccgggcccacctggccaagtacatctgcgagaacca ggacagcatcagcagcaagctgaaggagtgtgcgagaagcccctgctggagaagagcca ctgcatcgccgaggtggagaacgacgagatgcccggacctgcccagcctggccgcca cttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttctgggc atgttctgtacgagtacgcccggcgccaccccgactacagcgtggtgctgctgctcggt ggccaagacctacgagaccacctggagaagtgtgcgcccggccgacccccacgagtg ctacgccaagggtgttcgacgagttcaagcccctggtggaggagccccagaacctgatcaagc agaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaacgccctgctggtgcg gtacaccaagaaggtgccccaggtgagcaccaccctggtggaggtgagccggaacct gggcaagggtgggcagcaagtgtgcaagcaccggaggccaagcggatgccctgcgccg aggactacctgagcgtggtgctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaagacccccgtgag cgaccgggtgaccaagtgtgcaccgagagcctggtgaaccggcgccctgttcagcgc cctggaggtggacgagacctacgtgccaaggagttcaacgccgagaccttcaccttcacg ccgacatctgcacctgagcgagaaggagcgccgagatcaagaagcagaccgccctggtgg

		agctggtgaagcacaagcccaaggccaccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgact tcgccgccttcgtggagaagtgtgcaaggccgacgacaaggagacctgcttcgccgagga gggcaagaagctggtggcctgcgtggagccctgggcatggagaacggcaacatcgccaa cagccagatgccgcccagcagcgtgcgggtgaccttctgggctgcagcactgggtgcc gagctggcccggtgaaccggccggcatggtgaacgcctggacccccagcagcaacga cgacaaccctggatccaggtgaacctgctgcggcggtatgtgggtgaccggcggtgacc cagggcgccagccggctggccagccacgagtacctgaaggccttcaaggtggcctacagc ctgaacggccacgagttcgacttcaccacgacgtgaacaagaagcacaaggagttcgtggg caactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacccccgtggaggccagtac gtgcggctgtacccaccagctgccacaccgctgcacctgcgggtcgagctgctgggctg cgagctgaacggctgcgccaaccctgggctgaagaacaacagcatccccgacaagca gatcaccgccagcagcagctacaagacctggggcctgcacctgttcagctggaacccagc tacccccgctggacaagcagggcaacttcaacgcctgggtggccggcagctacggcaac gaccagtggctgcaggtggacctgggcagcagcaaggaggtgaccggcatcatcaccag ggcgcccggaacttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaggtggcctacagcaacg acagcgccaactggaccgagttaccaggacccccggaccggcagcagcaagatcttccccg gcaactgggacaaccacagccacaagaagaacctgttcgagacccccatcctggccccgta cgtgcggatcctgcccgtggcctggcacaaccggatcgccctgcggctggagctgctgggc tgc
112	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 106	agcgccggccctgcacccccaccctgccacaacggcggcacctgcgagatcagcgag gcctaccggggcgacaccttcacggctacgtgtgcaagtcccccggggttcaacggcat ccactgccagcacaacatcaacgagtgcgaggtggagccctgcaagaacggcggtatctg caccgacctggtggccaactacagctgcgagtccccggcgagttcatgggcccgaactgc cagtacaaggacgccacaagagcgaggtggcccaccggttcaaggacctgggcgagga gaacttcaaggccctggtgctgatgccttcgccagttacctgcagcagagccccctcgagg accacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcgccaagacctgcgtggccgacgaga gcgccgagaactgcgacaagagcctgcacaccctgttcggcgacaagctgtgcaccgtggc caccctgcgggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagccccgagc ggaacgagtgttcttcgagcacaaggacgacaacccccacctgccccggctggtgcggc ccgaggtggacgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggagaccttctgaagaagtac ctgtacgagatcgcccgggcaccctacttctacgccccgagctgctgttcttcgccaag cggtacaaggccgccttcaccgagtgtgccaggccgcccagcaaggccgctgcctgctgc ccaagctggacgagctgcgggacgagggcaaggccagcagcgccaagcagcggtgaa gtgcgccagcctgcagaagttcgcgagcgggcttcaaggcctgggcccgtggccccggt gagccagcgggtccccaaggccgagttcgccgaggtgagcaagctggtgaccgacctgac

[illegible]

Seq ID NO: 107	aggtggccagcgacgaggaggagcccaccaacatcaacgagtgcgaggtggagccctgc aagaacggcggcatctgcaccgacctggtggccaactacagctgcgagtccccggcgagt tcatgggccggaactgccagtacaaggacgccacaagagcgaggtggcccaccggttca aggacctgggcgaggagaacttcaaggccctggtgctgatcgccctgccagttacctgcag cagagccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcgccaagacct gctggtggcgacgagagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacacctgttcggcgaca agctgtgcaccgtggccaccctgcgggagacctacggcgagatggccgactgtctgcgcca agcaggagcccgagcgggaacgagtgttctctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgc ccggctggtgcggcccgaggtggacgtgatgtgcaccgccttccacgacaacgaggaga ccttctgaagaagtacctgtacgagatcgcccgggcgccaccctacttctacgccccgag ctgtgttcttcgccaagcgggtacaaggccgcttcaccgagtgctgccaggccgcccagaa ggccgcctgcctgctgcccagctggacgagctgcgggacgagggcaaggccagcagcg ccaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggccttcaaggcct gggcccgtggcccggtgagccagcgggttccccaggccgagttcgccgaggtgagcaagc tggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccacggcgacctgtggagtgcgc cgacgaccggggcgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaa gctgaaggagtgtgcgagaagcccctgctggagaagagccactgcatcgccgaggtgga gaacgacgagatgcccggcgacctgcccagcctggccggcgacttcgtggagagcaaggga cgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttctgggcatgttctgtacgagtacg ccggcgggcaccgactacagcgtggtgctgctgctgcggctggccaagacctacgagac cacctggagaagtgtgcgcggccgcccagccccacgagtgctacgccaaggtgttcgac gagttcaagcccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcg agcagctgggcgagtacaagttccagaacgccctgctggtgcggtacaccaagaaggtgcc ccaggtgagcaccgacctggtggaggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagca agtgtgcaagcaccgagggccaagcggatgccctgcgccgaggactacctgagcgtgg tgctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaagacccccgtgagcgaccgggtgaccaagt ctgcaccgagagcctggtgaaccggcgccctgcttcagcgccctggaggtggacgagac ctacgtgcccaggagtcaacgccgagaccttcaccttccacgccgacatctgcacctgag cgagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctggtgaagcacaagc ccaaggccaccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtggagaa gtgctgcaaggccgacgacaaggagacctgttcgccgaggagggcaagaagctggtggc ctgcgtggagcccctgggcatggagaacggcaacatcgccaacagccagatcgccgcccag cagcgtgcgggtgaccttctgggctgcagcactgggtgcccagctggccccggtgaac cgggcccggcatggtgaacgcctggacccccagcagcaacgacgacaaccttggtatccag gtgaacctgctgcggcggtatgggtgaccggcgtggtgaccagggcgccagccggctg
-------------------	--

		gccagccacgagtacctgaaggccttcaagggtggcctacagcctgaacggccacgagttcg acttcacccacgacgtgaacaagaagcacaaggagttcgtgggcaactggaacaagaacgc cgtgcacgtgaacctgttcgagacccccgtggaggccagctacgtgcggctgtaccccacca gctgccacaccgctgcacctgcggttcgagctgctgggctgcgagctgaacggctgcgc caacccccctgggcctgaagaacaacagcatccccgacaagcagatcaccgccagcagcag ctacaagacctggggcctgcacctgttcagctggaaccccagctacgcccggctggacaag cagggcaacttcaacgcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctgcaggtg gacctgggcagcagcaaggaggtgaccggcatcatcaccaggggcgcccggaacttcggc agcgtgcagttcgtggccagctacaaggtggcctacagcaacgacagcgccaactggaccg agtaccaggacccccggaccggcagcagcaagatcttccccggcaactgggacaaccaca gccacaagaagaacctgttcgagacccccatcctggccccgtacgtgcggatcctgcccggtg gcctggcacaaccggatcgcacctgcggctggagctgctgggctgc
82	EGF[MFG-E8]_HSA[A626-L633]удаленный_C1_C2[EDIL3]	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSP FEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLRL VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELFEL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVACSGPLGIEGGIISNQITASSTHR ALFGLQKWYPYYARLNKKGLINAWTAAENDRWPWIQINL QRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMY KVKGTNEDMVFRGNIDNNTPYANSFTPIKAQYVRLYPQV CRRHCTLRMELLGCELSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFR TLNMDMFTWEPRKARLDKQGKVNAWTSGHNDQSQWLQ VDLLVPTKVTGIITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHW TVYQDEKQRKDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILP

		WSWYGRITLRSELLGC
83	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 82	ctggacatctgtagcaagaacccttgccacaacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcgggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaggatgccacaagagcgagggtggcccacagattcaaggatctgggcga agagaactcaaggccctgggtctgatcgccctcgctcagtatctccagcagagcccttcgag gaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgaga gcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacagtggcc acactgagagaaacctacggcgagatggccgactgtgtgccaagcaagagcccagagaga aacgagtgttccctccagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcgacctg aagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagtacctgt acgagatcgccagacggcacccctacttttatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcgga taaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgtcctaagct ggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgccag cctccagaagttcggcgagagagctttaaggcctggggcggtgcccagactgagccagagat ttcctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaagggtgcacaccg agtgtgtcacggcgatctgtggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatct gcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgtctgg aaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctg gctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgtt tctgggcatgtttctgtatgagtacggccgcagacaccccgactattctgtgttctgtctgc ggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacga gtgttatgccaagggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaaacctgatcaa gcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccctgtctgtgc ggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggtgaggtgtcccgaatctgg gcaaagtgggcagcaagtgttgaagcacctgaggccaagagaatgccttgcgccgagg attacctgagcgtggtgtgaatcagctgtgcgtgtgcacgagaaaacctgtgtccgaca gagtaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgccttagcgccctggaa gtggacgagacatactgtcccaaagagttcaacgccgagacattcacctccacgccgacat ctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgagctggtt aagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcc ttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagagggcaaga aactggtggcctgttctggccctctgggcacgaaggcggcatcatcagaatcagcagatca ccgccagcagacccacagagcactgtttggcctgcaaaagtgttatccctactacgccgg ctgaacaagaaggccctgattaacgcctggacagccgccgagaatgacagatggccctgga ttcagatcaacctccagcggaagatgagagtgaccggcggtatcacacaggcgcaagag

		aatcggctcccctgagtacatcaagagctacaagatcgctacagcaacgacggcaagacct gggcatgtacaaagtgaagggcaccaacgaggacatggtgtccggggcaacatcgacaa caacaccccttacgccaacagcttcacccctcctatcaaggccagctacgtgcggctgtaccc tcaagtgtgcagaaggcactgtaccctgagaatggaactgctgggctgcgaactgtctggctg ttctgagccactgggaatgaagtccggccacatccaggactaccagattaccgcctccagcat cttcagaacctgaacatggatatgtcacctgggagccccggaaggccagactggataagc agggaaaagtgaatgcctggaccagcggccacaacgaccagtctcaatggctgcaagtggga cctgctggtgcctacaaagtgaccggaatcatcaccaaggcgctaaggatttcggccacgt gcagttcgtgggctcctacaagctggcctactccaatgatggcgagcactggaccgtgtacca ggacgagaagcagcgggaaggataaggtgtccagggaacttcgataacgataccaccgg aagaacgtgatcgacctccaatctacgccagacacatcagaatcctgccttggcttggtagc gcagaatcacctgagatccgagctgctgggatgc
115	EGF-C1- His6	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVGRDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKCVPLGMENGNIAANSQIAASSVRVTFGLQHWVPE LARNRAGMVNAWTPSSNDNPWIQVNLLRRMWVTGVV TQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFDHVDVNKKHKEF VGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFEL LGCELNGHHHHH
116	Нуклеиновая кислота 115	ctggacatctgtagcaagaaccttgcacacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgttttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaatgtgtggaaccttcggcatggaaaacggcaatatcgccaatagccag atcgccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactgcaacactgggtgccagagctggc cagactgaatagagccggcatggtaacgcctggacaccagcagcaacgacgacaacct ctggattcaagtgaacctgctgcggcgatgtgggtcacagggtgtgttacacagggcgcaag cagactggccagccacgagtatctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacg agttcgacttcacacgacgtgaacaagaagcacaagagttcgtcggaactggaacaag aacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagccagctacgtgcggctgtaccc tacaagctgtcacaccgcctgcacactgagattcgagctgctgggctgtgaactgaatggcca ccaccaccatcaccac
117 =147	EGF-HSA- C1	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVGRDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNP NLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASS

		AKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGS KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSG GSCVEPLGMENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELAR LNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQG ASRLASHEYLKAFKVAYS L NGHEFDFIHDVNKKHKEFVGN WNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGC ELNG
118	Нуклеиновая кислота 117	ctggacatctgtagcaagaacccttgcacacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatctgatgccacaagagcgaggtggccacagattcaaggatctg ggcgaagagaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgctcagtatctccagcagagccct ttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtaccgagttcgccaagacctgtgtggccga tgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacag tggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagccccg agagaaacgagtgtctcctccagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcg acccgaagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagta cctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgcccctgagctgctgttcttcgccaag cggataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgctgtctgctgct aagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaaatgc gccagcctccagaagttcggcgagagagcttttaaggcctgggcccgttgccagactgagcca gagatttcctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgca caccgagtgtgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagt acatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccct gctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgccta gcctggctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaagga tgtgtttctgggcatgtttctgtatgagtacgcccgcagacaccccgactattctgtggttctgct gctgcggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcct

		cacgagtgttatgccaaagtggttcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctg atcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccttgc cgtgcggtacaccaagaaagtgccctcaggtgtccacacctactggttgaggtgtcccga atctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcaccctgaggccaagagaatgccttgcc cgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacccctgtgc cgacagagtgaaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcttagcgccc tggaagtggacgagacatactgccccaaagagttaacgccgagacattcacctccacgcc gacatctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgag ctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcg ccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagaggg caagaaactgggtgctgcctctcaggctgctctcggacttggtggaagcggaggaagtggg gatctggcggatctgtgtggaacccctcggcatggaacggcaatatcgccaatagccag attgccgccagcagcgtcagagtgaatttctgggactgcaacactgggtgcccagctggc tagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataatccct ggattcaagtgaacctgctgcggcgatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgcaagca gactggccagccacgagtatctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacga gttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaaga acgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcggtgtacctt acaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggc
119 = 74	EGF-HSA- C1	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSYTCTCLKGYAGN HCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSP FEDHVKLNVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLRL VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELFEL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALCVEPLGMENGNANS

		QIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLNLRAGMVNAWTPSSND DNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAY SLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVE AQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNG
120	Нуклеиновая кислота 119	ctggacatctgtagcaagaacccctgccacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaggatgccacaagagcgaggtggccacagattcaaggatctgggcga agagaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgctcagtatctccagcagagcccttcgag gaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgaga gcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacagtggcc aactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaaagagagcccgagaga aacgagtgcttctccagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcgacccg aagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagtacctgt acgagatcgccagacggcaccctacttttatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcggt taaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgtcctaagct ggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgccag cctccagaagttcggcgagagagcttttaaggcctgggcccgttgccagactgagccagagat ttctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccg agtgctgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatct gcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgg aaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctg gctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgtt tctgggcatgttctgtatgagtacgcccgcagacaccccgactattctgtgttctgctgtgc ggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgtgcgccgctgccgatcctcacga gtgttatgccaagggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctgatcaa gcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccctgctcgtgc ggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccgaatctgg gcaaagtgggcagcaagtgtgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgccgagg attacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacctgtgtccgaca gagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgctttagcgccctggaa gtggacgagacatactgcccgaagagttcaacgccgagacattcaccttcacgccgacat ctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgagctggtt aagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcc tttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagaggggcaaga aactggtggctgcttctcaggccgctctgtgtgtggaacctcggcatggaaaacggcaata

		tcgccaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtgacatttctgggactgcaacactgg gtgcccagagctggctagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagca acgacgataatccctggattcaagtgaacctgctgcggcgatgtgggtcacaggtgtgttac acagggcgcaagcagactggccagccacgagtatctgaaggcctttaaggtggcctacagc ctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcgg caactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtac gtgcggctgtacctacaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgtgggatgc gagctgaacggc
121 = 73	FP135	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSP FEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NL PRL VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEG KASSAK QRLKCASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFEL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNIANSQIAASSV RVTFGLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQV NLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEY LKAFKVAYS L NGHEF DFIHDVNKKHKEFVGNWNKN AVHVNLFETPVEAQYVRLY PTSCHTACTLRFELLGCELNG
122	Нуклеиновая кислота 121	ctggacatctgtagcaagaaccttgccacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttcccgactacacctgtacatgtctgaagggtacgccggaacca ctgcgagacaaaggatcccacaagagcgagggtggccacagattcaaggatctgggcga agagaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgctcagtatctccagcagagcccttcgag gaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgaga gcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacagtggcc aactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagcccagagaga

		aacgagtgcctcctccagcacaaggacgacaacccaacctgcctagactcgtgcgacccg aagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagtacctgt acgagatcgccagacggcacccctacttttatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcggt taaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgtgcctaagct ggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgccag cctccagaagttcggcgagagagcttttaaggcctggggcgttgccagactgagccagagat ttcctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccg agtgtgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatct gcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagccccctgctgg aaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctg gctgccgatttcgtggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgtt tctgggcatgtttctgtatgagtacgcccgcagacaccccactattctgtgttctgctgtgc ggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacga gtgttatgccaagggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctgatcaa gcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccctgctcgtgc ggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccgaatctgg gcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgcgccgagg attacctgagcgtggtgtgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacctgtgtccgaca gagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgccttagcgccctggaa gtggacgagacatactgtcccaaagagttcaacgccgagacattcacctccacgccgacat ctgcacctgtccgagaaagagcggcgatcaagaagcagacagccctggtcgagctggtt aagcacaagcccaaggccaccaaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcc tttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaagaggggcaaga aactggtggcctgtgtggaacccctcgcatggaaaacggcaatatcgccaatagccagatt gccgccagcagcgtcagagtgcatttctgggactgcaacactgggtgcccagctggctag actgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataatccctgg attcaagtgaacctgtgcggcgatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgcaagcaga ctggccagccacgagtatctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacgagtt cgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagtttgcggcaactggaacaagaacg ccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcggctgtacctaca agctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggc
123	hIgG1_FC_D APA_впадин а	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE

		SNGQPENNYKTTTPVLDSDFSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	Нуклеиновая кислота 123	gataagaccacacctgtcctccatgtcctgtccagaactgtcggcgaccctccgtttcct gtttccacctaagcctaaggacacacctgatgatcagcagaaccctgaagtgacctgtgtggt ggtggccgtgtctcacgaagatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaag tgcacaacgccaaagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagtgggtgc cgtgctgaccgtgtgtgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtcca acaaggccctggccgtctatcgagaaaaccatctctaaggccaagggccagcctcgga acctcaagtctgtacctgcctcctagccgggacgagctgacaaaaatcaggtgtccctgag ctgcgccgtgaagggttttacccttccgatatgccgtggaatgggagagcaatggccagc ctgagaacaactacaagaccacacctctgtgtgtgacagcgacggctcattctttctggtgtc caagctgacagtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttctgtgatgc acgaggccctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctctgagccccggcaaa
125	EGF_hIgG1_ FC_DAPA_В ыступ_С1	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYCTCLKGYAGN HCETKGSCKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVAVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDFSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGS GGSGGSCVEPLGMENGNIAANSQIAASSVRVTFLGLQHWVP ELARLNRAAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLRLRMWVTGV VTQGASRLASHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDIHDVNKKHKE FVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFE LLGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSW NPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVT GIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGS SKIFPGNWDNHSKKLNFETPILARYVRILPVAWHNRIALR LELLGC
126	Нуклеиновая кислота 125	ctggacatctgtagcaagaaccttgccacaacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgttttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaagggcagcgataagaccacacctgtcctccatgtcctgtccagaactgc tcggcgaccctccgttttctgtttccacctaagcctaaggacacctgatgatcagcagaac ccctgaagtgacctgtgtggtggcggtgtctcacgaagatcccgaagtgaagttcaattg gtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaaagaccaagcctagagaggaacagtacaa

		cagcacctacagagtgggtgccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaag agtaaatgcaaggtgtccaacaaggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaag gccaagggccagcctcgggaacctcaggtttacacctgcctccatgccgggaagagatga ccaagaatcaggtgtccctgtgggtgctggtcaagggtcttaccttccgatatcgccgtgga atgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagc gacggctcatttctcctgtacagcaagctgacagtggacaagagcagatggcagcaggga acgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggccctgcacaacctacaccagaagtctctgtc tctgagccctggcaaaggcgggaagcgggtggaagcggaggatctggcggatcttgtgtgaa cccctcggcatggaaaacggcaatatcgccaatagccagatcgccgccagcagcgtcagag tgacatttctgggactgcaacactgggtgccagagctggccagactgaatagagccggcatg gttaacgcctggacaccagcagcaacgacgacaaccttgattcaagtgaacctgctgcg gcgtatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgcaagcagactggccagccacaggtatc tgaaggcctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtga acaagaagcacaaagagttcgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgtt cgagacacctgtggaagcccagtagctgagggtgtacctacaagctgtcacaccgcctgca cactgagattcgagctgctgggctgcgagctgaatggctgtgctaactcttgggcctgaaga acaatagcatccccgacaagcagatcacccgcctccagcagctataagacatggggcctgca cctgttttagctggaaccctagctacgccagactggacaagcagggaactcaatgcctgggt ggccggcagctacggcaatgatcaatggctgcaagtggacctgggcagcagcaagaagt gaccggcatcattaccagggcgctagaaatttcggcagcgtgcagttcgtggccagctaca aagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatcaggaccctagaaccggcag ctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaacc ctatcctggccagatatgtgcgcattctgcccgtggcctggcacaacagaattgcctgagact ggaactgctgggatgc
127	hIgG1_FC_D APA_выступ	DKTHTCPPELPGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSIVTLVHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	Нуклеиновая кислота 127	gataagaccacacctgtctccatgtcctgctccagaactgctcggcgaccctccgttttct gtttccacctaaagcctaaggacacctgatgatcagcagaacctgaagtacacctgtgtgt gggtggcgtgtctcacgaagatcccgaagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtggaag tgacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagtgtgtgc cgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtcca

		acaaggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaaggccaagggccagcctcggga acctcaggtttacacctgectccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtccctgtg gtgcctgggtcaagggcttctacccttccgatacgcctggaatgggagagcaatggccagc ctgagaacaactacaagaccacacctctgtgctggacagcgacggctcattcttctgtaca gcaagctgacagtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttctgtgatg cacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctctgagccccggcaaa
129	EGF_hIgG1_ FC_DAPA_В падина_С1	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYCTCLKGYAGN HCETKGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCV VVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIE KTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGSG GSGGSCVEPLGMENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPE LARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVV TQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFDFIHDVNKKHKEF VGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFEL LGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWN PSYARLDKQGNFN AWWAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGI ITQGARNFGSVQFVAS YKVA YSNDSANWTEYQDPRTGSSK IFPGNWDN HSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLE LLGC
130	Нуклеиновая кислота 129	ctggacatctgtagcaagaaccttgcacacggcggcctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgttttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaagggcagcgataagaccacacctgtcctccatgtcctgtccagaactgc tcggcggacctcctgttttctgtttccacctaagcctaaggacacctgatgatcagcagaac ccctgaagtgacctgtgtggtggcgtgtctcacgaagatcccgaagtgaagtcaattg gtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaa cagcacctacagagtgggtgtccgtgtgacctgtgtgcaccaggattggtgaacggcaaaag agtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaag gccaaagggccagcctcgggaacctcaagtctgtacactgcctcctagccgggacgagctga ccaaaaatcaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggttttacccttccgatacgcctgga atgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctctgtgctggacagc gacggctcattcttctgggtgtccaagctgacagtggacaagagcagatggcagcagggcaa cgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtctctgtct

		ctgagccctggcaaaggcggaagcgggtggaagcggaggatctggcggatcttgtgtggaac ccctcggcatggaaaacggcaatatcgccaatagccagatcgccgccagcagcgtcagagt gacatttctgggactgcaacactgggtgccagagctggccagactgaatagagccggcatgg ttaacgcctggacaccagcagcaacgacgacaaccctggattcaagtgaacctgctgcgg cgtatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgcaagcagactggccagccacgagtatct gaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgaattcatccacgacgtga acaagaagcacaaagagttcgtcggaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgtt cgagacacctgtggaagcccagtagctgcggctgtaccctacaagctgtcacaccgcctgca cactgagattcgagctgctgggctgcgagctgaatggctgtgctaactcttgggcctgaaga acaatagcatccccgacaagcagatcaccgcctccagcagctataagacatggggcctgca cctgtttagctggaaccctagctacgccagactggacaagcagggaaactcaatgcctgggt ggccggcagctacggcaatgatcaatggctgcaagtggacctgggcagcagcaaagaagt gaccggcatcattaccaggggcgctagaaatttcggcagcgtgcagttcgtggccagctaca aagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatcaggaccctagaaccggcag ctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaaccc ctatcctggccagatatgtgcgcattctgcccgtggcctggcacaacagaattgcctgagact ggaactgctgggatgc
131	EGF(RGE)_ HSA[A626- L633]удален ный_C1	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVVRGEVFPSTCTCLKGYAGN HCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSP FEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNP NL PRL VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELF EQ L GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNIANSQIAASSV RVTFGLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQV NLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEY LKAFKVAYSLNGHEF

		DFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLY PTSCHTACTLRFELLGCELNG
132	Нуклеиновая кислота 131	ctggacatctgtagcaagaacccttgcacacggcggcctgtgcgaagagatcagtcaaga agtgcggggcgaagtcttccagctacacctgtacctgtctgaagggtatgccggcaacca ctgcgagacaaaggatgccacaagagcgagggtggccacagattcaaggatctgggcga agagaacttcaaggccctggtgctgatcgcttcgctcagtatctccagcagagcccttcgag gaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgaga gcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacagtggcc aactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagcccagaga aacgagtgttctccagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcgacccg aagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagtacctgt acgagatcgccagacggcacccctactttatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcggta taaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgctgctaagct ggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgccag cctccagaagttcggcgagagagctttaaggcctgggcccgttgccagactgagccagagat ttcctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccg agtgtgtcacggcgatctgctggaatgtccgacgatagagccgacctggccaagtacatct gcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgg aaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctg gctgccgatttctgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgtt tctgggcatgttctgtatgagtacgcccgcagacaccccgactattctgtggttctgctgctgc ggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgacacctcacga gtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctgatcaa gcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccctgctcgtgc ggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactgggtgaggtgtcccggaaatctgg gcaaagtgggcagcaagtggtgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgcgccgagg attatctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacctgtgtccgaca gagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgctttagcgcctggaa gtggacgagacatactgcccgaagagttcaacgccgagacattcaccttcacgccgacat ctgcacctgtccgagaaagagcggcgatcaagaagcagacagccctggtcgagctggtt aagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcc ttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagagggaaga aactggtggcctgtgtggaaccttcggcatggaaaacggcaatatcgccaatagccagatt gccgccagcagcgtcagagtgcatttctgggactgcaacactgggtgcccagctggctag actgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataatccctgg

		attcaagtgaacctgctgcggcgatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgcaagcaga ctggccagccacgagtatctgaaggcctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagtt cgacttcacccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacg ccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcgggtgtacctaca agctgtcacaccgctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggc
133 =71	EGF[EDIL3] _HSA[A626- L633]удален ный_C1[EDI L3]	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPG EFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTL FGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYF YAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEG KASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFA EVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD SISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLA KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQ NCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNL GKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPV SDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFH ADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVACSGPLGIEGGIISN QQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNKKGLINAWTAAEN DRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYS NDGKTWAMYKVKGTNEDMVFRGNIDNNTPYANSFTPIK AQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSG
134	Нуклеиновая кислота 133	gacatctgcgacccaatccttgcgagaatggcggcatgtgtgcctggactggccgatggc agcttctctgtgaatgccccgatggcttcacagacccaattgcagctctgtggtggaagtg ccagcgacgaggaagaacctacaagcgctggcccctgcacaccaatccatgtcataatgg cggaacctgcgagatcagcgaggcctacagaggcgataccttcacggtacgtgtgcaagt gccccagaggcttaatggcatccactgccagcacaacatcaacagtgcgaggtggaacc atgcaagaacggcggcatctgtaccgacctggtggccaattactcttcgagtgccctggcga gttcatgggcagaaactgccagtacaaggacgccacaagagcgaggtggccacagattc aaggacctgggcgaagagaactcaaggccctggtgctgatgccttcgctcagtatctccag

	cagagccctttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg tgtggccgatgagagcgccgagaactgtgacaagagcctgcacacactgttcggcgacaag ctgtgtaccgtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagc aagagccccgagagaaacgagtgttctccagcacaaggatgacaaccccaacctgcctag actcgtgcggcctgaagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgacaacgaggaaaccttct gaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctacttttatgccctgagctgctgttc ttcgccaagcgggtataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgt ctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaaagcagagac tgaaatgcgccagcctccagaagtgcggcgagagagcttttaaggcctgggcccgttgccaga ctgagccagagatttctaaggccgagttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgaca aaggtgcacaccgagtgctgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacct ggccaagtatatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgag aagccccctgtgaaaagtctcactgtatgccgaagtggaaaacgacgagatgccgccc atctgccttctctggctgccgatttctgtgaaagcaaggatgtgtgcaagaactacgccgagg ccaaagatgtgttctgggcatgttctgtatgagtacggccgcagacaccccactattctgtg gttctgctgctgcggctggccaagacatacagagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgc cgatcctcacgagtggttatgccaaaggtgttcgacgagttcaagccactggtggaagaaccca gaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatg ccctgctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggtgaggtgt cccgaatctgggcaaagtgggcagcaagtgttgaagcacccctgaggccaagagaatgcc ttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaaccc ctgtgtccgacagagtaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcttta gcgccctggaagtggacgagacatacgtgccaaagagttcaacgccgagacattcaccttc cacgccgatatctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctgg tcgagctggttaagcacaagcccaaggccaccaaaagacagctgaaggccgtgatggacg acttcgccgccttctgcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaa gagggcaagaaactggtggcctgttctggccctctgggcacgaaggcgcatcatcagcaa tcagcagatcaccgccagcagcaccacagagcactgtttggcctgcaaaagtgttatccct actacccccggctgaacaagaaggccctgattaacgcctggacagccgccgagaatgaca gatggccctggattcagatcaacctccagcgggaagatgagagtgaccggcggttatcacacag ggcgcaaagagaatcggtccctgagtacatcaagagctacaagatcgctacagcaacg acggcaagacctgggcatgtacaaagtgaagggcaccaacgaggacatggtgttccggg gcaacatcgacaacaacaccccttacgccaacagcttcacccctcctatcaaggcccagtac gtgcggctgtacctcaagtgtgcagaaggcactgtacctgagaatggaactgctgggctg cgaactgtctggc
--	---

135	EGF[EDIL3] _HSA[A626-L633]удален ный_C2[EDIL3]	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVVEV ASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCK CPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCCEPG EFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTL FGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDD NPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYF YAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEG KASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFA EVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD SISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQ NCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNL GKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPV SDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFH ADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVACSEPLGMKSGHIQ DYQITASSIFRTL NMDMFTWEPRKARLDKQGKVNAWTSG HNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKDFGHVQFVGSYKL AYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGNFDNDTHRKNVIDP PIYARHIRILPWSWYGRITLRSELLGC
136	Нуклеиновая кислота 135	gacatctgcgacccaatccttgcgagaatggcggcattgtctgcctggactggccgatggc agcttctcttgaatgccccgatggcttcacagacccaattgcagctctgtggtggaagtgg ccagcgacgaggaagaacctacaagcgctggcccctgcacaccaatccatgtcataatgg cggaacctgcgagatcagcgaggcctacagaggcgataccttcacggctacgtgtgcaagt gccccagaggcttcaatggcatccactgccagcacaacatcaacgagtgcgaggtggaacc atgcaagaacggcggcatctgtaccgacctgggtggccaattactcttgcgagtgccctggcga gttcatgggcagaaactgccagtacaaggacgccacaagagcgaggtggccacagattc aaggacctgggcgaagagaactcaaggccctgggtgtgategccttcgctcagtatctccag cagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg tgtggccgatgagagcgccgagaactgtgacaagagcctgcacacactgttcggcgacaag ctgtgtaccgtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagc aagagccccgagagaaacgagtgttccctccagcacaaggatgacaacccaacctgcctag actcgtgcggcctgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaacctcct

		gaagaagtacctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgcccctgagctgctgttc ttcgccaagcgggtataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggtgcctgt ctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagac tgaaatgcgccagcctccagaagttcggcgagagagcttttaaggcctgggcccgttgccaga ctgagccagagatttccctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgaca aaggtgcacaccgagtgtgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacct ggccaagtatactgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgag aagcccctgctggaaaagtctcactgtatcgccgaagtggaaaacgacgagatgcccgccg atctgccttctctggctgccgatttctgtgaaagcaaggatgtgtgcaagaactacgccgagg ccaagatgtgtttctgggcatgtttctgtatgagtacggccgagacaccccactattctgtg gttctgctgctgcggctggccaagacatacagagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgc cgatctcacgagtgttatgccaaaggtgttcgacgagttcaagccactggtggaagaaccca gaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggagagtagaagttccagaatg ccctgctcgtgcggtacaccaagaaaagtcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgt cccggaatctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacccctgaggccaagagaatgcc ttgcgccgaggattacctgagcgtgggtgtgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaaccc ctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcttta gcgccctggaagtggacgagacatacgtgcccaaagagttcaacgccgagacattcaccttc cacgccgatatctgcaccctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctgg tcgagctggftaagcacaagcccaaggccaccaaaagaacagctgaaggccgtgatggacg acttcgccgcctttgtcgagaagtgtgtcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaa gagggcaagaaactgggtggcctgttctgagccactgggcatgaagtgtggccacatccagga ttaccagatcacccgcagcagcatcttcagaacctgaacatggatatgttacctgggagcc ccggaaggccagactggataagcagggaaaagtgaacgcctggaccagcggccacaatg accagtctcagtggctgcaagtggacctgctggtgcctaccaaagtgaccggcatcatcacac agggcgcaaaggatttcggccacgtgcagtttggggcagctacaagctggcctacagcaac gatggcgagcactggacagtgtaccaggacgagaagcagcgggaaggataaggtgttcag ggcaacttcgacaacgacacccaccggaagaacgtgatcgacctcctatctacgcccggc acatcagaatcctgccttggcttggtagcgccggatcacctgagaagcgagctgcttggat gt
137	EGF_HSA[A 626- L633]удален ный_C2	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSP FEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKDDNPPLPRL VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF

		FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVACANPLGLKNNSIPDKQITASSSY KTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQ VDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANW TEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFETPILARYVRILPV AWHNRIALRLELLGC
138	Нуклеиновая кислота 137	ctggacatctgtagcaagaacccttgcacacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaggatgccacaagagcgaggtggcccacagattcaaggatctgggcga agagaactcaaggccctgggtgctgatcgcttcgctcagtatctccagcagagcccttcgag gaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgaga gcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacagtggcc aactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagcccagagaga aacgagtgcttctccagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcgacccg aagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagtacctgt acgagatcgccagacggcaccctacttttatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcggta taaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgtgcctaagct ggacgagctgagagatgagggcaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgccag cctccagaagttcggcgagagagctttaaggcctgggcccgttgccagactgagccagagat ttctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccg agtgctgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagaccgacctggccaagtacatct gcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgg aaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctg gctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgtt tctgggcatgttctgtatgagtacgcccgcagacaccccgactattctgtgttctgctgctgc ggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacga

		gtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctgatcaa gcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccctgctcgtgc ggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccggaatctgg gcaaagtgggcagcaagtgttgaagcaccctgaggccaagagaatgccttgcccgagg attacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacccctgtgtccgaca gagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcttagcgccctggaa gtggacgagacatactgtcccaaagagttcaacgccgagacattcacctccacgccgacat ctgcaccctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcagctggtt aagcacaagcccaaggccaccaaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcc ttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagacatgcttcgccgaagagggaaga aactggtggcctgtgctaaccctctgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatc accgccagcagcagctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaacccttcttacgcc agactggacaagcagggcaacttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtg gctgcaagtggacctgggcagcagcaaagaagtgcagggcatcatcaccaggggcgaag aaatttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaggtggcctacagcaacgatagcgcca actggaccgagtatcaggaccctagaaccggcagctccaagatctccccggcaactggga caaccacagccacaagaagaatctgttcgagacacccatcctggccagatactgtcggattct gcctgtggcctggcacaacagaatcgccctgagactggaactgctgggctgt
139	EGF_HSA[A 626-L633]	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTYCTCLKGYAGN HCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSP FEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKDDNPNLRL VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAK QRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV TDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCK NYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCT ESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKE RQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC KADDKETCFAEEGKKLVA
140	Нуклеиновая	ctggacatctgtagcaagaacccttgcacacggcgccctgtgcgaagagatttctcaagaa

	кислота 139	gtgcggggcgacgttttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggaacca ctgcgagacaaaggatccccacaagagcgaggtggcccacagattcaaggatctgggcga agagaactcaaggccctggtgctgatcgccctcgctcagtatctccagcagagcccttcgag gaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgaga gcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgtacagtggcc aactgagagaaacctacggcgagatggccgactgtgtgccaagcaagagcccagagaga aacgagtgtcttctccagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcgacccg aagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagtacctgt acgagatcgccagacggcaccctacttttatgccctgagctgctgttcttcgccaagcggta taaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgtgcctaagct ggacgagctgagagatgagggcaaaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgccag cctccagaagttcggcgagagagctttaaggcctgggcccgttgccagactgagccagagat ttctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccg agtgtgtcacggcgatctgtggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatct gcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgtctgg aaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctg gctgccgatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgtt tctgggcatgtttctgtatgagtacgccgcagacaccccgactattctgtgttctgtctgc ggctggccaaaacctacgagacaaccttggaataatgctgcgccgctgccgacacctcagca gtgttatgccaagggtgtcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctgatcaa gcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccctgtcgtgc ggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactgggtgaggtgtcccggaatctgg gcaaagtgggcagcaagtgtgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgccgagg attacctgagcgtggtgtgaatcagctgtgcgtgtgcacgagaaaacctgtgtccgaca gagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttcttagcgccctggaa gtggacgagacatactgccccaaagagtcaacgccgagacattcacctccacgccgacat ctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgagctggtt aagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcc ttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaagagacatgcttcgccgaagagggcaaga aactggtggct
141	PS- связывающи й домен C1 MFG-E8	CVEPLGLENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLNR AGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVVTQGASR LASHEYLKAFKVAYSLNGHEFDIFIHDVNKKHKEFVGNWN KNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCEL NG

142	PS- связывающи й домен C1 MFG-E8 [L76M]	CVEPLGMENGNANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGAS RLASHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDIHDVNKKHKEFVGNW NKNVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCE LNG
143	PS- связывающи й домен C2 MFG-E8	CANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLD KQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARN FGSVQFVASYSKYVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWD NHSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
144	PS- связывающи й домен C1 EDIL-3	CSGPLGIEGGIISNQKITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNK KGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIG SPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTTNEDMVFRGNIDN NTPYANSFTPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSG
145	PS- связывающи й домен C2 EDIL-3	CSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMFTWEPRKARLD KQGKVNAWTSQHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKD FGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGN FDNDTHRKNVIDPPIYARHIRLPWSWYGRITLRSELLGCTE EE
146	TEEE- усеченный PS- связывающи й домен C2 EDIL-3	CSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMFTWEPRKARLD KQGKVNAWTSQHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKD FGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGN FDNDTHRKNVIDPPIYARHIRLPWSWYGRITLRSELLGC
147 =117	Белковая последовате льность FP133	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGN HCETKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ SPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTLFGDK LCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASS AKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSK LKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDV CKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF

		EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG KCKKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVE KCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSG GSCVEPLGMENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELAR LNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQG ASRLASHEYLKAFKVAYSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGN WNKNVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGC ELNG
148	Последовательность нуклеиновой кислоты FP133	ctggacatctgtagcaagaacccttgcacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaagaa gtgcggggcgacgtttcccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccggcaacca ctgcgagacaaaaggatctgatgccacaagagcgagggtggccacagattcaaggatctg ggcgaagagaactcaaggccctgggtgtgatcgccttcgctcagtatctccagcagagccct ttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccga tgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacaccctgttcggcgacaagctgtgtacag tggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagcccg agagaaacgagtgcttctccagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcg acccgaagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagta cctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgccctgagctgctgttcttcgccaag cggtataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccgctgataaggctgcctgtctgtgcct aagctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaaatgc gccagcctccagaagttcggcgagagagcttttaaggcctgggcccgttgccagactgagcca gagatttcctaaggccgagtttgccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgca caccgagtgctgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagt acatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagccctt gctggaaaagtctcactgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgccta gcctggctgccgatttcgtggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaagga tgtgtttctgggcatgtttctgtatgagtacggccgacaccccgactattctgtggttctgct gctgcggctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgtgccgatcct cacgagtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaaacctg atcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtagacaagttccagaatgcctgct cgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccgga atctgggcaaagtgggcagcaagtgtgcaagcacccctgaggccaagagaatgccttgcgc cgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtcgtgctgcacgagaaaacctgtgtc

	cgacagagtaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcttagcgccc tggaagtggacgagacatactgcccgaagagtcaacgccgagacattcacctccacgcc gacatctgcaccctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgag ctggtaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcg ccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaagaggg caagaaactgggtgctgctctcaggctgctctcggacttggtggaagcggaggaagtggg gatctggcggatcttgtgtggaacccctcggcatggaaaacggcaatatcgccaatagccag attgccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactgcaacactgggtgcccgagctggc tagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataatccct ggattcaagtgaacctgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgttgttacacagggcgcaagca gactggccagccacgagtatctgaaggcctttaagggtggcctacagcctgaacggccacga gttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaagaagtgttcggcaactggaacaaga acgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagtacgtgcggctgtaccct acaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggc
--	---

Настоящая заявка также включает варианты каждой из SEQ ID NO: 69, 70 и 72, где EGF-подобный домен последовательности EDIL3, включенный в нее, соответствует любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100 или SEQ ID NO: 101.

Настоящая заявка также включает терапевтический слитый белок, содержащий интегрин-связывающие домены из MFGE8 или EDIL3 и PS-связывающие домены, такие как домен IgSF V TIM4 или домен GLA вариантов мостикового белка GAS6 (например, FP1147 и FP1148).

Модификация белков по настоящему изобретению

Настоящая заявка предусматривает варианты белков, описанных в данном документе, и/или их фрагментов, содержащих различные модификации в доменах, а также продукты слияния и конъюгаты раскрытых молекул. Например, домен терапевтического слитого белка может содержать консервативную модификацию аминокислотных остатков, и при этом модифицированные белки сохраняют улучшенные свойства по сравнению с слитым белком, содержащим родительский домен, или характеризуются ими. В качестве альтернативы, домен терапевтического слитого белка может содержать делецию(делеции) аминокислотных остатков, при этом модифицированные слитые белки сохраняют улучшенные свойства по сравнению с белком, содержащим родительский домен, или характеризуются ими. В качестве альтернативы, терапевтические слитые белки могут содержать вставку(вставки) аминокислотных остатков, при этом модифицированные белки сохраняют улучшенные свойства по сравнению с немодифицированным белком, или характеризуются ими. В одном варианте осуществления такая аминокислотная вставка содержит остатки глицина или серина в ряде комбинаций для функционирования в качестве линкера между доменами родительского белка.

Сайт-направленный мутагенез или ПЦР-опосредованный мутагенез, можно осуществлять для введения мутации(мутаций), а эффект в отношении связывания интегрин и/или PS или другое функциональное свойство, представляющее интерес, может быть оценено в анализах *in vitro* или *in vivo*. Могут быть введены консервативные модификации (как обсуждалось выше), и/или мутации могут представлять собой аминокислотные замены, добавления или делеции. Более того, как правило, изменяют не более одного, двух, трех, четырех или пяти остатков в пределах связывающего домена.

Варианты аминокислотной последовательности терапевтических слитых белков, которые характеризуются по сути сходными свойствами с немодифицированными вариантами, могут быть получены посредством внесения соответствующих нуклеотидных изменений в кодирующие ДНК или посредством синтеза требуемых вариантов. Такие варианты включают, например, делеции, вставки или замены остатков в аминокислотных последовательностях молекул по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления варианты могут включать дополнительные линкерные последовательности, укороченные линкерные последовательности или удаление линкерных последовательностей, и/или аминокислотные мутации или замены и делецию одной или нескольких аминокислот. Для получения конечной конструкции используется любая комбинация делеции, вставки и замены при условии, что конечная конструкция характеризуется требуемыми характеристиками. Изменения аминокислот также могут обеспечивать изменение посттрансляционных процессов для молекул, такое как изменение количества или положения возможных сайтов гликозилирования.

Способы получения рекомбинантных молекул

Нуклеиновые кислоты и системы экспрессии

В одном варианте осуществления в настоящей заявке предусмотрен способ рекомбинантного получения одной или нескольких полипептидных цепей терапевтического слитого белка, включающий: 1) получение одной или нескольких конструкций ДНК, содержащих молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептидную цепь мультиспецифической связывающей молекулы; 2) введение указанной(указанных) ДНК-конструкции(конструкций) в один или несколько векторов экспрессии; 3) осуществление совместной трансфекции указанного(указанных) вектора(векторов) экспрессии в одну или несколько клеток-хозяев; и 4) обеспечение экспрессии и сборки молекулы в клетке-хозяине или в растворе.

В этом отношении в настоящем изобретении предусмотрены выделенные нуклеиновые кислоты, например один или несколько полинуклеотидов, кодирующих терапевтические слитые белки, описанные в данном документе. Молекулы нуклеиновых кислот включают ДНК и РНК как в одноцепочечной, так и в двухцепочечной форме, а также соответствующие комплементарные последовательности. Молекулы нуклеиновых кислот по настоящему изобретению включают полноразмерные гены или молекулы cDNA, а также комбинации их фрагментов. Нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению получены из человеческих источников, однако настоящее изобретение

предусматривает нуклеиновые кислоты, полученные из видов, отличных от человека.

Термин "выделенная нуклеиновая кислота", представляет собой нуклеиновую кислоту, которая была отделена от смежных генетических последовательностей, присутствующих в геноме организма, из которого нуклеиновая кислота была выделена, в случае нуклеиновых кислот, выделенных из встречающихся в природе источников. В случае нуклеиновых кислот, синтезированных ферментативным путем из матрицы или химическим путем, таких как, например, ПЦР-продукты, молекулы cDNA или олигонуклеотиды, следует понимать, что нуклеиновые кислоты, полученные в результате таких способов, представляют собой выделенные нуклеиновые кислоты. Под выделенной молекулой нуклеиновой кислоты понимается молекула нуклеиновой кислоты в виде отдельного фрагмента или компонента более крупной конструкции нуклеиновой кислоты. В одном предпочтительном варианте осуществления нуклеиновые кислоты по сути не содержат контаминирующего эндогенного материала. Молекулу нуклеиновой кислоты предпочтительно получают из ДНК или РНК, выделенной по меньшей мере один раз в по сути чистой форме и в количестве или концентрации, позволяющих идентифицировать, манипулировать и восстанавливать составляющие ее нуклеотидные последовательности с помощью стандартных биохимических способов (таких как способы, описанные в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1989)). Такие последовательности предпочтительно получают и/или конструируют в форме открытой рамки считывания, не прерываемой внутренними нетранслируемыми последовательностями или интронами, которые, как правило, присутствуют в генах эукариот. Последовательности нетранслируемой ДНК могут находиться в направлении 5'- или 3'-конца от открытой рамки считывания, где они не нарушают манипулирование с кодирующей областью или ее экспрессию.

Настоящее изобретение также предусматривает системы и конструкции экспрессии в форме плазмид, векторов экспрессии, транскрипционных или экспрессионных кассет, которые содержат по меньшей мере один полинуклеотид, как описано выше. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает клетки-хозяева, содержащие такие системы или конструкции экспрессии.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ получения терапевтического слитого белка, включающий следующие стадии: (a) культивирование клетки-хозяина, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую слитый белок, где культивируемая клетка-хозяин экспрессирует слитый белок; и (b) извлечение слитого белка из культуры клетки-хозяина.

В настоящем изобретении также предусмотрены векторы экспрессии и клетки-хозяева для получения терапевтических слитых белков, описанных выше. Термин "вектор" означает любую молекулу или объект (например, нуклеиновую кислоту, плазмиду, бактериофаг или вирус), который подходит для трансформации или трансфекции клетки-хозяина и содержит последовательности нуклеиновых кислот, которые направляют и/или контролируют (вместе с клеткой-хозяином) экспрессию одной

или нескольких гетерологичных кодирующих областей, функционально связанных с ними. Для экспрессии полинуклеотидов, кодирующих цепи или связывающие домены молекулы, можно применять различные векторы экспрессии. Для получения терапевтического слитого белка в клетке-хозяине млекопитающего можно применять как вирусные, так и невирусные векторы экспрессии. Невирусные векторы и системы включают плазмиды, эписомные векторы, как правило с кассетой экспрессии для экспрессии белка или РНК и искусственные хромосомы человека (см., например, Harrington et al., (1997) *Nat Genet.* 15: 345). Например, невирусные векторы, применимые для экспрессии полинуклеотидов и полипептидов в клетках млекопитающих (например, человека), включают pThioHis A, B и C, pcDNA3.1/His, pEBVHis A, B и C (Invitrogen, Сан-Диего, штат Калифорния, США), векторы MPSV и многочисленные другие векторы, известные из уровня техники для экспрессии других белков. Применимые вирусные векторы включают векторы на основе ретровирусов, аденовирусов, аденоассоциированных вирусов, вирусов герпеса, векторы на основе SV40, папилломавируса, вируса Эпштейна-Барр НВР, векторы на основе вируса осповакцины и вируса леса Семлики (SFV). См. Brent et al., (1995), выше; Smith, *Annu. Rev. Microbiol.* 49: 807; и Rosenfeld et al., (1992) *Cell* 68: 143.

Выбор вектора экспрессии зависит от предполагаемых клеток-хозяев, в которых должен экспрессироваться вектор. Как правило, векторы экспрессии содержат промотор и другие регуляторные последовательности (например, энхансеры), которые функционально соединены с полинуклеотидами, кодирующими терапевтический слитый белок. В некоторых вариантах осуществления индуцируемый промотор используют для предупреждения экспрессии вставленных последовательностей в условиях, отличающихся от индуцирующих. Индуцируемые промоторы включают, например, арабинозный, lacZ, металлотионеиновый промотор или промотор белка теплового шока. Культуры трансформированных организмов можно размножать в неиндуцирующих условиях без смещения популяции в сторону кодирующих последовательностей, продукты экспрессии которых лучше переносятся клетками-хозяевами. Для эффективной экспрессии терапевтических слитых белков кроме промоторов также могут быть необходимы или могут требоваться другие регуляторные элементы. Такие элементы, как правило, включают инициаторный кодон ATG и смежный сайт связывания рибосомы или другие последовательности. В дополнение, эффективность экспрессии можно повысить за счет включения энхансеров, соответствующих используемой клеточной системе (см., например, Scharf et al., (1994) *Results Probl. Cell Differ.* 20: 125; и Bittner et al., (1987) *Meth. Enzymol.*, 153:516). Например, для повышения экспрессии в клетках-хозяевах, являющихся клетками млекопитающих, можно использовать энхансер SV40 или энхансер CMV.

Векторы экспрессии могут также обеспечивать положение для секреторной сигнальной последовательности для образования слитого белка с полипептидами, кодируемыми посредством вставки описанных выше последовательностей связывающих

доменов и/или солюбилизирующих доменов. Чаще вставляемые последовательности соединяют с сигнальными последовательностями перед включением в вектор. Векторы, которые обеспечивают экспрессию связывающих доменов и солюбилизирующего домена в виде слитых белков, тем самым приводят к получению интактных сконструированных белков. При культивировании в соответствующих условиях клетка-хозяин может быть использована для экспрессии сконструированного белка, который впоследствии может быть собран из среды для культивирования (если клетка-хозяин секретирует его в среду) или непосредственно из клетки-хозяина, продуцирующей его (если он не секретируется). Выбор подходящей клетки-хозяина будет зависеть от различных факторов, таких как требуемые уровни экспрессии, модификации полипептидов, которые требуются или необходимы для активности (такие как гликозилирование или фосфорилирование), и простота укладки в биологически активную молекулу. Клетка-хозяин может быть эукариотической или прокариотической.

Линии клеток млекопитающих, доступные в качестве хозяев для экспрессии, известны из уровня техники и включают без ограничения иммортализованные линии клеток, доступные из Американской коллекции типовых культур (АТСС), и любые линии клеток, используемые в системе экспрессии, известной из уровня техники, могут быть использованы для получения рекомбинантных слитых белков по настоящему изобретению. Как правило, клетки-хозяева трансформируют рекомбинантным вектором экспрессии, который содержит ДНК, кодирующую требуемый слитый белок. Среди клеток-хозяев, которые можно применять, присутствуют клетки прокариот, дрожжей или высших эукариот. Прокариоты включают грамотрицательные или грамположительные организмы, например *E. coli* или бациллы. К клеткам высших эукариот относятся клетки насекомых и стабильные линии клеток млекопитающих. Примеры подходящих линий клеток-хозяев млекопитающих включают клетки COS-7, клетки L, клетки C127, клетки 3T3, клетки яичника китайского хомячка (CHO) или их производные и соответствующие линии клеток, которые растут в бессывороточной среде, клетки HeLa, линии клеток ВНК, линию клеток CV-1 EBNA, клетки почки эмбриона человека (HEK), такие как 293, 293 EBNA или MSR 293, эпидермальные клетки A431 человека, клетки Colo205 человека, другие трансформированные линии клеток приматов, нормальные диплоидные клетки, клеточные линии, полученные из *in vitro* культуры первичной ткани, первичные эксплантаты, клетки HL-60, U937, HaK или Jurkat. Необязательно линии клеток млекопитающих, такие как HepG2/3B, KB, NIH 3T3 или S49, например, могут быть использованы для экспрессии полипептида, если необходимо использовать полипептид в различных анализах трансдукции сигнала или анализах с использованием репортерного гена. В качестве альтернативы полипептид можно получить в низших эукариотах, таких как дрожжи, или в прокариотах, таких как бактерии. Подходящие виды дрожжей включают *P. pastoris*, *S. cerevisiae*, *S. pombe*, штаммы *Kluyveromyces*, *Candida* или любой штамм дрожжей, способный экспрессировать гетерологичные полипептиды. Подходящие бактериальные штаммы включают штаммы *E. coli*, *B. subtilis*, *S. typhimurium* или любой

бактериальный штамм, способный экспрессировать гетерологичные полипептиды. Если слитый белок получают в дрожжах или бактериях, для получения функционального продукта может быть необходимым модифицировать продуцируемый ими продукт, например, посредством фосфорилирования или гликозилирования соответствующих сайтов. Такие ковалентные присоединения могут быть выполнены с применением известных химических или ферментативных способов.

Способы введения векторов экспрессии, содержащих полинуклеотидные последовательности, представляющие интерес, варьируют в зависимости от типа клетки-хозяина. Например, трансфекцию с использованием хлорида кальция обычно используют для прокариотических клеток, тогда как обработку фосфатом кальция или электропорацию можно применять для других клеток-хозяев. Другие способы включают, например, электропорацию, обработку фосфатом кальция, трансформацию, опосредованную липосомами, инъекцию и микроинъекцию, баллистические способы, виросомы, иммунолипосомы, конъюгаты поликатион:нуклеиновая кислота, депротеинизированную ДНК, искусственные вирионы, слияние со структурным белком VP22 вируса герпеса, усиленное средством поглощение ДНК и трансдукцию *ex vivo*. Для длительного получения рекомбинантных белков с высоким выходом зачастую будет необходима стабильная экспрессия. Например, линии клеток, которые стабильно экспрессируют сконструированные белки, можно получать с помощью векторов экспрессии по настоящему изобретению, которые содержат вирусные точки начала репликации или эндогенные элементы для обеспечения экспрессии и ген селективируемого маркера. После введения вектора клетки могут оставлять для роста на 1-2 дня в обогащенной среде перед их переносом в селективную среду. Задачей селективируемого маркера является сообщение устойчивости к факторам отбора, и его присутствие обеспечивает возможность роста в селективной среде клеток, которые успешно экспрессируют введенные последовательности. Пролиферацию устойчивых стабильно трансфицированных клеток можно обеспечивать с применением методик культуры тканей, соответствующих типу клеток.

Слитые белки, как правило, извлекаются из среды для культивирования в виде секретируемого полипептида, хотя они также могут быть выделены из лизата клетки-хозяина при непосредственном получении без секреторной сигнальной последовательности. Если полипептид является мембраносвязанным, его можно высвободить из мембраны с помощью подходящего раствора детергента (например, Triton-X 100).

При получении слитого белка в рекомбинантной клетке, отличной от клетки человеческого происхождения, он полностью не содержит белков или полипептидов человеческого происхождения. Однако имеется необходимость в очищении слитого белка от рекомбинантных клеточных белков или полипептидов. В качестве первой стадии среду для культивирования или лизат обычно центрифугируют для удаления твердого клеточного дебриса. Полученные молекулы можно легко очистить посредством

хроматографии на гидроксилapatите, гель-электрофореза, диализа или аффинной хроматографии, при этом аффинная хроматография является предпочтительной методикой очистки. Также доступны другие методики очистки белка, такие как фракционирование на ионообменной колонке, осаждение этанолом, обращенно-фазовая HPLC, хроматография на диоксиде кремния, хроматография на гепарин-сефарозе, хроматография на анионообменной или катионообменной смоле (такой как колонка с полиаспарагиновой кислотой), хроматофокусирование, SDS-PAGE и осаждение сульфатом аммония.

В определенных аспектах в данном документе предусмотрен вирусный вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий терапевтический слитый белок по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор получен из AAV. В определенных некоторых вариантах осуществления вирусный вектор вводят субъекту, например человеку, при этом терапевтический слитый белок экспрессируется, и его можно применять для лечения и/или предупреждения заболеваний, приведенных в данном документе.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена композиция, например фармацевтическая композиция, содержащая терапевтический слитый белок по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, разбавителями или носителями. Такие композиции могут включать один терапевтический слитый белок по настоящему изобретению или их комбинацию (например, двух или более разных).

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, также можно вводить в составе комбинированной терапии, т. е. в комбинации с другими средствами. Например, комбинированная терапия может включать слитый белок по настоящему изобретению в комбинации, например, по меньшей мере с одним противовоспалительным, противомикробным средством или иммунодепрессантным средством. Примеры терапевтических средств, которые можно применять в комбинированной терапии, более подробно описаны ниже в разделе, посвященном путям применения терапевтических слитых белков по настоящему изобретению.

Для приготовления фармацевтических или стерильных композиций, содержащих слитый белок по настоящему изобретению, слитый белок смешивают с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

Выражение "фармацевтически приемлемый" означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, более конкретно, у людей.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси по меньшей мере одного активного ингредиента (например, сконструированного белка) и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, разбавителя или

носителя.

"Лекарственный препарат" относится к веществу, применяемому для медицинского лечения.

Используемый в данном документе "фармацевтически приемлемый носитель" предусматривает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию средства и т. п., которые являются физиологически совместимыми. Носитель должен быть подходящим для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, посредством инъекции или вливания). В одном варианте осуществления носитель должен быть подходящим для подкожного пути. В зависимости от пути введения активное соединение, т. е. слитый белок, может быть покрыто материалом для защиты соединения от действия кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут содержать одну или несколько фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, может также содержать фармацевтически приемлемый антиоксидант. Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; жирорастворимые антиоксиданты, такие как пальмитат аскорбила, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и металлические хелатообразующие средства, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях, описанных в данном документе, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью использования материалов для покрытия, таких как лецитин, посредством поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и с помощью использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Предупреждение присутствия микроорганизмов может быть обеспечено процедурами стерилизации и посредством включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может быть необходимым включение изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т. п., в состав композиций. Кроме того, пролонгированная

абсорбция фармацевтических форм для инъекций может быть обеспечена включением средств, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Фармацевтически приемлемые носители включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Применение такой среды и средств для фармацевтически активных веществ известно из уровня техники. За исключением случаев, когда любые общепринятые среды или средство являются несовместимыми с активным соединением, предполагается их использование в фармацевтических композициях по настоящему изобретению. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в состав композиций.

Терапевтические композиции, как правило, должны быть стерильными и стабильными в условиях изготовления и хранения. Композиция может быть составлена в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для обеспечения высокой концентрации лекарственного средства. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, посредством применения покрытия, такого как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и посредством применения поверхностно-активных веществ. Во многих случаях в составе композиции можно включать изотонические средства, например сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия.

Обзоры разработки стабильных составов на основе белка можно найти в Cleland et al., (1993) *Crit Reviews Ther Drug Carrier Systems*, 10(4): 307-377 и Wei W (1999) *Int J Pharmaceutics*, 185: 129-88.

Растворы или суспензии, которые применяют для внутрикожного или подкожного применения, как правило, включают один или более из следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители, антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия, хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота, буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулировки тонуса, такие как хлорид натрия или декстроза. Уровень pH можно регулировать посредством кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Такие препараты можно заключить в ампулы, одноразовые шприцы или пузырьки многократного использования, сделанные из стекла или пластика.

Стерильные растворы для инъекций можно приготовить посредством включения активного соединения в требуемом количестве в подходящем растворителе с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, если потребуется, с последующей

стерилизационной микрофльтрацией. Как правило, дисперсии получают посредством включения слитых белков по настоящему изобретению в стерильный носитель, который содержит базовую дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций способы получения представляют собой вакуумную сушку и лиофильную сушку (лиофилизацию), которые дают на выходе порошок активного ингредиента плюс любого дополнительного необходимого ингредиента из их предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Количество активного ингредиента, которое можно объединять с материалом носителя для получения стандартной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от субъекта, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно объединять с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, обычно будет представлять собой такое количество композиции, которое обеспечивает терапевтический эффект. Как правило, в пересчете на сто процентов данное количество будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 процента до приблизительно девяноста девяти процентов активного ингредиента, от приблизительно 0,1 процента до приблизительно 70 процентов или от приблизительно 1 процента до приблизительно 30 процентов активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Выбор схемы введения для терапевтического сконструированного белка зависит от нескольких факторов, в том числе скорости метаболизма объекта в сыворотке крови или ткани, уровня симптомов, иммуногенности объекта и доступности клеток-мишеней в биологической матрице. В определенных вариантах осуществления схема введения обеспечивает увеличение до максимума количества терапевтического средства, доставляемого пациенту, в соответствии с приемлемым уровнем побочных эффектов. Соответственно, количество доставляемого белка частично зависит от конкретного объекта и тяжести состояния, подлежащего лечению. Доступны руководства по выбору соответствующих доз биологических средств и малых молекул (см., например, Bach (ed.) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Baert, et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgrom, et al. (1999) *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973; Slamon, et al. (2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitz, et al. (2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghosh, et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipsky, et al. (2000) *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602).

Определение подходящей дозы выполняет лечащий врач, например, с использованием параметров или факторов, которые, как известно или предполагается из уровня техники, влияют на лечение или согласно прогнозам влияют на лечение. Введение доз обычно начинают с количества, несколько меньшего, чем оптимальная доза, и после этого его увеличивают с небольшими приращениями до тех пор, пока не достигается требуемый или оптимальный эффект по сравнению с любыми отрицательными побочными эффектами. Важные диагностические показатели включают, например,

показатели симптомов воспаления или уровня продуцируемых воспалительных цитокинов.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно варьировать для того, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения требуемого терапевтического ответа у конкретного пациента, эффективным в плане композиции и способа введения, не будучи токсичным для пациента. Выбранный уровень дозы будет зависеть от ряда фармакокинетических факторов, в том числе активности конкретных используемых композиций по настоящему изобретению, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного используемого соединения, длительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраста, пола, веса тела, состояния, общего состояния здоровья и анамнеза пациента, подлежащего лечению, и аналогичных факторов, известных в области техники медицины.

Режимы введения дозы корректируют для обеспечения оптимального требуемого ответа. Например, можно вводить одну болюсную дозу, можно вводить несколько разделенных доз в течение некоторого времени, или дозу можно пропорционально снижать или увеличивать в соответствии с потребностями терапевтической ситуации. Особенно предпочтительным является составление композиций для парентерального применения в виде единичной дозированной формы для удобства введения и однородности дозирования. Единичная дозированная форма, применяемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъектов, подлежащих лечению; каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация единичных дозированных форм данного изобретения определяется и непосредственно зависит от уникальных свойств активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который следует получить, и ограничений, свойственных данной области техники при получении составов такого активного соединения для лечения чувствительности у индивидуумов.

Для введения терапевтического слитого белка доза находится в диапазоне от приблизительно 0,0001 до 150 мг/кг, например, при подкожном введении - 5, 15 и 50 мг/кг и чаще от 0,01 до 5 мг/кг веса тела хозяина. Иллюстративный режим лечения включает введение один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в месяц, один раз в 3 месяца или один раз каждые 3-6 месяцев.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению можно вводить многократно. Интервалы между однократными дозами могут быть, например, недельными, месячными, трехмесячными или ежегодными. Интервалы также могут быть нерегулярными, на что указывает измерение уровня сконструированного белка в крови у пациента. В некоторых способах дозу корректируют для достижения концентрации белка

в плазме крови приблизительно 1-1000 мкг/мл, а в некоторых способах приблизительно 25-300 мкг/мл.

В качестве альтернативы, терапевтический слитый белок можно вводить в виде состава с замедленным высвобождением, и в этом случае требуется менее частое введение. Доза и частота варьируют в зависимости от времени полужизни белка у пациента и могут варьировать в зависимости от того, является ли лечение профилактическим или терапевтическим. В профилактических вариантах применения относительно низкую дозу вводят с относительно большими интервалами в течение длительного периода времени. Некоторые пациенты могут продолжать получать лечение до конца своей жизни. В терапевтических применениях иногда необходимо введение относительно высокой дозы с относительно короткими интервалами до тех пор, пока прогрессирование состояния или заболевания не снизится или завершится, или до тех пор, пока у пациента не будет наблюдаться частичное или полное облегчение симптомов состояния или заболевания. После этого пациенту можно осуществлять введение согласно профилактическому режиму.

Фактические уровни дозы активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно варьировать для того, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения необходимого терапевтического ответа у конкретного пациента, эффективным в отношении композиции и способа введения, при этом не токсично для пациента. Выбранный уровень дозы будет зависеть от ряда фармакокинетических факторов, в том числе активности конкретных используемых композиций по настоящему изобретению, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного используемого соединения, длительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраста, пола, веса тела, состояния, общего состояния здоровья и анамнеза пациента, подлежащего лечению, и аналогичных факторов, хорошо известных в области техники медицины.

"Терапевтически эффективная доза" слитого белка по настоящему изобретению может приводить к снижению тяжести состояния или симптомов заболевания и/или предупреждению ухудшения или инвалидности вследствие состояния.

Композицию по настоящему изобретению можно вводить одним или несколькими путями введения с применением одного или нескольких разнообразных способов, известных из уровня техники. Как следует понимать специалисту в данной области техники, путь и/или способ введения будут варьировать в зависимости от требуемых результатов. Пути введения сконструированных белков по настоящему изобретению включают внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, внутрибрюшинный, подкожный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, с помощью инъекции или вливания. Выражение "парентеральное введение", используемое в данном документе, означает способы введения, отличные от энтерального и местного

введения, обычно осуществляемые посредством инъекции, и включает без ограничения внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрикапсульные, интраорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, подкапсулярные, субарахноидальные, интраспинальные, эпидуральные и интрастернальные инъекции и вливание.

В качестве альтернативы, терапевтический слитый белок по настоящему изобретению можно вводить непарентеральным путем, таким как местный, эпидермальный или слизистый путь введения.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению могут быть приготовлены с носителями, которые будут защищать белки от быстрого высвобождения, как, например, состав с контролируемым высвобождением, в том числе имплантаты, трансдермальные пластыри и микрокапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких составов запатентованы или общеизвестны для специалистов в данной области техники. См., например, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

В определенных вариантах осуществления терапевтические слитые белки по настоящему изобретению могут состоять так, чтобы гарантировать точное распределение *in vivo*. Например, гематоэнцефалический барьер (BBB) не пропускает множество высокогидрофильных соединений. Чтобы гарантировать то, что терапевтические соединения по настоящему изобретению пересекают BBB (при необходимости), их можно составлять, например, в липосомах. Способы изготовления липосом см., например, в патентах США 4522811, 5374548 и 5399331. Липосомы могут содержать один или несколько фрагментов, которые селективно транспортируются в специфические клетки или органы, с улучшением тем самым нацеленной доставки лекарственного средства (см., например, Ranade VV (1989) *J. Clin. Pharmacol.*, 29:685).

Пути терапевтического применения и способы по настоящему изобретению

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению характеризуются диагностическими и терапевтическими областями применения *in vitro* и *in vivo*. Например, эти молекулы можно вводить в клетки в культуре, например *in vitro*, или в организме субъекта, например *in vivo*, для лечения, предупреждения или диагностики различных нарушений. Способы являются особенно подходящими для лечения, предупреждения или диагностики острых или хронических воспалительных нарушений, а также нарушений органов и микрососудистого русла, обусловленных иммунной системой или коагуляцией.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению без ограничения применимы для лечения, предупреждения или облегчения острых и хронических воспалительных поражений органов, в частности воспалительных поражений, при

которых эндогенные механизмы гомеостатического клиренса или пути эффероцитоза для удаления погибающих клеток, клеточных фрагментов и протромботических/провоспалительных микрочастиц значительно подавлены. Примеры острых воспалительных поражений органов включают инфаркт миокарда, острое повреждение почек (AKI), острый инсульт и воспаление, а также повреждения органов в результате ишемии/реперфузии, такой как ишемия/реперфузия желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, легкого, почки, поджелудочной железы, сердца, головного мозга, спинного мозга и/или разможенной конечности.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения ингибирования или замедления свертывания крови, лечения микробиома, воспалительного заболевания кишечника (IBD), поглощения жирных кислот и/или снижения перистальтики желудка, нарушений, зависящих от микротромбов, атеросклероза, ремоделирования сердца, фиброза тканей, острого повреждения печени, хронических заболеваний печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), сосудистых заболеваний, возрастных сосудистых заболеваний, заболеваний кишечника, сепсиса, нарушений со стороны костей, рака, талассемии, панкреатита, гепатита, эндокардита, пневмонии, острого повреждения легкого, остеоартрита, периодонтита, воспаления тканей, индуцированного травмой, колита, сахарного диабета, геморрагического шока, отторжения трансплантата, радиационно-индуцированного повреждения, спленомегалии, индуцированного сепсисом AKI или полиорганной недостаточности, острых ожогов, респираторного дистресс-синдрома взрослых и детей, заживления ран, восстановления сухожилий и неврологических заболеваний.

В одном варианте осуществления неврологические заболевания могут быть выбраны из состояний, характеризующихся нейропсихиатрическим, нейровоспалительным и/или нейродегенеративным компонентом, в том числе такими симптомами, как синдромы, связанные с тошнотой, тошнота, пассивное избегание, подавление поведенческой гибкости, нарушение памяти и дисфункция памяти. Примеры неврологических заболеваний включают неврологические заболевания, связанные с бета-амилоидом, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и депрессия.

В одном варианте осуществления нарушения со стороны костей могут быть выбраны из состояний, включающих остеопороз, остеопенияцию, остеосклероз и остеопетроз. Более конкретно, введение слитого белка по настоящему изобретению может ингибировать экспрессию по меньшей мере одного маркера остеокластов, такого как NFATc1, катепсин К и интегрин $\alpha\beta 3$. В одном варианте осуществления введение ингибирует остеокластогенез. В другом варианте осуществления введение ингибирует RANKL-индуцированный остеокластогенез. В еще одном варианте осуществления введение ингибирует резорбцию костной ткани. В еще одном варианте осуществления введение ингибирует экспрессию по меньшей мере одного стимулятора резорбции костной ткани, такого как стимулятор резорбции костной ткани, содержащий TNF, IL-6,

IL-17A, MMP-9, Ptgs2, RANKL, Tnfsf11, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 и их комбинации. В другом варианте осуществления введение ингибирует экспрессию по меньшей мере одного провоспалительного цитокина, выбранного из группы, состоящей из IL-8 и CCL2/MCP-1.

В одном варианте осуществления фиброз тканей может представлять собой фиброз в печени, легком, диафрагме, почке, головном мозге, сердце, в которых слитый белок по настоящему изобретению снижает экспрессию коллагена. В одном варианте осуществления фиброз легкого представляет собой интерстициальный фиброз легких (IPF). В одном варианте осуществления фиброз печени представляет собой цирроз печени, который может быть обусловлен или не обусловлен NASH.

Для многих респираторных заболеваний свойственно накопление апоптотических клеток. Кроме того, дефектные эффероцитоз и фагоцитоз макрофагами при хроническом обструктивном заболевании легких (COPD) ассоциированы с обострениями и тяжестью. Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения респираторных заболеваний, таких как острый респираторный дистресс-синдром или COPD. Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения острого повреждения легкого (ALI), например, повреждения легкого, индуцированного вдыханием или аспирацией токсичных экзогенных или эндогенных соединений или лекарственных средств; повреждения легкого, вызванного отеком легкого, шоком, панкреатитом, ожогами, травмами грудной клетки или политравмами, облучением, сепсисом, патогенами (бактериями, вирусами или паразитами, такими как плазмодии); хронических заболеваний легочной недостаточности, приводящих к гипоксемии.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения тяжести повреждения легкого, вызванного вирусами типа вирусов из семейства Coronaviridae, например SARS-CoV, SARS-CoV-2 или MERS-CoV. В одном варианте осуществления терапевтические слитые белки по настоящему изобретению предназначены для применения при лечении инфекции, обусловленной SARS-CoV-2, у пациентов с COVID-19.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения тяжести легочной недостаточности, ассоциированной с переливанием крови (TRALI).

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения тяжести хронической легочной недостаточности, приводящей к гипоксемии.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению, например терапевтические слитые белки, содержащие домен EDIL3 по настоящему изобретению, также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения

тяжести послеоперационных перитонеальных спаек.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения тяжести сердечной недостаточности.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения тяжести гемодиализа.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения тяжести отсроченной функции трансплантата или реакции "трансплантат против хозяина".

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения тяжести тяжелых обморожений, траншейной стопы, гангренозной пиодермии/гангрены.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения тяжести патологий, индуцированных бактериями, грибами, вирусами или паразитами (например, сепсиса или других патологий, непосредственно индуцируемых патогенами, такими как сибирская язва, чума, некротизирующие инфекции мягких тканей (NSTI, такие как некротизирующий фасцит), остеомиелит, малярия).

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения тяжести травмы/политравмы, вызванной несчастными случаями, приводящими к травмам, такими как несчастные случаи на производстве, падения, дорожно-транспортные происшествия, баллистические и боевые травмы или другие механизмы травмы.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению также могут быть применимы для диагностики, лечения, предупреждения или облегчения тяжести патологии, опосредованной остеокластами.

Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению можно вводить в виде единственного активного ингредиента или в комбинации, например, в качестве вспомогательного средства к или в комбинации с другими лекарственными средствами, например иммуносупрессивными или иммуномодулирующими средствами или другими противовоспалительными средствами, например цитотоксическими или противораковыми средствами, например, для лечения или предупреждения заболеваний, упомянутых выше.

Как используется в данном документе, вводимый "в комбинации", в отношении дополнительного терапевтического средства, означает, что два (или более) различных средства для лечения доставляют субъекту в период, когда субъект страдает нарушением, например, два или более средства для лечения доставляют после того, как у субъекта было диагностировано нарушение, и до того, как нарушение было излечено или устранено или лечение было прекращено по другим причинам. В некоторых вариантах осуществления доставка одного средства для лечения все еще осуществляется, когда начинается доставка

второго, так что в отношении введения имеет место перекрывание. Это иногда упоминается в данном документе как "совместная" или "одновременная" доставка. В других вариантах осуществления доставка одного средства для лечения заканчивается до начала доставки другого средства для лечения. В некоторых вариантах осуществления в любом из случаев лечение является более эффективным благодаря комбинированному введению. Например, второе средство для лечения является более эффективным, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго средства для лечения, или второе средство для лечения снижает интенсивность симптомов в большей степени, чем наблюдалось бы при введении второго средства для лечения в отсутствие первого средства для лечения, или аналогичная ситуация наблюдается с первым средством для лечения. В некоторых вариантах осуществления доставка является такой, при которой снижение интенсивности симптома или другого параметра, связанного с нарушением, является большим, чем наблюдалось бы при доставке одного средства для лечения в отсутствие другого. Эффект двух средств для лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или превышающим аддитивный. Доставка может быть такой, что эффект от первого доставленного средства для лечения все еще поддается выявлению при доставке второго.

Термин "одновременно" не ограничивается введением средств терапии (например, профилактических или терапевтических средств) точно в одно и то же время, а скорее означает, что фармацевтическую композицию, содержащую терапевтические слитые белки по настоящему изобретению, вводят субъекту в такой последовательности и в течение такого интервала времени, что слитые белки могут действовать вместе с дополнительным(дополнительными) терапевтическим(терапевтическими) средством(средствами) с обеспечением большей пользы, чем если бы их вводили иным способом. Например, каждое средство терапии можно вводить субъекту в одно и то же время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени; однако, если их не вводят в одно и то же время, их следует вводить достаточно близко друг к другу по времени, чтобы обеспечить требуемый терапевтический или профилактический эффект. Каждое средство терапии можно вводиться субъекту отдельно в любой подходящей форме и с помощью любого подходящего пути.

Терапевтический слитый белок, описанный в данном документе, и дополнительное(дополнительные) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) можно вводить совместно, в той же самой или в отдельной фармацевтической композиции, что и описанный слитый белок, или последовательно. Для последовательного введения слитый белок, описанный в данном документе, можно вводить первым, а дополнительное средство можно вводить вторым, или порядок введения можно изменить на обратный. Дополнительный(дополнительные) терапевтический(терапевтические) средство(средства) можно вводить субъекту с помощью тех же или других путей введения по сравнению со слитым белком.

Терапевтический слитый белок, описанный в данном документе, и/или

дополнительное(дополнительные) терапевтическое(терапевтические) средство(средства), процедуры или способы воздействия можно применять в течение периодов активного проявления нарушения или в течение периода ремиссии или менее активного проявления заболевания. Терапевтический слитый белок, описанный в данном документе, можно вводить перед другим средством для лечения, одновременно со средством для лечения, после средства для лечения или во время ремиссии нарушения.

При введении в комбинации терапевтический слитый белок, описанный в данном документе, и дополнительное терапевтическое средство (например, второе или третье средство) или все из них можно вводить в количестве или дозе, которые являются более высокими, более низкими или такими же по сравнению с количеством или дозой каждого средства, применяемого в отдельности, например, в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления терапевтический слитый белок, описанный в данном документе, дополнительное средство (например, второе или третье средство) или все из них составляют меньше (например, на по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%), чем количество или доза каждого средства, применяемого в отдельности, например, в качестве монотерапии. В других вариантах осуществления количество или доза терапевтического слитого белка, описанного в данном документе, дополнительного средства (например, второго или третьего средства) или их всех, которые дают требуемый эффект (например, лечение воспалительного заболевания или состояния), являются более низкими (например, на по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50% более низкими), чем количество или доза каждого средства, применяемого в отдельности, например в качестве монотерапии, необходимые для достижения того же терапевтического эффекта.

Например, терапевтические слитые белки по настоящему изобретению можно применять в комбинации с DMARD, например солями золота, сульфасалазином, противомаларийными средствами, метотрексатом, D-пеницилламином, азатиоприном, микофеноловой кислотой, такролимусом, сиролимусом, миноциклином, лефлуномидом, глюкокортикоидами; ингибитором кальциневрина, например циклоспорином А или FK 506; модулятором рециркуляции лимфоцитов, например аналогами FTY720 и FTY720; ингибитором mTOR, например рапамицином, 40-O-(2-гидроксиэтил)-рапамицином, CCI779, ABT578, AP23573 или TAFA-93; аскомицином, характеризующимся иммуносупрессивными свойствами, например ABT-281, ASM981 и т. д.; кортикостероидами; циклофосфамидом; азатиоприном; лефлуномидом; мизорибин; микофенолата мофетил; 15-дезоксиспергуалином или его иммуносупрессивным гомологом, аналогом или производным; иммуносупрессивными моноклональными антителами, например моноклональными антителами к рецепторам лейкоцитов, например MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 или их лигандами; другими иммуномодулирующими соединениями, например рекомбинантной связывающей молекулой, содержащей по меньшей мере часть внеклеточного домена

CTLA4 или его мутанта, например по меньшей мере внеклеточную часть CTLA4 или его мутанта, присоединенную к последовательности белка, отличного от CTLA4, например, CTLA4Ig (например, обозначенного ATCC 68629) или его мутанта, например LEA29Y; ингибиторами молекул адгезии, т. е. антагонистами LFA-1, антагонистами ICAM-1 или -3, антагонистами VCAM-4 или антагонистами VLA-4; или химиотерапевтическим средством, например паклитакселом, гемцитабином, цисплатином, доксорубицином или 5-фторурацилом; средствами, направленными против TNF, т. е. моноклональными антителами к TNF, например, инфликсимабом, адалимумабом, CDP870 или конструкциями рецепторов к TNF-RI или TNF-RII, например этанерцептом, PEG-TNF-RI; блокаторами провоспалительных цитокинов, блокаторами IL-1, в т. ч. анакинры или ловушкой IL-1, канакинумабом, блокаторами IL-13, блокаторами IL-4, блокаторами IL-6; блокаторами хемокинов, например ингибиторами или активаторами протеаз, например металлопротеаз, антителами к IL-15, антителами к IL-6, антителами к IL-4, антителами к IL-13, антителами к CD20, NSAID, такими как аспирин или противомикробное средство; антагонистами дистресс-ассоциированного молекулярного паттерна (DAMP), или патоген-ассоциированного молекулярного паттерна (PAMP), например конверторами, детоксикантами, средствами для удаления, т. е. АТФ-конверторами, модуляторами HMGB-1, детоксикантами гистонов; ингибиторами иммунных ответов, индуцированных суперантигеном; ингибиторами комплемента и устройствами для экстракорпорального плазмафереза.

Наборы

Также в объем настоящего изобретения входят наборы, состоящие из композиций, например терапевтических слитых белков по настоящему изобретению, и инструкции по применению. Такие наборы содержат терапевтически эффективное количество слитого белка в соответствии с настоящим изобретением. Кроме того, такие наборы могут содержать средства для введения терапевтического слитого белка (например, автодозатор, шприц и флакон, предварительно заполненный шприц, предварительно заполненная ручка) и инструкции по применению. Эти наборы могут содержать дополнительные терапевтические средства (описанные ниже) для лечения пациента с аутоиммунным заболеванием или воспалительным нарушением или АОИ. Такие наборы могут также содержать инструкции по введению терапевтического слитого белка для лечения пациента. В таких инструкциях может быть указана доза, способ введения, режим и общая продолжительность лечения для применения прилагаемого слитого белка. Наборы, как правило, включают этикетку, указывающую на предполагаемое применение содержимого набора. Термин "этикетка" включает любой письменный или записанный материал, поставляемый на наборе или с набором, или который иным образом сопровождает набор. Набор может дополнительно содержать инструменты для диагностики того, принадлежит ли пациент к группе, которая будет реагировать на лечение терапевтическим слитым белком по настоящему изобретению, как определено выше.

Варианты осуществления

В настоящем изобретении предусмотрены следующие варианты осуществления.

1. Терапевтический слитый белок для усиления эффероцитоза, содержащий интегрин-связывающий домен, фосфатидилсерин (PS)-связывающий домен и солюбилизирующий домен.

2. Слитый белок по варианту осуществления 1, где солюбилизирующий домен:

- (i) соединен с интегрин-связывающим доменом;
- (ii) соединен с PS-связывающим доменом;
- (iii) вставлен между интегрин-связывающим доменом и PS-связывающим доменом;
- (iv) вставлен в интегрин-связывающий домен или
- (v) вставлен в PS-связывающий домен.

3. Слитый белок по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где интегрин-связывающий домен связывается с одним или несколькими интегринами.

4. Слитый белок по варианту осуществления 3, где интегрин-связывающий домен связывается с интегрином $\alpha v \beta 3$, и/или $\alpha v \beta 5$, и/или $\alpha 8 \beta 1$.

5. Слитый белок по варианту осуществления 3 или варианту осуществления 4, где интегрин-связывающий домен содержит мотив аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD).

6. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где солюбилизирующий домен соединен непосредственно с интегрин-связывающим доменом, с PS-связывающим доменом или с обоими доменами.

7. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 1-6, где солюбилизирующий домен опосредованно соединен с интегрин-связывающим доменом и/или PS-связывающим доменом с помощью линкера.

8. Слитый белок по любому из вариантов осуществления, где солюбилизирующий домен содержит сывороточный альбумин человека (HSA), домен 3 HSA (HSA D3), Fc-IgG или их функциональный вариант.

9. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где солюбилизирующий домен содержит сывороточный альбумин человека (HSA) или его функциональный вариант.

7. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где интегрин-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

8. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где PS-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней, или PS-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 76 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

9. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где

солюбилизирующий домен представляет собой HSA и содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

10. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где интегрин-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней, и PS-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 78 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

11. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где интегрин-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней, и PS-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или под SEQ ID NO: 76 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

12. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный слитый белок:

a. способствует эффероцитозу эндотелиальными клетками в анализе эффероцитоза клеток Jurkat эндотелиальными клетками человека;

b. восстанавливает нарушенный эффероцитоз макрофагами в анализе эффероцитоза нейтрофилов макрофагами человека;

c. снижает количество микрочастиц в плазме крови за счет клиренса в анализе эффероцитоза микрочастиц эндотелиальными клетками человека; и/или

d. обеспечивает защиту от полиорганного повреждения в модели острого повреждения почек.

13. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий в последовательности интегрин-связывающий домен-HSA-PS-связывающий домен.

14. Терапевтический слитый белок, содержащий MFG-E8 и солюбилизирующий домен, где MFG-E8 содержит от N-конца к C-концу: EGF-подобный домен, домен C1 и домен C2, и содержит последовательность MFG-E8 дикого типа человека (SEQ ID NO: 1) или MFG-E8 под SEQ ID NO: 75 или его функциональный вариант.

15. Слитый белок по варианту осуществления 14, где солюбилизирующий домен вставлен между EGF-подобным доменом и доменом C1.

16. Слитый белок по варианту осуществления 14 или варианту осуществления 15, где солюбилизирующий домен представляет собой HSA, HSA D3 или Fc-IgG или их функциональный вариант.

17. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 1-16, где сконструированный белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID

NO: 42 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

18. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где слитый белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней; или SEQ ID NO: 47 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней; или SEQ ID NO: 48 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

19. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где слитый белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 80 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

20. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где слитый белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 82 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

21. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая аминокислотную последовательность по любому из вариантов осуществления 17-20.

22. Вектор клонирования или экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 21.

23. Вирусный вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 21, предпочтительно вирусный вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 21, получен из AAV.

24. Вирусный вектор в соответствии с вариантом осуществления 23, где вектор вводится субъекту, например человеку, нуждающемуся в этом.

25. Вирусный вектор в соответствии с вариантом осуществления 23 для применения в лечении и/или предупреждении заболеваний, приведенных в данном документе.

26. Рекомбинантная клетка-хозяин, подходящая для продуцирования терапевтического слитого белка, содержащая один или несколько векторов клонирования или экспрессии в соответствии с вариантом осуществления 22 и необязательно секреторные сигнальные последовательности.

27. Рекомбинантная клетка-хозяин по варианту осуществления 26, где клетка-хозяин представляет собой, например, прокариотическую, дрожжевую клетку, клетку насекомого или млекопитающего.

28. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 1-20, где экспрессия белка в клетке-хозяине обеспечивает выход, составляющий по меньшей мере 10 мг/л.

29. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 1-20, где экспрессия

белка в клетке млекопитающего приводит к повышению выхода в по меньшей мере 100 раз по сравнению с MFG-E8 дикого типа (SEQ ID NO: 1).

30. Фармацевтическая композиция, содержащая слитый белок по любому из вариантов осуществления 1-20 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

31. Способ лечения или предупреждения воспалительного нарушения или воспалительного поражения органов у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества слитого белка по любому из вариантов осуществления 1-20.

32. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 1-20 для применения в лечении или предупреждении воспалительного нарушения или воспалительного поражения органов у индивидуума, нуждающегося в этом.

33. Способ по варианту осуществления 31 или применение по варианту осуществления 32, где воспалительное нарушение или воспалительное поражение органов представляет собой острое повреждение почек, сепсис, инфаркт миокарда, острый инсульт, ожоги, травматическое повреждение и воспалительные повреждения и повреждения органов, возникающие в результате ишемии/реперфузии.

34. Способ по варианту осуществления 31 или применение по варианту осуществления 32, где воспалительное нарушение или воспалительное поражение органов представляет собой острое повреждение почек.

35. Способ по варианту осуществления 31 или применение по варианту осуществления 32, где воспалительное нарушение или воспалительное поражение органов представляет собой инфаркт миокарда.

36. Способ по варианту осуществления 31 или применение по варианту осуществления 32, где воспалительное нарушение или воспалительное поражение органов представляет собой инсульт.

37. Способ по варианту осуществления 31 или применение по варианту осуществления 32, где воспалительное нарушение или воспалительное поражение органов представляет собой острое повреждение легкого (например, острый респираторный дистресс-синдром), или повреждение печени, или острое повреждение кишечника.

38. Способ по варианту осуществления 31 или применение по варианту осуществления 32, где слитый белок вводят в комбинации с другим терапевтическим средством.

39. Способ или применение по варианту осуществления 38, где другое терапевтическое средство представляет собой иммуносупрессивное средство, иммуномодулирующее средство, противовоспалительное средство, антиоксидант, противомикробное средство, цитотоксическое средство или противораковое средство.

40. Терапевтический слитый белок, содержащий MFG-E8 и солубилизирующий домен, где MFG-E8 содержит от N-конца к C-концу: EGF-подобный домен, домен C1 и домен C2, и содержит последовательность MFG-E8 дикого типа человека (SEQ ID NO: 1)

или SEQ ID NO: 75 или его функциональный вариант.

41. Слитый белок по варианту осуществления 40, где солюбилизирующий домен соединен с N-концом или C-концом MFG-E8 (SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 75).

42. Слитый белок по варианту осуществления 40, где солюбилизирующий домен вставлен между EGF-подобным доменом и доменом C1.

43. Слитый белок по варианту осуществления 41, где солюбилизирующий домен вставлен между доменом C1 и доменом C2.

44. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 40-43, где солюбилизирующий домен представляет собой HSA, D3 HSA или Fc-IgG или их функциональный вариант.

38. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая слитый белок по любому из вариантов осуществления 33-37.

39. Вектор клонирования или экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 38.

40. Вирусный вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 38, предпочтительно вирусный вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 38, получен из AAV.

41. Вирусный вектор в соответствии с вариантом осуществления 40, где вектор вводится субъекту, например человеку, нуждающемуся в этом.

42. Вирусный вектор в соответствии с вариантом осуществления 40 для применения в лечении и/или предупреждении заболеваний, приведенных в данном документе.

43. Рекомбинантная клетка-хозяин, подходящая для продуцирования терапевтического слитого белка, содержащая один или несколько векторов клонирования или экспрессии в соответствии с вариантом осуществления 39 и необязательно секреторные сигнальные последовательности.

44. Рекомбинантная клетка-хозяин по варианту осуществления 43, где клетка-хозяин представляет собой, например, прокариотическую, дрожжевую клетку, клетку насекомого или млекопитающего.

45. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 33-37, где экспрессия белка в клетке-хозяине обеспечивает выход, составляющий по меньшей мере 10 мг/л.

46. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 33-37, где экспрессия белка в клетке млекопитающего приводит к повышению выхода в по меньшей мере 100 раз по сравнению с MFG-E8 дикого типа.

Следует понимать, что каждый вариант осуществления может быть объединен с одним или несколькими другими вариантами осуществления в той степени, в которой такая комбинация соответствует описанию вариантов осуществления. Кроме того, следует понимать, что представленные выше варианты осуществления понимаются как включающие все варианты осуществления, в том числе такие варианты осуществления,

которые являются результатом комбинаций вариантов осуществления.

Все литературные источники, процитированные в данном документе, включая патенты, заявки на патенты, бумажная документация, публикации, учебные пособия и т. п., а также литературные источники, процитированные в них, в тех случаях, когда они еще не упоминались, настоящим включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примеры

Следующие примеры предусмотрены для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения, но не для ограничения его объема. Другие варианты настоящего изобретения будут полностью очевидны специалисту средней квалификации в данной области техники и охвачены прилагаемой формулой изобретения.

Пример 1. Получение слитых белков

MFG-E8 представляет собой мультидоменный белок, состоящий из N-концевого домена эпидермального фактора роста (EGF-подобного) и двух С-концевых доменов С лектинового типа (C1 и C2). Попытки получить рекомбинантный полноразмерный белок человека, как описано в литературе, продемонстрировали, что белок агрегирует и уровни экспрессии являются очень низкими (Castellanos et al., (2016) Protein Expression Purification 1124: 10-22). Поэтому, для попытки растворения белка и повышения его экспрессии, авторами настоящего изобретения был исследован эффект слияния ряда белков с MFG-E8.

Солубилизирующий домен (SD), полученный из Fc-IgG1 человека, сывороточного альбумина человека (HSA) и домена 3 HSA (D3 HSA), сливали с MFG-E8 в разных положениях: на N- или С-конце или между доменами EGF и C1 или C1 и C2, как схематически изображено на фигуре 1. Кроме того, продукты слияния с Fc-IgG1 или HSA потенциально могут приводить к продлению времени полужизни молекулы *in vivo*, поскольку эти белки связываются с FcRn. Слияние MFG-E8 с Fc-IgG1 или HSA также может обеспечивать повышение уровня продуцирования и растворимости (Castellanos et al., (2016), выше) слитого белка, как показано в следующих примерах.

В таблице 5 показано связывание слитого белка FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 42), содержащего вставку HSA, с неонатальным Fc-рецептором человека (см. также пример 5.1).

Таблица 5. Аффинность связывания слитого белка FP330 с FcRn человека

Образец	FcRn человека (pH 5,8)		FcRn человека (pH 7,4)	
	K _D (нМ)	n	K _D (нМ)	n
FP330 (SEQ ID NO: 42)	1380 ± 95	2	Связывание отсутствует	1

Пример 2. Получение продуктов слияния HSA с wtMFG-E8 и MFG-E8;

экспрессия и очистка

Способы получения слитых белков описаны ниже; вкратце, MFG-E8 и продукты слияния с MFG-E8 и продукты слияния с EDIL, в частности продукты слияния с HSA, получали в соответствии со следующим способом.

ДНК синтезировали в GeneArt (Регенсбург, Германия) и клонировали в вектор экспрессии млекопитающих с применением методик клонирования, основанных на лигировании с использованием рестрикционных ферментов. Полученной плазмидой трансфицировали клетки НЕК293Т. Для временной экспрессии белков векторы для цепей дикого типа или сконструированных цепей трансфицировали в адаптированные к культивированию в суспензии клетки НЕК293Т с использованием полиэтиленимина (PEI; кат. № 24765, Polysciences, Inc.). Как правило, 100 мл клеток в суспензии с плотностью 1-2 млн. клеток на мл трансфицировали с использованием ДНК, содержащей 100мкг векторов экспрессии, кодирующих сконструированные цепи. Затем рекомбинантные векторы экспрессии вводили в клетки-хозяева, а конструкцию получали посредством дальнейшего культивирования клеток в течение 7 дней для обеспечения секреции в среду для культивирования (НЕК, бессывороточная среда) с добавлением 0,1% плуроновой кислоты, 4 мМ глутамина и 0,25 мкг/мл антибиотика.

Затем полученные конструкции очищали из бесклеточного супернатанта с применением аффинной хроматографии с иммобилизованными ионами металлов (IMAC) или хроматографии с использованием захвата белком А или захвата антителом к HSA.

После захвата меченого his белка с помощью IMAC, отфильтрованную кондиционированную среду смешивали со смолой IMAC (GE Healthcare), уравновешенной с помощью 1% тритона и 20 мМ NaPO₄, 0,5 Мн NaCl, 20 мМ имидазола, pH 7,0. Смолу трижды промывали 15 колоночными объемами 20 мМ NaPO₄, 0,5 Мн NaCl, 20 мМ имидазола, pH 7,0, до того, как белок элюировали 10 колоночными объемами элюирующего буфера (20 мМ NaPO₄, 0,5 Мн NaCl, 500 мМ имидазола, pH 7,0).

Когда белок улавливали посредством хроматографии с использованием белка А или антитела к HSA, отфильтрованную кондиционированную среду смешивали со смолой с белком А (CaptivA PriMab™, Repligen) или смолой с антителом к HSA (матрица аффинности для альбумина человека Capture Select, Thermo), уравновешенной с помощью PBS, pH 7,4. Смолу трижды промывали 15 колоночными объемами PBS, pH 7,4, до того, как белок элюировали 10 колоночными объемами элюирующего буфера (50 мМ цитрата, 90 мМ NaCl, pH 2,5) и pH нейтрализовали с использованием 1 М TRIS pH 10,0.

В конечном итоге осуществляли тонкую очистку элюированных фракций путем применения эксклюзионной хроматографии (HiPrep Superdex 200, 16/60, GE Healthcare Life Sciences) и анализировали посредством SDS-PAGE в отношении стандартных маркеров Precision Plus Protein Unstained (Biorad, пер. № 161-0363).

Типичные гели для анализа экспрессии слитых белков изображены на фигуре 2: Фиг. 2А: белок EGF-HSA-C1-C2 (FP330; SEQ ID NO: 42); фиг. 2В: белок EGF-HSA-C1-C2 из EDIL3 (FP050; SEQ ID NO: 12); фиг. 2С: белок EGF-Fc(KiH)-C1-C2,

невосстановленный и восстановленный. Этот белок представляет собой гетеродимер FP071 (EGF-Fc(выступ)-C1-C2; SEQ ID NO: 18) с впадиной Fc-IgG1 (SEQ ID NO: 10); фиг. 2D: белок EGF-HSA-C1 (FP260; SEQ ID NO: 34). Белок в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях изображен на фиг. 2C, поскольку гетеродимеры подвержены распаду в восстанавливающих условиях, поэтому тестировали оба состояния. Результаты экспрессии и выход после очистки дополнительной совокупности слитых белков показаны в таблице 6; как видно из данных по экспрессии, продукты слияния с HSA, полученные из MFG-E8, даже с HSA в других положениях, демонстрируют по меньшей мере 100-кратное улучшение в отношении экспрессии по сравнению с wtMFG-E8. Как показано в правом столбце таблицы 6, продукты слияния HSA и MFG-E8 также демонстрируют по меньшей мере 100-кратное повышение выхода по сравнению с wtMFG-E8.

Таблица 6. Экспрессия и выход слитых белков, экспрессируемых в линии клеток НЕК

Белок	Экспрессия после захвата His (мг/л)	Конечный выход после использования His и SEC (мг/л)
wtMFG-E8	0,2	0,04
FP220 (HSA-EGF-C1-C2)	23	5,5
FP110 (EGF-C1-C2-HSA)	34	7,8
FP330 (EGF-HSA-C1-C2)	23	4,0

Другие примеры терапевтических слитых белков по настоящему изобретению получали в соответствии с вышеуказанным способом и дополнительно анализировали посредством SDS-PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия), где белки разделяли на основе их молекулярной массы. Каждый белок смешивали с буфером Лэммли перед нанесением на полиакриламидный гель (Biorad, 4-20% Mini-PROTEAN TGX Stain free). После 30 мин. миграции при 200 В в подвижном буфере TRIS-Glycine-SDS белки, содержащиеся в геле, выявляли в сканере без окрашивания (Biorad, Gel Doc EZ). Как изображено на фигуре 2Е, на SDS-PAGE видны рекомбинантные белки, которые получили и очистили:

Полоса 1, 12: Маркер молекулярной массы (Biorad, Precision Plus Protein)

Полоса 2: His₆-EGF[MFG-E8]-C1[MFG-E8] 23,87 кДа

Полоса 3: EGF[MFG-E8]-C1[MFG-E8]-His₆ SEQ ID 115 23,87 кДа

Полоса 4: EGF[MFG-E8]-HSA-C1[MFG-E8] SEQ ID 117 90,38 кДа

Полоса 5: EGF[MFG-E8]-HSA-C1[MFG-E8] SEQ ID 74 89,27 кДа

Полоса 6: EGF[MFG-E8]-HSA-C1[MFG-E8] SEQ ID 73 88,72 кДа

Полоса 7: EGF[EDIL3]-HSA-C1[EDIL3] SEQ ID 71 98,22 кДа

Полоса 8: EGF[EDIL3]-HSA-C2[EDIL3] SEQ ID 135 98,20 кДа

Полоса 9: EGF[MFG-E8]-HSA-C2[MFG-E8] SEQ ID 137 88,45 кДа

Полоса 10: EGF[EDIL3]_HSA_C1_C2[MFG-E8] SEQ ID 80 115,67 кДа

Полоса 11: EGF[MFG-E8]_HSA_C1_C2[EDIL3] SEQ ID 82 107,32 кДа

Пример 3. Определение характеристик сконструированных белков MFG-E8-HSA

3.1 Связывание фосфатидилсерина (биохимическое)

L- α -фосфатидилсерин (головной мозг, свиной, Avanti 840032, Алабама, США) растворяли в хлороформе, разбавляли в метаноле и наносили на 384-луночные планшеты для микротитрования (Corning™ 3653, Кеннебанк, Мэн, США) в концентрации 1 мкг/мл. После инкубации в течение ночи при 4°C растворитель выпаривали с использованием системы SpeedVac™ (Thermo Scientific™). Планшеты обрабатывали фосфатно-солевым буфером (PBS), содержащим 3% бычьего сывороточного альбумина (BSA), не содержащего жирных кислот, при к. т. в течение 1,5 ч.

Связывание слитых белков с L- α -фосфатидилсерином оценивали посредством конкуренции со связыванием биотинилированного мышинового MFG-E8/лактадгерина (собственного производства, mMFG-E8:биотин). Белки разбавляли в PBS, содержащем 3% BSA, не содержащем жирные кислоты, pH 7,4, и инкубировали с микротитрационными планшетами, покрытыми L- α -фосфатидилсерином, в течение 30 мин. mMFG-E8:биотин в PBS, содержащем 3% BSA, не содержащем жирные кислоты, pH 7,4, добавляли в количестве 1 нМ и инкубировали в течение дополнительных 30 мин. Несвязанный mMFG-E8:биотин удаляли с помощью трех стадий промывания промывочным буфером для усиленного диссоциации лантанидного флуоресцентного иммуноанализа (DELFIATM) (Perkin Elmer 1244-114 Массачусетс, США). Меченный европием стрептавидин (Perkin Elmer 1244-360, Wallac Oy, Финляндия) добавляли в аналитический буфер DELFIATM (Perkin Elmer 1244-111, Массачусетс, США) при к. т. в течение 20 мин. После этого осуществляли три стадии промывания аналитическим буфером DELFIATM. Европий выявляли в соответствии с инструкциями производителя (Perkin Elmer 1244-105, Бостон, штат Массачусетс, США). Флуоресценцию европия с временным разрешением определяли количественно с помощью планшет-ридера Envision™2103 с несколькими метками, Perkin Elmer, штат Коннектикут, США). Анализ данных проводили с применением программного обеспечения MS Excel и GraphPad Prism.

Полипропиленовые планшеты представляют собой микротитрационные планшеты с низким уровнем связывания белка, которые обычно применяются в лабораториях для серийных разведений. По сравнению с полистироловыми, эти планшеты характеризуются тем преимуществом, что приводят к снижению потери белка во время разведения, и, как правило, классифицируются как планшеты с низким уровнем связывания белка. Когда разведения wtMFG-E8 готовили в полипропиленовых планшетах, по сравнению с разведениями, выполненными в несвязывающих планшетах, wtMFG-E8 утрачивал активность в конкурентном анализе связывания L- α -фосфатидилсерина. Эти данные, как изображено на фигуре 3, предполагают, что wtMFG-E8 частично утрачивается во время работы с жидкостью и стадий разведения при использовании полипропиленовых

планшетов, которые уже были оптимизированы для обеспечения низкого уровня связывания белка (фиг. 3А). Эти результаты указывают на то, что присущая wtMFG-E8 липкость представляет собой проблему при работе в лаборатории и, вероятнее всего, во время изготовления и производства лекарственных средств, где требуются стадии захвата и тонкой очистки для получения лекарственной субстанции с высоким выходом и очень высокой чистотой. В отличие от этого, липкость сконструированного белка FP278 (метка EGF-HSA-C1-C2-His; SEQ ID NO: 44) была значительно снижена по сравнению с таковой wtMFG-E8, и разницы между разведениями, выполненными в несвязывающих планшетах и полипропиленовых планшетах, практически не наблюдали (фиг. 3В). Эти данные свидетельствуют о том, что вставка солюбилизирующего домена в белки по настоящему изобретению может приводить к улучшению их технической обработки для повышения выхода на стадиях и, таким образом, общего выхода в процессе изготовления.

Оценка связывания слитых белков с L- α -фосфатидилсерином изображена на фигуре 4. Сконструированный белок FP278, происходящий из MFG-E8 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44), связывался с иммобилизованным PS и в меньшей степени с фосфолипидом кардиолипином зависимым от концентрации образом (фиг. 4А). Связывание FP278 с иммобилизованным L- α -фосфатидилсерином или связывание с кардиолипином (1,3-бис(sn-3'-фосфатидил)-sn-глицерин) определяли с использованием антитела к домену EGF-L wtMFG-E8. Сила связывания нескольких рекомбинантных слитых белков с иммобилизованным L- α -фосфатидилсерином изображена на фиг. 4В. wtMFG-E8 человека и слитые белки FP278 (метка EGF-HSA-C1-C2-His; SEQ ID NO: 44) и FP260 (EGF-HSA-C1; SEQ ID NO: 34) эффективно конкурировали за связывание с 1 нМ биотинилированного мышинового MFG-E8 за иммобилизованный L- α -фосфатидилсерин зависимым от концентрации образом. Значения IC₅₀, полученные для слитых белков, означают, что значения силы связывания L- α -фосфатидилсерина с доменами C1-C2 сконструированного белка FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) являются очень сходными с таковыми для wtMFG-E8 человека. Неожиданно эти данные также свидетельствуют о том, что домен C2 человека не взаимодействует или лишь слабо взаимодействует с L- α -фосфатидилсерином, как продемонстрировано результатом для FP270 (EGF-HSA-C2; SEQ ID NO: 36), который наряду с FP250 (EGF-HSA; SEQ ID NO: 32) не конкурировал в этом формате анализа. FP100, белок EGF-C2-C2 (SEQ ID NO: 26) тестировали, и он не конкурировал в этом формате анализа (не продемонстрировано), следовательно домен C1 является основным PS-связывающим фрагментом в MFG-E8 человека. Этот результат был неожиданным, поскольку большая часть литературных данных предполагает, что домен C2 MFG-E8 представляет собой основной домен, ответственный за связывание PS (Andersen et al., (2000) *Biochemistry*, 39(20): 6200-6; Shi & Gilbert (2003) *Blood*, 101: 2628-2636; Shao et al., (2008) *J Biol Chem.*, 283(11): 7230-41). В заключение, эти результаты демонстрируют, что домен C1 представляет собой основной интегральный PS-связывающий домен сконструированных белков MFG-E8 и является важным для зависимых от связывания PS функций. Таким образом, домен C1 может быть

применимым для замещения в гетерологичных белках для сообщения PS-связывающей способности; однако наиболее высокую PS-связывающую способность продемонстрировали для слитых белков, содержащих tandemный домен C1-C2 или C1-C1 (последний не изображен).

3.2 Анализ опосредованной интегрином адгезии α_v

Слитые белки разбавляли в фосфатно-солевом буфере (PBS), pH 7,4, и 50 мкл 24 нМ раствора иммобилизовали посредством адсорбции (96-луночный планшет, Nunc Maxisorb) в течение ночи (1,2 нМ/лунка). Затем планшеты обрабатывали с помощью PBS, содержащего 3% бычьего сывороточного альбумина (BSA), не содержащего жирные кислоты, при к. т. в течение 1,5 ч. Клетки лимфомы, экспрессирующие интегрин $\alpha_v\beta_3$ (ATCC-TIB-48 BW5147.G.1.4, ATCC, США), культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением GlutaMax, 25 mM HEPES, 10% FBS, Pen/Strep, 1 mM пирувата Na, 50 мкМ β -меркаптоэтанола. Клетки отсоединяли за день до эксперимента на адгезию. Клетки метили с помощью 3 мкг/мл сложного ацетоксиметилового эфира 2',7'-бис-(2-карбоксиэтил)-5-(-6)-карбоксифлуоресцеина (BCECF AM) (Thermo Fisher Scientific Inc, США) в течение 30 мин. Клетки BW5147.G.1.4 ресуспендировали в буфере для адгезии (TBS, 0,5% BSA, 1 mM $MnCl_2$, pH 7,4) и 50000 клеток/лунка оставляли для прикрепления при к. т. в течение 40 мин. Не прикрепившиеся клетки удаляли повторным промыванием буфером для адгезии. Флуоресценцию прикрепившихся клеток количественно определяли с использованием многофункционального планшет-ридера Envision™2103, Perkin Elmer, США. Анализ данных проводили с применением программного обеспечения MS Excel и GraphPad Prism.

Адгезия клеток к иммобилизованному слитому белку FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 42) полностью блокировалась ингибитором интегрин α_v циленгитидом или 10 mM EDTA, демонстрируя зависимую от интегрин адгезию клеток к иммобилизованному сконструированному белку (фиг. 5A). Единственная точечная мутация в интегрин-связывающем мотиве RGD (RGD > RGE) EGF-подобного домена (FP280; SEQ ID NO: 38) приводила к полному устранению адгезии клеток, демонстрируя, что функциональный и доступный RGD-связывающий мотив в слитом белке необходим для зависимой от интегрин α_v адгезии (фиг. 5B). Иммобилизованный белок EGF-HSA, не содержащий доменов C1-C2, FP250 (SEQ ID NO: 32), не способствовал адгезии клеток BW5147.G.1.4 или способствовал ей лишь в незначительной мере, несмотря на наличие EGF-подобного домена (фиг. 5C). Этот результат позволяет предположить, что в экспериментальных условиях тестирования петля RGD в EGF-подобном домене, слитом с HSA, может быть недостаточно доступной для интегринов клеточной поверхности, возможно, из-за причин, связанных со стерическим эффектом. Это нарушение не проявлялось, когда C1, C2 или C1-C2 сливались с EGF-HSA в C-концевом положении. Рекомбинантные белки по настоящему изобретению, например FP330, способствуют зависимой от интегрин α_v адгезии клеток, сходной с таковой в случае wtMFG-E8 при экспрессии в клетках CHO или клетках HEK (фиг. 5D).

В совокупности эти данные демонстрируют, что слитые белки по настоящему изобретению связываются с клеточными интегринами, способствуют зависимой от интегринов адгезии клеток, и указывают на то, что в белках со вставкой домена HSA C-концевой EGF-подобный домен может иметь функциональные преимущества, обусловленные наличием слитого с C-концом белкового домена, для способствования связыванию интегрин.

3.3 Анализ эффероцитоза нейтрофилов макрофагами человека

Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) выделяли из лейкоцитарной пленки посредством центрифугирования в градиенте фикола (Ficoll[®]-Paque PLUS, GE Healthcare, Швеция) с последующей отрицательной селекцией моноцитов с использованием набора для выделения стволовых клеток (Stemcell 19059, Ванкувер, Канада). Дифференцирование моноцитов в макрофаги "M0" осуществляли с использованием рекомбинантного M-CSF человека, 40 нг/мл (Macrophage Colony Stimulating Factor, R&D Systems, США) в RPMI 1640, содержащем 25 mM HEPES, 10% FBS, Pen/Strep, 1 mM NaPyг, 50 мкМ β -Мерк в течение 5 дней. За день до эффероцитоза макрофаги метили с помощью PKH26 с применением набора Red Fluorescent Dye Linker (Sigma MINI26, США). Клетки ресуспендировали в RPMI 1640, содержащем 25 mM HEPES, 10% FBS, Pen/Strep, 1 mM NaPyг, 50 мкМ β -Merc, высевали в 96-луночные планшеты черного цвета (Corning, США) в количестве 40000 клеток/луночка и оставляли для прикрепления на 20 ч.

Нейтрофилы. Нейтрофилы человека выделяли из лейкоцитарных пленок посредством осаждения декстраном в комбинации с градиентом плотности в Ficoll[™] следующим образом. Плазму крови из лейкоцитарного слоя удаляли центрифугированием разведенного лейкоцитарного слоя. Собранные клетки разбавляли 1% декстраном (из *Leuconostoc* spp., MW 450000-650000; Sigma, США) и оставляли для осаждения на льду на 20-30 мин.

Лейкоциты из супернатанта собирали и наносили на слой Ficoll[™]-Paque (GE Healthcare, Швеция). После центрифугирования осадок собирали, а оставшиеся эритроциты лизировали с использованием буфера для лизиса эритроцитов (RBC) (BioConcept, Швейцария). Нейтрофилы однократно промывали средой (RPMI 1640+GlutaMax, содержащей 25 mM HEPES, 10% FBS, Pen/Strep, 0,1 mM NaPyг, 50 мкМ β -Merc) и оставляли на ночь при 15°C. Апоптоз/гибель клеток индуцировали обработкой нейтрофилов с помощью 1 мкг/мл Superfas Ligand (Enzo Life Sciences, Лозанна, Швейцария) при 37°C в течение 3 ч. Нейтрофилы окрашивали как с помощью Hoechst 33342 (Life Technologies, США) в течение 25 мин., так и с помощью DRAQ5 (eBioscience, Великобритания, разведение 1:2000) при 37°C в темноте в течение 5 мин.

Анализ эффероцитоза

Макрофаги M0 инкубировали со слитыми белками в течение 30 мин. Апоптотические меченые нейтрофилы добавляли в соотношении M0/нейтрофил, составляющем 1:4. Эффероцитоз апоптотических нейтрофилов макрофагами

визуализировали с использованием увеличения интенсивности флуоресценции DRAQ5 при локализации нейтрофилов в лизосомальном компартменте макрофагов M0 с низким pH.

Эффероцитоз количественно определяли с применением широкопольной системы одновременного многопараметрического анализа ImageXpress Micro XLS (Molecular DEVICES, Калифорния, США). Макрофаги идентифицировали посредством флуоресценции PKH26. Индекс эффероцитоза (EI, отображаемый в %) рассчитывали в виде соотношения количества макрофагов, содержащих по меньшей мере одно событие поглощенного апоптотического нейтрофила (DRAQ5high), к общему количеству макрофагов. Анализ данных проводили с применением программного обеспечения MS Excel и GraphPad Prism.

Эффект слитого белка FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) в отношении способствования эффероцитозу погибающих нейтрофилов макрофагами человека изображен на фигуре 6. Слитые белки обеспечивают повышение уровня интернализации погибающих нейтрофилов человека, меченных pHrodo, в макрофаги по сравнению с уже высокой способностью к эффероцитозу макрофагов M0, изображенной в качестве исходного уровня. На фигуре 7 изображено, что рекомбинантный слитый белок FP278 может обеспечивать восстановление нарушенного эндотоксином (липополисахаридом) эффероцитоза умирающих нейтрофилов макрофагами человека. На фиг. 7А изображено нарушение эффероцитоза погибающих нейтрофилов человека макрофагами в присутствии 100 мкг/мл липополисахарида (LPS) у трех доноров-людей. На левой панели изображен ответ отдельного донора, на правой панели изображено среднее значение нарушения эффероцитоза (%) для трех доноров. На фиг. 7В изображено восстановление этого нарушенного эндотоксином (LPS) эффероцитоза погибающих нейтрофилов макрофагами человека с помощью слитого белка FP278.

Восстановление нарушенного частицами *S. Augus* эффероцитоза погибающих нейтрофилов макрофагами человека с помощью слитого белка FP330 изображено на фигуре 8. На фиг. 8А изображен эффект слитого белка в концентрации 100 нМ в отношении стимулирования эффероцитоза выше исходного уровня (пунктирная линия; левая часть фигуры), а также эффект 100 нМ слитого белка в отношении восстановления нарушения эффероцитоза, вызванного добавлением *S. augus* (правая часть фигуры). На фиг. 8В изображен эффект повышения концентрации слитого белка FP278 (EC_{50} 8 нМ) в отношении восстановления нарушенного эффероцитоза, вызванного добавлением *S. augus*, и в отношении способствования эффероцитозу после достижения исходных уровней эффероцитоза.

3.4 Анализ эффероцитоза клеток Jurkat эндотелиальными клетками человека

Культура клеток

Эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) получали от Lonza (Базель, Швейцария). Клетки культивировали в колбах, покрытых желатином (из бычьей кожи, конечная концентрация 0,2% в PBS, разбавление 2% исходным раствором, Sigma,

Германия). Клетки выращивали на среде для культивирования 199 (Thermo Fischer Scientific, США) с добавлением 10% FBS (GE Healthcare, Великобритания), 1% Pen/Strep (Thermo Fischer Scientific, США), 1% Glutamax (Thermo Fischer Scientific, США) и 1 нг/мл рекомбинантного основного фактора роста фибробластов (Peprotech, Великобритания). Клетки отделяли для сбора или пассирования с использованием Accutase™ (Thermo Fischer Scientific, США).

Клетки Jurkat E6-1 получали из ATCC (Американская коллекция типовых культур, США) и выращивали в среде для культивирования RPMI 1640 (Thermo Fischer Scientific, США) с добавлением 10% FBS (GE Healthcare, Великобритания), 1% Pen/Strep (Thermo Fischer Scientific, США), 10 мМ пирувата натрия (Thermo Fischer Scientific, США) и 10 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоуксусной кислоты, Thermo Fischer Scientific, США).

Апоптоз клеток Jurkat E6-1 индуцировали с использованием рекомбинантного TRAIL человека (R&D Systems, США). Апоптотические клетки метили сложнотемным красителем pHrodo™ Green STP (Thermo Fischer Scientific, США). Буфер для проточной цитометрии готовили с использованием PBS (Thermo Fischer Scientific, США) с добавлением 1% FBS (GE Healthcare, Великобритания), 0,05% вес./об. азида натрия (Merck, Германия) и 0,5 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты, Thermo Fischer Scientific, США).

Анализ эффероцитоза

В день 1 HUVEC (конфлюэнтность 70-90%) собирали посредством отделения с помощью Accutase™ в течение 5 минут, промывали с помощью PBS и ресуспендировали в среде для культивирования клеток. Численность и жизнеспособность клеток оценивали с применением проточного цитометра Guava EasyCyte (Merck, Германия) и реагента Guava ViaCount (Merck, Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Необходимое количество клеток центрифугировали при 300×g в течение 5 мин. при к. т. и ресуспендировали в среде для культивирования с получением количества клеток, составляющего $6,6 \times 10^4$ клеток/мл. 150 мкл/лунка этой клеточной суспензии добавляли в 96-луночные планшеты для культуры тканей (Corning™, США). HUVEC инкубировали в инкубаторе при 37 °C/5% CO₂/95% влажности в течение дополнительных 16-20 часов.

Количество клеток Jurkat E6-1 и статус жизнеспособности/гибели клеток оценивали с применением проточного цитометра Guava EasyCyte (Merck, Германия) и реагента Guava ViaCount (Merck, Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Необходимое количество клеток центрифугировали при 300×g в течение 5 мин. при к. т. и ресуспендировали при плотности 1×10^6 клеток/мл в среде для культивирования с добавлением рекомбинантного TRAIL человека в конечной концентрации 50 нг/мл. Гибель клеток индуцировали при 37 °C/5% CO₂/95% влажности в течение ночи.

В день 2 среду удаляли из HUVEC путем аспирации и добавляли 25 мкл свежей, предварительно нагретой (37°C) среды для культивирования с последующим добавлением

25 мкл слитого белка или контролей, разведенных в предварительно нагретой (37°C) среде для культивирования. Для разведения использовали 96-луночные обработанные планшеты с несвязывающей поверхностью (NBS) (Corning™, США). Слитые белки оставляли для взаимодействия с HUVEC на 30 мин. при 37°C/5% CO₂/95% влажности перед добавлением погибающих клеток Jurkat.

Количество апоптотических/погибающих клеток Jurkat Е6-1 подсчитывали с применением проточного цитометра Guava EasyCyte (Merck, Германия) и реагента Guava ViaCount (Merck, Германия). Необходимое количество апоптотических клеток центрифугировали при 400хg при к. т. в течение 5 мин. и ресуспендировали при плотности 5×10^6 клеток/мл в среде RPMI 1640 (без FBS) с добавлением сложноэфирного красителя pHrodo™ Green STP в конечной концентрации 5 мкг/мл (окрашивающая среда). После окрашивания в течение 10 мин. при 37°C оставшийся реакционноспособный сложный эфир pHrodo™ Green STP инактивировали окрашивающей средой с добавлением 10% FBS в течение дополнительных 5 мин. при 37°C. Клетки, меченные pHrodo™ Green, промывали один раз и количество клеток доводили до 3×10^6 клеток/мл в среде для культивирования HUVEC. $1,5 \times 10^6$ /лунка клеток Jurkat, меченых pHrodo™ Green добавляли к HUVEC и инкубировали при 37°C/5% CO₂/95% влажности в течение 5 ч. Среду удаляли, клетки HUVEC однократно промывали в PBS и отделяли с помощью 40 мкл/лунка раствора Accutase™. Клетки собирали посредством добавления 80 мкл ледяного буфера для проточной цитометрии, переносили в 1,5 мл полипропиленового 96-луночного блока, промывали избытком ледяного буфера для проточной цитометрии и центрифугировали при 400хg (4°C) в течение 5 мин. Супернатанты удаляли путем аспирации, а осадки ресуспендировали в 80 мкл ледяного буфера для проточной цитометрии и переносили в 96-луночный микротитрационный планшет с V-образным дном (BD Biosciences, США). Затем образцы измеряли на проточном цитометре BD LSRFortessa™ (BD Biosciences, США). Регистрировали интенсивность флуоресценции pHrodo™ Green в качестве индикатора лизосомальной локализации поглощенных клеток Jurkat. Анализ данных проточной цитометрии проводили с применением программного обеспечения FlowJo™. Медианные значения интенсивности флуоресценции (MFI) сигнала pHrodo™ Green от синглетно гейтированных HUVEC использовали в качестве регистрируемого показателя. Анализ данных проводили с применением программного обеспечения MS Excel и GraphPad Prism для расчета EC₅₀.

Эффект слитых белков FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) и FP270 (EGF-HSA-C2; SEQ ID NO: 36) в отношении способствования эффероцитозу погибающих клеток Jurkat эндотелиальными клетками HUVEC изображен на фигуре 9. Интернализации меченых pHrodo погибающих Т-клеток Jurkat человека клетками HUVEC в значительной степени способствует слитый белок FP278. Результаты демонстрируют, что эндотелиальные клетки вооружаются слитым белком, становясь таким образом эффективными фагоцитами погибающих клеток. Удивительно, но эффективность слитых белков в этом анализе отчетливо зависит от присутствия тандемного домена C1-C2 или

C1-C1. Слитый белок, состоящий из EGF-HSA-C2 (FP270), например, является неактивным в этих экспериментальных условиях, как изображено на фигуре 9. На фигуре 10 продемонстрирован весьма неожиданный результат авторов настоящего изобретения, свидетельствующий о том, что расположение домена HSA в сконструированных белках, а именно в N- или C-концевом положении (HSA-EGF-C1-C2 (FP220; SEQ ID NO: 30) или EGF-C1-C2-HSA (FP110; SEQ ID NO: 28) соответственно), сообщает сконструированным белкам на основе MFG-E8 и HSA способность блокировать эффероцитоз в анализе эффероцитоза посредством макрофагов. Эти данные ясно демонстрируют важность расположения домена HSA между интегрин-связывающим и PS-связывающим доменами для эффективного стимулирования эффероцитоза посредством слитых белков по настоящему изобретению.

На фигуре 11 изображено сравнение различных форматов слитых белков, содержащих комбинации домена EGF, домена C1-C2, HSA или Fc-домена, в отношении способствования эффероцитозу эндотелиальными клетками. На фиг. 11А изображено сравнение слитых белков, содержащих HSA, с HSA, расположенным на С-конце или N-конце, или между EGF-подобным доменом и доменом C1-C2; EGF-C1-C2-HSA (FP110; SEQ ID NO: 28), HSA-EGF-C1-C2 (FP220; SEQ ID NO: 30) и EGF-HSA-C1-C2-His-метка (FP278; SEQ ID NO: 44) соответственно. На фиг. 11В изображено сравнение слитых белков, содержащих Fc-домен, с Fc, расположенным на С-конце или между EGF-подобным доменом и доменом C1. Изображены два формата фрагмента Fc: Fc дикого типа (SEQ ID NO: 7), обнаруживаемый в FP070 (EGF-Fc-C1-C2; SEQ ID NO: 17) и FP080 (EGF-C1-C2-Fc; SEQ ID NO: 22), и фрагменты Fc с модификациями KiH S354C и T366W на одном плече Fc (FP060; EGF-C1-C2-Fc [S354C, T366W]; SEQ ID NO: 14), нумерация согласно EU (Merchant et al (1998), выше). На фиг. 11С изображено сравнение слитых белков FP090 (Fc-EGF-C1-C2; SEQ ID NO: 24), содержащих фрагмент Fc, расположенный на N-конце, для трех партий FP090 в трех различных концентрациях (0,72, 7,2 и 72 нМ) по сравнению с контролем wtMFG-E8. Эффероцитозу погибающих клеток Jurkat, осуществляемому HUVEC, способствовали только сконструированными белками с фрагментом HSA или Fc, вставленным после EGF-подобного домена. На фиг. 11D изображено, что вставка солюбилизирующего домена может приводить к образованию нового биоактивного слитого белка на основе эндогенного мостикового белка EDIL3, паралога MFG-E8. Как изображено на фиг. 11D, HSA был вставлен между EGF-подобным доменом и доменом C1-C2 EDIL3, паралогом MFG-E8. Эта конструкция EDIL3 (FP050 (EGF-HSA-C1-C2 на основе EDIL3; SEQ ID NO: 12) содержит только один (содержащий петлю RGD) из 3 EGF-подобных доменов, которые обнаруживаются в wtEDIL3. В этой конструкции авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили сходную переносимость вставки домена HSA в отношении экспрессии нового рекомбинантного сконструированного белка с очень высокой степенью чистоты (фиг. 2В). В дополнение, неожиданно было обнаружено, что рекомбинантный сконструированный белок FP050, происходящий из EDIL3, способствует эффероцитозу погибающих клеток Jurkat

эндотелиальными клетками (HUVEC), демонстрируя основную функциональность мостикового белка и наглядное доказательство того, что домены мостиковых белков можно применять для разработки функциональных новых рекомбинантных сконструированных белков.

Пример 4. Эффероцитоз протромбоцитарных плазматических микрочастиц

4.1 Анализ эффероцитоза микрочастиц эндотелиальными клетками человека

Культура клеток

Клетки HUVEC получали от Lonza (Базель, Швейцария). Клетки культивировали в колбах, покрытых желатином (из бычьей кожи, конечная концентрация 0,2% в PBS, разбавление 2% исходным раствором, Sigma Aldrich/Merck, Германия). Клетки выращивали на среде для культивирования 199 (Thermo Fischer Scientific, США) с добавлением 10% FBS (GE Healthcare, Великобритания), 1% Pen/Strep (Thermo Fischer Scientific, США), 1% Glutamax (Thermo Fischer Scientific, США) и 1 нг/мл рекомбинантного основного фактора роста фибробластов (Peprotech, Великобритания). Клетки отделяли для сбора или пассирования с использованием Accutase™ (Thermo Fischer Scientific, США).

Микрочастицы тромбоцитарного происхождения готовили в соответствии со следующей процедурой: цитратную венозную кровь собирали (Coagulation 9NC Citrate Monovette, Зарштедт, Германия) у здоровых взрослых добровольцев после получения письменного информированного согласия. Обогащенную тромбоцитами плазму крови (PRP) готовили посредством центрифугирования (200xg, 15 минут, без задержки, при комнатной температуре). Микрочастицы/дебрис тромбоцитарного происхождения получали посредством проведения трех циклов мгновенного замораживания PRP с использованием жидкого азота и размораживания при 37°C. Фрагменты/микрочастицы тромбоцитов осаждали центрифугированием при 20000×g в течение 15 мин. при к. т. Осадок ресуспендировали в PBS, готовили аликвоты и хранили при -80°C. Препараты микрочастиц были на 85-100% PS-положительными, как определяли посредством проточной цитометрии с использованием меченого Alexa Fluor™ 488 мышиного MFG-E8/лактадгерина (собственного производства Novartis). Количество микрочастиц определяли с использованием специальных счетных гранул (BioCytex/Stago, Франция). Буфер для проточной цитометрии готовили с использованием PBS (Thermo Fischer Scientific, США) с добавлением 1% FBS (GE Healthcare, Великобритания), 0,05% вес./об. азида натрия (Merck, Германия) и 0,5 mM EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты, Thermo Fischer Scientific, США).

4.2 Анализ эффероцитоза

В день 1 клетки HUVEC (конфлюэнтность 70-90%) собирали посредством отделения с помощью Accutase™ в течение 5 мин., промывали с помощью PBS и ресуспендировали в среде для культивирования клеток. Численность и жизнеспособность клеток оценивали с применением проточного цитометра Guava EasyCyte (Merck, Германия) и реагента Guava ViaCount (Merck, Германия) в соответствии с инструкциями

производителя. Необходимое количество клеток центрифугировали при $300\times g$ в течение 5 мин. при к. т. и ресуспендировали в среде для культивирования с получением количества клеток, составляющего $6,6\times 10^4$ клеток/мл. 150 мкл/лунка этой клеточной суспензии добавляли в 96-луночные планшеты для культуры тканей (Corning™, США). Клетки HUVEC инкубировали в инкубаторе при $37^{\circ}\text{C}/5\% \text{ CO}_2/95\%$ влажности в течение дополнительных 16-20 часов.

В день 2 среду удаляли из клеток HUVEC путем аспирации и добавляли 25 мкл свежей, предварительно нагретой (37°C) среды для культивирования, а затем добавляли 25 мкл слитого белка FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) в трех различных концентрациях: 0,3 нМ, 3 нМ или 30 нМ, или контроль, разведенный в предварительно нагретой (37°C) среде для культивирования. Для разведения использовали 96-луночные обработанные планшеты с несвязывающей поверхностью (NBS) (Corning™, США). Тестируемые белки оставляли для взаимодействия с клетками HUVEC при $37^{\circ}\text{C}/5\% \text{ CO}_2/95\%$ влажности на 30 мин. перед добавлением микрочастиц тромбоцитарного происхождения.

Необходимое количество микрочастиц центрифугировали при $20000\times g$ при 4°C в течение 15 мин. и ресуспендировали при плотности 2×10^8 частиц/мл в среде RPMI 1640 (без FBS) с добавлением сложноэфирного красителя pHrodo™ Green STP в конечной концентрации 5 мкг/мл (среда для окрашивания). После окрашивания в течение 10 мин. при 37°C оставшийся реакционноспособный сложный эфир pHrodo™ Green STP инаktivировали окрашивающей средой с добавлением 10% FBS в течение дополнительных 5 мин. при 37°C . Микрочастицы, меченные pHrodo™ Green, однократно промывали путем центрифугирования при $20000\times g$ при 4°C в течение 15 мин. и количество доводили до 1×10^8 частиц/мл в среде для культивирования клеток HUVEC. 5×10^6 частиц/лунка, меченные pHrodo™ Green, добавляли к клеткам HUVEC и инкубировали при $37^{\circ}\text{C}/5\% \text{ CO}_2/95\%$ влажности в течение 5 ч. Среду удаляли, клетки HUVEC однократно промывали в PBS и отделяли с помощью 40 мкл/лунка раствора Accutase™. Клетки собирали посредством добавления 80 мкл ледяного буфера для проточной цитометрии, переносили в 1,5 мл полипропиленового 96-луночного блока, промывали избытком ледяного буфера для проточной цитометрии и центрифугировали при $400\times g$ (4°C) в течение 5 мин. Супернатанты удаляли путем аспирации, а осадки ресуспендировали в 80 мкл ледяного буфера для проточной цитометрии и переносили в 96-луночный микротитрационный планшет с V-образным дном (BD Biosciences, США). Образцы измеряли на проточном цитометре BD LSRFortessa™ (BD Biosciences, США). Регистрировали интенсивность флуоресценции pHrodo™ Green в качестве индикатора лизосомальной локализации поглощенных микрочастиц. Анализ данных проточной цитометрии проводили с применением программного обеспечения FlowJo™. Медианные значения интенсивности флуоресценции (MFI) сигнала pHrodo™ Green от синглетно гейтированных клеток HUVEC использовали в качестве регистрируемого показателя. Анализ данных проводили с применением программного обеспечения MS Excel и

GraphPad Prism для расчета EC_{50} . Слитый белок FP278 способствовал эффероцитозу микрочастиц тромбоцитарного происхождения эндотелиальными клетками зависимым от концентрации образом, как изображено на фигуре 12. Способствование поглощению было зависимым от концентрации, а также наблюдалось в других типах эндотелиальных клеток (не показано).

Пример 5. Технические свойства слитых белков MFG-E8-HSA

5.1 Анализ связывания слитого белка FP330 с FcRn посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR)

Проводили анализ непосредственного связывания для характеристики связывания слитого белка FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 42) с FcRn. Кинетические константы аффинности связывания (KD) измеряли на захваченном белке с использованием рекомбинантного FcRn человека в качестве аналита. Измерения проводили на BIAcore® T200 (GE Healthcare, Глатбруг, Швейцария) при комнатной температуре и при pH 5,8 и 7,4 соответственно. Для измерения аффинности белки разбавляли в 10 mM NaP, 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 5,8 и иммобилизовали на проточных ячейках сенсорного чипа высокой чистоты CM5 (GE Healthcare, BR-1000-14) с применением стандартной процедуры в соответствии с рекомендациями производителя (GE Healthcare). Для целей сравнения в одной проточной ячейке иммобилизовали холостой раствор. Данные по связыванию получали посредством последовательного введения посредством инъекции разведений аналита в проточную ячейку сравнения и измерительную проточную ячейку. Образцы с нулевой концентрацией (только подвижный буфер) включали для обеспечения двойного сравнения во время оценки данных. Для оценки данных использовали сенсограммы, полученные с использованием двойного сравнения, и анализировали константы диссоциации (KD).

Слитый белок FP330 связывается с FcRn при pH 5,8 с аффинностью 1380 нМ, тогда как при pH 7,4 связывание не наблюдали (см. таблицу 5 выше). Эти результаты хорошо согласуются с HSA дикого типа (1000-2000 нМ, при pH 5,8, данные не показаны).

5.2 Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) MFG-E8 и вариантов

Термостабильность сконструированного белкового варианта MFG-E8 FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) измеряли с применением дифференциальной сканирующей калориметрии. Измерения проводили на дифференциальном сканирующем микрокалориметре (Nano DSC, TA Instruments). Объем ячейки составлял 0,5 мл, скорость нагрева 1°C/мин. Белок использовали в концентрации 1 мг/мл в PBS (pH 7,4). Молярную теплоемкость белка оценивали посредством сравнения с двойными образцами, содержащими идентичный буфер, из которого был исключен белок. Значения парциальной молярной теплоемкости и кривые плавления анализировали с применением стандартной процедуры. Термограммы строили с учетом поправки на исходный уровень и нормализовали по концентрации. Наблюдали два события плавления с первой T_m при 50°C, второй T_m при 64°C.

5.3 Измерения способности к агрегации и растворимости вариантов MFG-E8

Во-первых, способность к агрегации варианта белка FP278 MFG-E8 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) измеряли посредством динамического светорассеяния (DLS, Wyatt). Динамическое светорассеяние применяли для измерения коэффициентов поступательной диффузии FP278 в растворе посредством количественной оценки динамических флуктуаций в рассеянном свете. Распределение белковых вариантов по размерам без фракционирования, обеспечивающее получение оценок полидисперсности, а также значений гидродинамического радиуса, измеряли при концентрации 1 мг/мл. Гидродинамические радиусы слитого белка FP278 определяли с помощью планшетного ридера DynaPro™ (Wyatt Technology Europe GmbH, Дербан, Германия) в комбинации с программным обеспечением DYNAMICS (версия 7.1.0.25, Wyatt). Параметры 50 мкл неразведенного и отфильтрованного (PVDF-фильтр с размером пор 0,22 мкм (Millex® Syringe-driven Filter Unit, Millipore, Биллерики, США)) раствора белка измеряли в 384-луночной планшете (384-луночный планшет, полистирол, Thermo Scientific, Лангензельбольд, Германия). Агрегаты с более высокой молекулярной массой в образце белка идентифицировать не удалось. Гидродинамический радиус белка составлял около 5-6 нм, что указывало на присутствие мономерного белка в растворе.

Во-вторых, для оценки растворимости белка выполняли измерения гидродинамического радиуса слитого белка FP278 в зависимости от концентрации. Применяли концентрации белка, составляющие до 22 мг/мл. Гидродинамические радиусы определяли, как описано выше. При повышении концентрации слитого белка FP278 повышения значения радиуса (5-7 нм) не наблюдали, тогда как измерение динамического светорассеяния wtMFG-E8 (SEQ ID NO: 1) стало невозможным вследствие высокой степени агрегации при концентрациях около 0,2 мг/мл.

Пример 6. Оптимизация слитых белков MFG-E8

Масс-спектрометрию (MS) применяли для исследования слитого белка FP330 (EGF-HSA-C1-C2) для создания панели вариантных слитых белков на основе MFG-E8, оптимизированных для улучшения экспрессии и выхода. При создании панели вариантных белков использовали линкеры разного размера и структуры, например линкеры, содержащие GS между доменами EGF и HSA и/или множество GS или G4S (SEQ ID NO: 64) между HSA и доменами C1. Кроме того, в некоторые из вариантов были включены аминокислотные модификации (обозначенные как HSA* в таблице 7), содержащие делеции или замены. Сводные данные по панели вариантных слитых белков представлены в таблице 7 ниже.

Таблица 7. Сводные данные по вариантным слитым белкам

Вариант	Домены	Аминокислотная модификация ¹	Линкер	SEQ ID NO:
wtMFG-	EGF-C1-C2	-	-	1

E8				
FP330	EGF-GS-HSA-линкер-C1-C2	-	линкер (G ₂ S) ₄ (SEQ ID 62)	42
FP278	EGF-GS-HSA-линкер-C1-C2- His-метка	-	линкер (G ₂ S) ₄ (SEQ ID 62)	44
FP811	EGF-GS-HSA*-линкер-C1-C2	Делеция: G632 - L633	G ₄ S (SEQ ID NO: 64)	54
FP010	EGF-GS-HSA*-линкер-C1-C2	Делеция: G632 - L633	(G ₄ S) ₂ (SEQ ID NO: 65)	56
FP816	EGF-HSA-C1-C2	-	-	58
FP138	EGF-GS-HSA*-линкер-C1-C2	Делеция: G632 - L633	линкер (G ₂ S) ₄ (SEQ ID 62)	52
FP284	EGF-GS-HSA*-линкер-C1-C2	Замена L633V	линкер (G ₂ S) ₄ (SEQ ID 62)	50
FP776	EGF-HSA*-C1-C2	Делеция: A626 - L633	-	48
FP068	EGF-HSA*-C1-C2	Делеция: G632 - L633	-	46

¹ Положение аминокислотной модификации пронумеровано в соответствии с SEQ ID NO: 42 (FP330).

Пример 7. Вариантные слитые белки MFG-E8; экспрессия и очистка

Способы получения слитых белков в линиях клеток НЕК описаны в примере 2. Для экспрессии в линии клеток CHO нуклеиновые кислоты, кодирующие варианты MFG-E8, синтезировали в Geneart (LifeTechnologies) и клонировали в вектор экспрессии млекопитающих с применением методик клонирования на основе лигирования с использованием рестрикционных ферментов. Полученными в результате плазмидами трансфицировали клетки CHO-S (Thermo). Вкратце, для временной экспрессии слитых белков вектор экспрессии трансфицировали в адаптированные к культивированию в суспензии клетки CHO-S с использованием средства для трансфекции CHO Expifectamine (Thermo). Как правило, 400 мл клеток в суспензии с плотностью 6 млн. клеток на мл трансфицировали с помощью ДНК, содержащей 400 мкг вектора экспрессии, кодирующего сконструированный белок. Затем рекомбинантный вектор экспрессии

вводили в клетки-хозяева для дополнительной секреции в течение семи дней в среде для культивирования (среда для экспрессии ExpiCHO с добавлением реагентов ExpiCHO Feed и ExpiCHO Enhancer (Thermo)).

Как видно из данных экспрессии, показанных в таблице 8, варианты слитые белки FP068 (SEQ ID NO: 46) и FP776 (SEQ ID NO: 48) продемонстрировали примерно двукратное улучшение экспрессии по сравнению со слитым белком FP330 (SEQ ID NO: 42).

Таблица 8. Экспрессия вариантных слитых белков в линиях клеток HEK и CHO*

Белок	Экспрессия после захвата HSA (мг/л)
FP330	11
FP138	10
FP816	9
FP068*	18
FP776*	21
FP284	10
FP811	8
FP010	10

* Обозначает слитый белок, продуцируемый в линии клеток CHO.

Пример 8. Определение характеристик вариантных слитых белков

Эффект вариантных слитых белков в отношении эффероцитоза определяли посредством осуществления анализов эффероцитоза, описанных в примере 3.

В первом анализе эффект вариантных слитых белков в анализе эффероцитоза нейтрофилов макрофагами человека определяли в соответствии со способом, описанным в разделе 3.3 выше. Макрофаги M0 инкубировали со слитым белком FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID No: 42) или вариантами FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID No: 44) или FP776 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID No: 48) в течение 30 мин. Как показано на фигуре 13, слитые белки FP330, FP278 и FP776 могут обеспечивать восстановление нарушенного эндотоксином (липополисахаридом (LPS)) эффероцитоза погибающих нейтрофилов макрофагами человека. Повышение концентрации слитых белков FP330 ($EC_{50}=1,6$ нМ; фиг. 13А), FP278 ($EC_{50}=1,78$ нМ; фиг. 13В) и FP776 ($EC_{50}=0,5$ нМ; фиг. 13С) обеспечивало восстановление нарушенного эффероцитоза, вызванного добавлением LPS, и даже способствовало эффероцитозу после достижения исходных уровней.

Характеристики слитых белков FP330, FP278 и FP776 дополнительно определяли в анализе эффероцитоза клеток Jurkat эндотелиальными клетками человека (HUVEC) в соответствии со способом, описанным в разделе 3.4 выше. Эффект слитых белков FP330, FP278 и FP776 в отношении способствования эффероцитозу погибающих клеток Jurkat эндотелиальными клетками HUVEC изображен на фигуре 14. Интернализации меченых

pHrodo погибающих Т-клеток Jurkat человека клетками HUVEC значительно способствовало повышение концентрации FP330 ($EC_{50}=3,4$ нМ; фиг. 14А), FP278 ($EC_{50}=2,4$ нМ; фиг. 14В) и FP776 ($EC_{50}=3$ нМ; фиг. 14С). Эти результаты демонстрируют, что эндотелиальные клетки вооружаются слитыми белками, становясь таким образом эффективными фагоцитами погибающих клеток.

Пример 9. Защита мышей от АКІ и острого органного ответа, вызванного АКІ

9.1 Модель острого повреждения почек

Самок мышей C57BL/6 (18-22 г) приобретали в Charles River (Франция) и содержали в помещении с контролируемой температурой в клетках с защитой в виде встроенного в крышку фильтра и 12-часовыми циклами свет/темнота. С животными обращались в строгом соответствии со швейцарскими федеральными законами и принципами NIH по уходу за лабораторными животными. Тестируемый терапевтический слитый белок вводили либо внутрибрюшинно (i.p.), либо внутривенно (i.v.) за два часа до хирургического вмешательства. Бупренорфин (Indivior Schweiz AG) применяли подкожно (s.c.) в дозе 0,1 мг/кг за 60-30 минут до хирургического вмешательства. Ингаляционную анестезию изофлураном индуцировали в наркозной камере (3,5-5 об. %, газ-носитель: кислород) за 5 мин. до хирургического вмешательства. Во время хирургического вмешательства животное поддерживали под наркозом с помощью намордной маски с использованием 1-2 об. % изофлурана/кислорода, скорость потока газа составляла 0,8-1,2 л/мин. Кожу живота выбривали и дезинфицировали с помощью Betaseptic (Mundipharma, Франция). Животных помещали на гомеотермическое одеяло (Rothacher, Швейцария) с системой гомеотермического мониторинга (PhysiTemp, США, **Physitemp Instruments LLC, США**) и накрывали стерильной марлей. Температуру тела контролировали на протяжении всего хирургического вмешательства посредством ректального датчика (**Physitemp Instruments LLC, США**) и контролировали для обеспечения температуры тела 36,5-37,5°C. Всем животным, в том числе контрольной имитационной группе, выполняли одностороннюю нефрэктомия правой почки. После срединного разреза/лапаротомии содержимое брюшной полости отводили влево для открытия правой почки. Правый мочеточник и почечные сосуды отсоединяли и перевязывали, затем удаляли правую почку. У животных, подвергшихся АКІ, содержимое брюшной полости располагали справа на стерильной марле, а левую почечную артерию и вену пересекали для обеспечения возможности пережатия для индукции ишемии. Зажим для получения микроаневризмы (B Braun, Швейцария) использовали для пережатия почечной ножки (артерии и вены вместе с применением одного зажима) для блокирования кровотока в почке и индуцирования почечной ишемии. Успешное создание ишемии подтверждали по изменению цвета почки с красного на темно-фиолетовый, которое происходило в течение нескольких секунд. После индуцирования ишемии (35-38 минут) зажим для получения микроаневризмы снимали. Теплый стерильный физиологический раствор (~ 2 мл, 37°C) использовали для промывания содержимого брюшной полости для регидратации тканей перед закрытием раны. После промывания добавляли дополнительно 1 мл стерильного

физиологического раствора *i.p.* в качестве заменителя жидкости. При начале реперфузии рану закрывали в два слоя (мышечная ткань и кожа отдельно). Затем животных содержали под красной теплой лампой до полного выздоровления. Бупренорфин повторно вводили через 1 ч. и 4 ч. после хирургического вмешательства в дозе 0,1 мг/кг, а также включали в питьевую воду (9,091 мкг/мл). Через 24 ч. животных подвергали эвтаназии для анализа.

9.2 Введение терапевтических слитых белков

Терапевтические слитые белки FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID No: 42), FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID No: 44) и FP776 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID No: 48) тестировали в модели АКІ, как описано выше, в дозах, указанных в таблице 9 ниже. Для исследований по обнаружению сывороточных маркеров и экспрессии маркеров qPCR за 2 часа до хирургического вмешательства вводили слитый белок FP278. FP330 и FP776 вводили *i.v.* за 30 мин. до начала повреждения по типу ишемия-реперфузия. Для исследования измерения поглощения контрастного вещества посредством магнитно-резонансной томографии слитый белок FP776 вводили профилактически за 30 мин. до индукции АКІ в дозе 1,26 мг/кг или вводили терапевтически в дозе 2 мг/кг *i.v.* через 5 ч. после индукции повреждения по типу ишемия-реперфузия.

Таблица 9. Введение доз терапевтических слитых белков

Слитый белок	Доза (мг/кг)	Путь введения
FP278	0,16	<i>i.p.</i>
	0,50	
FP330	0,20	<i>i.v.</i>
	0,50	
	1,50	
FP776	0,20	<i>i.v.</i>
	0,75	
	1,26	
	2,00	

9.3 Регистрируемые показатели/анализ на защиту от АКІ

Сывороточные маркеры

Образцы сыворотки отбирали через 24 ч. после индукции ишемии-реперфузии и анализировали в отношении содержания креатинина в сыворотке крови и азота мочевины в крови (BUN) с применением клинического анализатора Hitachi M40 в соответствии с инструкциями производителя (Axonlab, Швейцария).

Определение уровня экспрессии маркера в органах с помощью qPCR

Органы (почка, печень, легкое и сердце) собирали через 24 ч. после индукции АКІ, разрезали на фрагменты по 1 см и хранили в буфере RNA Later (Thermo Fisher Scientific Inc, США) при 4°C в течение ночи. Фрагменты органов переносили в буфер RLT (RNeasy Mini Kit, Qiagen, Дания), содержащий 134 мМ бета-меркаптоэтанола (Merck, Дания), в

пробирках Lysing Matrix D (MP Biomedicals, Франция) и гомогенизировали с использованием инструмента FastPrep-24 (MP Biomedicals). Затем фиброзную ткань сердца расщепляли протеиназой K (набор RNeasy Mini), а лизаты почек, печени и легкого непосредственно центрифугировали в течение 3 мин. на полной скорости в микроцентрифуге (Eppendorf, Дания). Супернатанты переносили на центрифужную колонку QIAshredder (Qiagen, Дания) и центрифугировали в течение 2 мин. Экстракцию РНК из фильтрата проводили в соответствии с руководством для набора RNeasy Mini, в том числе расщепление ДНКазой. Концентрацию РНК измеряли посредством устройства Nano Drop 1000 (Thermo Fisher Scientific Inc). Образцы по 2 мкг РНК подвергали обратной транскрипции в соответствии с руководством по набору для обратной транскрипции High-Capacity cDNA (Thermo Fisher Scientific Inc) с применением термоциклера SimpliAmp (Applied Biosystems, США). cDNA объединяли с водой, не содержащей нуклеаз (Thermo Fisher Scientific Inc), зондом TaqMan (анализ экспрессии генов TaqMan (FAM), Thermo Fisher Scientific Inc) и мастер-миксом для анализа экспрессии генов TaqMan (Thermo Fisher Scientific Inc) в 384-луночном микропланшете (384-луночный реакционный планшет MicroAmp Optical, Thermo Fisher Scientific Inc). qPCR проводили на системе для ПЦР в реальном времени ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Условия были следующие: 1-2 мин., 50°C; 2-10 мин., 95°C; 3-15 с, 95°C; 4-1 мин., 60°C. Стадии 3 и 4 повторяли 45 циклов. Анализ данных проводили с применением программного обеспечения ViiA 7, программное обеспечение для анализа данных qPCR выполняли с применением программного обеспечения MS Excel и GraphPad Prism.

Поглощение контрастного вещества печенью согласно измерениям с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Способы осуществления МРТ были адаптированы на основе публикации Egger et al (Egger et al., (2015) J Magn Reson Imaging, 41: 829-840). Эксперименты проводили в системе МРТ 7-T Bruker Biospec (Bruker Biospin, Эттинген, Германия). Во время получения сигнала МРТ мышей помещали в положение лежа на спине на платформе из плексигласа. Температуру тела поддерживали на уровне $37 \pm 1^\circ\text{C}$ с помощью грелки. После короткого периода индукции анестезию поддерживали с помощью прим. 1,4% изофлурана в смеси $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$ (1:2), вводимой через носовой конус. Все измерения проводили на самостоятельно дышащих животных; не применяли стимуляции ни сердца, ни дыхания.

После помещения мыши в сканер с целью локализации получали быстрые ориентировочные изображения. Анализы перфузии проводили с использованием внутрисосудистого средства, содержащего наночастицы суперпарамагнитного оксида железа (SPIO) (Endorem[®], Guerbet, Франция). Endorem[®] вводили посредством инъекции внутривенно в виде болюса в течение 1,2 с животным с АКГ (через 24 часа после индукции заболевания) или после имитационной операции (животным через 24 ч. после нефрэктомии). Первый болюс вводили в течение 1,2 с в сочетании с последовательным получением эхо-планарных изображений с разрешением 400 мс/изображение. После получения 25 исходных изображений вводили второй болюс в течение 1,2 с, и после

введения болюса получали дополнительные 575 изображений, в результате чего за 4 мин. получали в общей сложности 600 изображений. Суперпарамагнитное контрастное вещество индуцировало локальные изменения чувствительности, что приводило в результате к ослаблению сигнала, пропорциональному степени перфузии почки. Для серии изображений значения интенсивности сигнала оценивали в областях, представляющих интерес (ROI), расположенных в коре/внешней полосе наружного мозгового вещества. Положение, форма и размер ROI тщательно выбирали таким образом, чтобы гарантировать, что они покрывают примерно одну и ту же область, несмотря на движения почек, вызванные дыханием. Средние значения интенсивности сигнала для изображений до инъекции принимали в качестве исходных значений интенсивности ($S(0)$). Показатели перфузии определяли из средних значений следующих соотношений (Rosen et al., (1990) *Magn Reson Med.*, 14: 249-265):

$$-\ln[S(t)/S(0)] \sim TE \cdot V \cdot cT(t),$$

где TE представляет собой время появления эхо-сигнала, V представляет собой объем крови, cT представляет собой концентрацию контрастного вещества.

Наночастицы SPIO, применяемые в исследовании, характеризуются средним диаметром приблизительно 150 нм и поглощаются клетками Купфера в печени. Таким образом, в дополнение к перфузии почек, MPT также позволяла осуществлять мониторинг поглощения наночастиц в печени путем определения изменения контраста, оцениваемого в ROI, располагающихся в печени.

9.4 Результаты

Как изображено на фигуре 15, слитые белки FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID No: 42), FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID No: 44) и FP776 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID No: 48) обеспечивали защиту функции почек в этой модели острого повреждения почек (AKI) при введении либо i.p., (FP278), либо i.v. (FP330 и FP776). Эта защита выражается в блокировании повышения уровня креатинина в сыворотке крови (sCr). На фиг. 15A изображено, что слитый белок FP278 в обеих тестируемых дозах обеспечивал значительное снижение уровней креатинина в сыворотке крови ($p < 0,0001$) по сравнению с таковым у животных, обработанных средой-носителем, и являлся таким же эффективным, как мышинный MFG-E8. Как изображено на фиг. 15B, слитый белок FP330 обеспечивал защиту функции почек зависимым от дозы образом, и аналогичным образом слитый белок FP776 (фиг. 15C), где уровни креатинина в сыворотке крови также блокировались зависимым от дозы образом.

Нарушение функции почек также отражалось на уровнях азота мочевины в крови (BUN) у тестируемых мышей, и эффект слитого белка FP278 в отношении уровней BUN изображен на фигуре 16.

Таким образом, как изображено на фигурах 15 и 16, слитые белки FP278, FP330 и FP776 обеспечивали эффективную защиту от повышения уровня этих маркеров, применяемых для клинической диагностики почечной недостаточности. Наблюдаемую эффективность подтверждали гистологическим анализом (не показано).

Кроме того, как изображено на фиг. 17, однократная доза слитого белка FP278 обеспечивает защиту отдаленных органов от ответа острой фазы, вызванной АКІ. АКІ индуцирует множество ответов с участием мРНК, которые можно измерить посредством qPCR в лизатах отдаленных органов с высокой перфузией, таких как селезенка, легкое, печень, сердце и головной мозг. Типичные мРНК индуцировали выборочное повреждение (NGAL, KIM-1), индукцию хемокинов (не показано) или индукцию белка ответа острой фазы, такого как сывороточный амилоид А (SAA). На фиг. 17А и 17В приведен пример такого индуцированного АКІ ответа (сывороточный амилоид А (SAA)) в сердце и легком мышей, который в значительной степени блокировали и возвращали к уровням имитационного контроля после однократной инъекции слитого белка.

Поглощение контрастного вещества SPIO Endorem® печенью в динамике изображено на фигуре 18. У животных с АКІ было отмечено значительно сниженное поглощение контрастного вещества печенью (мишень=клетки Купфера) по сравнению с животными при имитационном воздействии. Обработка с помощью FP776 (профилактически в дозе 1,26 мг/кг, за 30 мин. до индукции АКІ или терапевтически в дозе 2 мг/кг, через 5 ч. после индукции повреждения по типу ишемия-реперфузия) обеспечивала защиту от прекращения накопления контрастного вещества в печени мышей с АКІ. Эти результаты позволяют предположить, что в этой мышинной модели АКІ вызывает значительное нарушение эндогенного клиренса частиц, опосредованного клетками Купфера, и что АКІ вызывает микрососудистые нарушения, которые влияют на накопление контрастного вещества на основе частиц железа в печени. Обработка слитым белком FP776 обеспечивала защиту от прекращения осуществления клиренса и возникновения нарушений микрососудистого русла и даже обеспечивала усиление поглощения контрастного вещества при обеих тестируемых дозах по сравнению с животными в группе с имитационным воздействием.

Терапевтические слитые белки, например, по варианту осуществления 19 (например, SEQ ID NO: 80) или по варианту осуществления 20 (например, SEQ ID NO: 82), способствуют адгезии клеток - интегрин α_v и способствуют эффероцитозу подобно FPJ776 при тестировании в вышеуказанных экспериментах. Следовательно, они подходят для вариантов терапевтического применения, раскрытых в данном документе.

В совокупности эти данные демонстрируют, что слитые белки по настоящему изобретению, например, со вставкой домена HSA, являются функциональными и эффективными и поэтому могут быть применимы в качестве терапевтических средств.

Следует понимать, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в их контексте будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и область действия настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Терапевтический слитый белок для усиления эффероцитоза, содержащий интегрин-связывающий домен, фосфатидилсерин (PS)-связывающий домен и солюбилизирующий домен, где солюбилизирующий домен вставлен между интегрин-связывающим доменом и PS-связывающим доменом; и где интегрин-связывающий домен связывается с интегрином.

2. Слитый белок по п. 1, где интегрин-связывающий домен связывается с интегрином $\alpha\upsilon\beta3$, и/или $\alpha\upsilon\beta5$, и/или $\alpha8\beta1$.

3. Слитый белок по п. 1 или п. 2, где интегрин-связывающий домен содержит мотив аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD).

4. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где солюбилизирующий домен соединен непосредственно с интегрин-связывающим доменом, с PS-связывающим доменом или с обоими доменами.

5. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где солюбилизирующий домен опосредованно соединен с интегрин-связывающим доменом и/или PS-связывающим доменом с помощью линкера.

6. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где солюбилизирующий домен содержит сывороточный альбумин человека (HSA), домен 3 HSA (HSA D3), Fc-IgG или их функциональный вариант.

7. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где интегрин-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней, и PS-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней, или PS-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 76 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

8. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где интегрин-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней, и PS-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 78 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

9. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где интегрин-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней, и PS-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней, или PS-связывающий домен

содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 76 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

10. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где солюбилизирующий домен представляет собой HSA и содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

11. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где слитый белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

12. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где слитый белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней; или SEQ ID NO: 47 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней; или SEQ ID NO: 48 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

13. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где слитый белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 80 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

14. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где слитый белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 82 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

15. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая аминокислотную последовательность по любому из пп. 11-14.

16. Вектор клонирования или экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 15.

17. Рекомбинантная клетка-хозяин, подходящая для продуцирования терапевтического слитого белка, содержащая один или несколько векторов клонирования или экспрессии по п. 16 и необязательно секреторные сигнальные последовательности.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая слитый белок по любому из пп. 1-14 и фармацевтически приемлемый носитель.

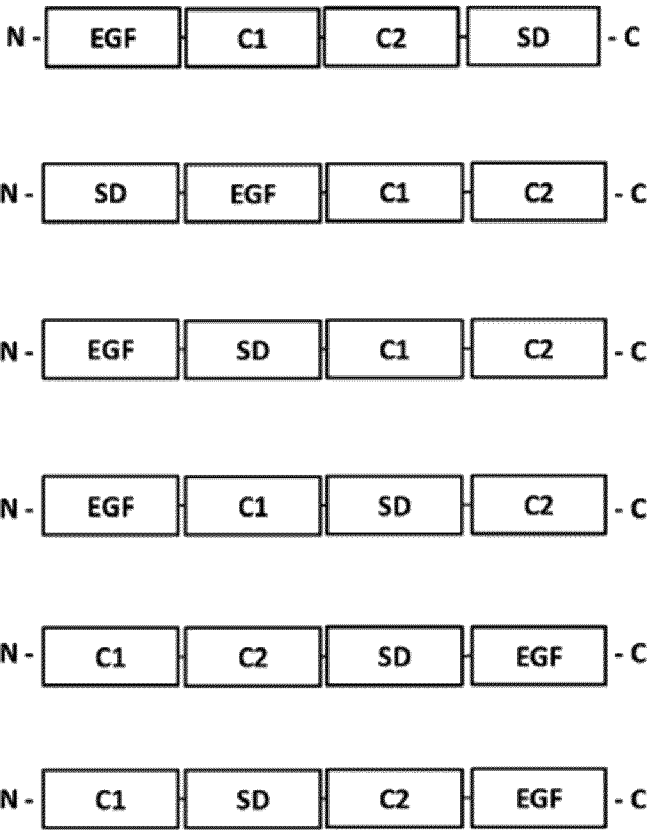
19. Слитый белок по любому из пп. 1-14 для применения в лечении или предупреждении воспалительного нарушения или воспалительного поражения органов у индивидуума, нуждающегося в этом, где воспалительное нарушение или воспалительное поражение органов представляет собой острое повреждение почек, острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение печени, сепсис, инфаркт миокарда, инсульт, ожоги, травматическое повреждение и воспалительные повреждения и повреждения органов, возникающие в результате ишемии/реперфузии.

20. Слитый белок для применения по п. 19, где слитый белок вводится в комбинации с другим терапевтическим средством, при этом терапевтическое средство

представляет собой иммуносупрессивное средство, иммуномодулирующее средство, противовоспалительное средство, антиоксидант, противoinфекционное средство, цитотоксическое средство или противораковое средство.

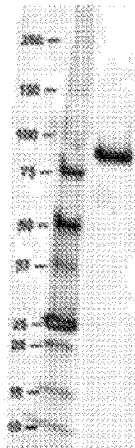
По доверенности

Фигура 1

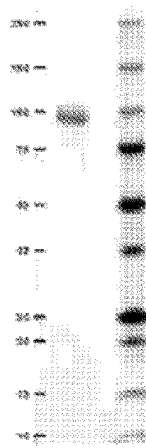


Фигура 2

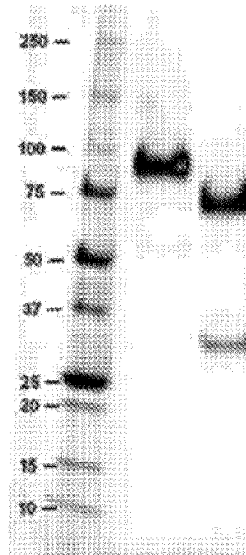
Фиг. 2А:
EGF-HSA-C1-C2
(FP330)



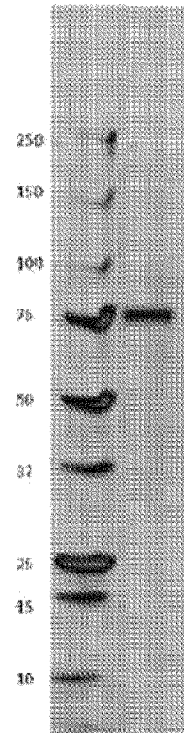
Фиг. 2В:
EGF-HSA-C1-C2 EDIL3
(FP050)



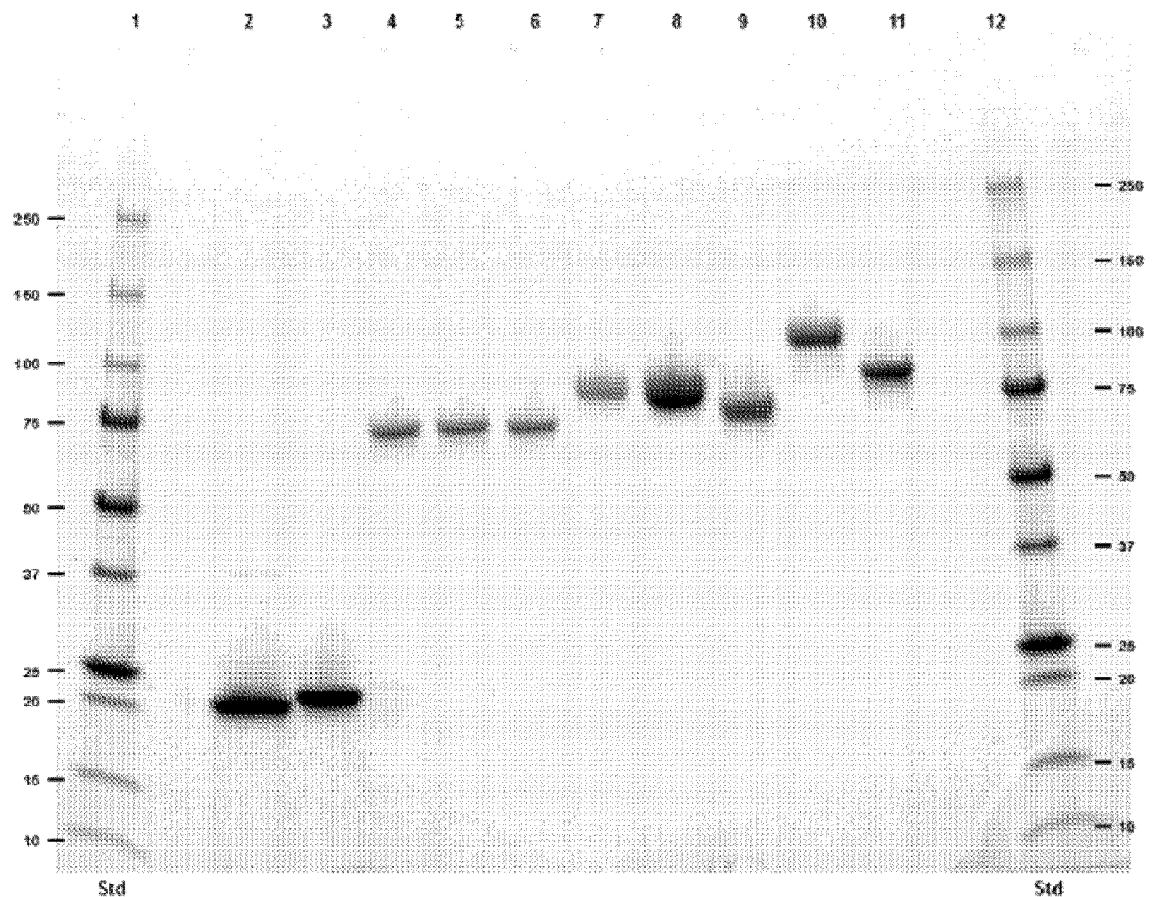
Фиг. 2С:
EGF-Fc(KH)-C1-C2
Невосстановленный и восстановленный
(FP071 + Fc-IgG1 ("впадина"))



Фиг. 2D:
EGF-HSA-C1
(FP260)



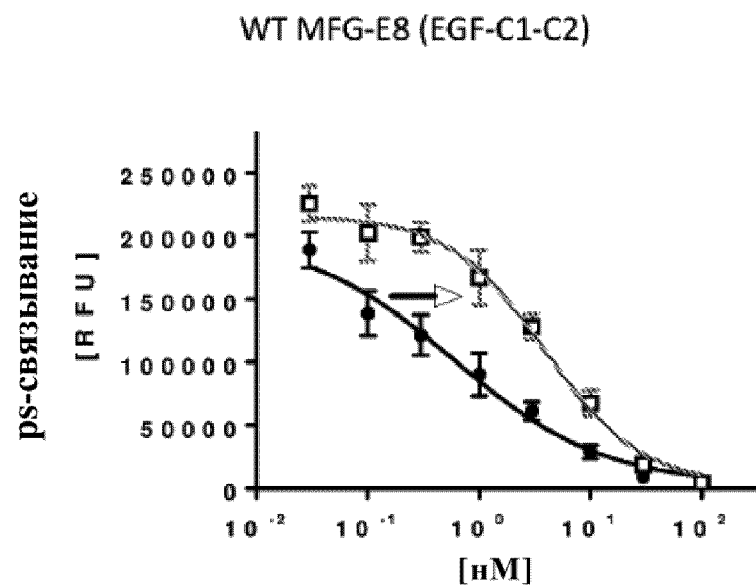
Фиг. 2Е: анализ SDS-PAGE усеченного MFG-E8, слитых вариантов HSA и химерных белков MFG-E8/EDIL-3



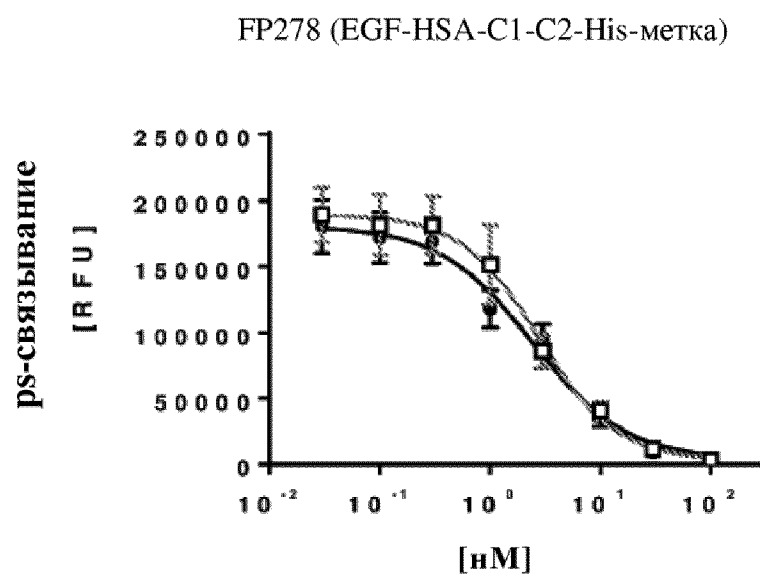
Маркер молекулярной массы (Biorad, Precision plus protein)			
Полоса 1, 12:			
Полоса 2:	His6_EGF[MFG-E8]_C1[MFG-E8]		23,87 кДа
Полоса 3:	EGF[MFG-E8]_C1[MFG-E8]_His6	SEQ ID 115	23,87 кДа
Полоса 4:	EGF[MFG-E8]_HSA_C1[MFG-E8]	SEQ ID 117	90,38 кДа
Полоса 5:	EGF[MFG-E8]_HSA_C1[MFG-E8]	SEQ ID 74	89,27 кДа
Полоса 6:	EGF[MFG-E8]_HSA_C1[MFG-E8]	SEQ ID 73	88,72 кДа
Полоса 7:	EGF[EDIL3]_HSA_C1[EDIL3]	SEQ ID 71	98,22 кДа
Полоса 8:	EGF[EDIL3]_HSA_C2[EDIL3]	SEQ ID 135	98,20 кДа
Полоса 9:	EGF[MFG-E8]_HSA_C2[MFG-E8]	SEQ ID 137	88,45 кДа
Полоса 10:	EGF[EDIL3]_HSA_C1_C2[MFG-E8]	SEQ ID 80	115,67 кДа
Полоса 11:	EGF[MFG-E8]_HSA_C1_C2[EDIL3]	SEQ ID 82	107,32 кДа

Фигура 3

Фиг. 3А



Фиг. 3В



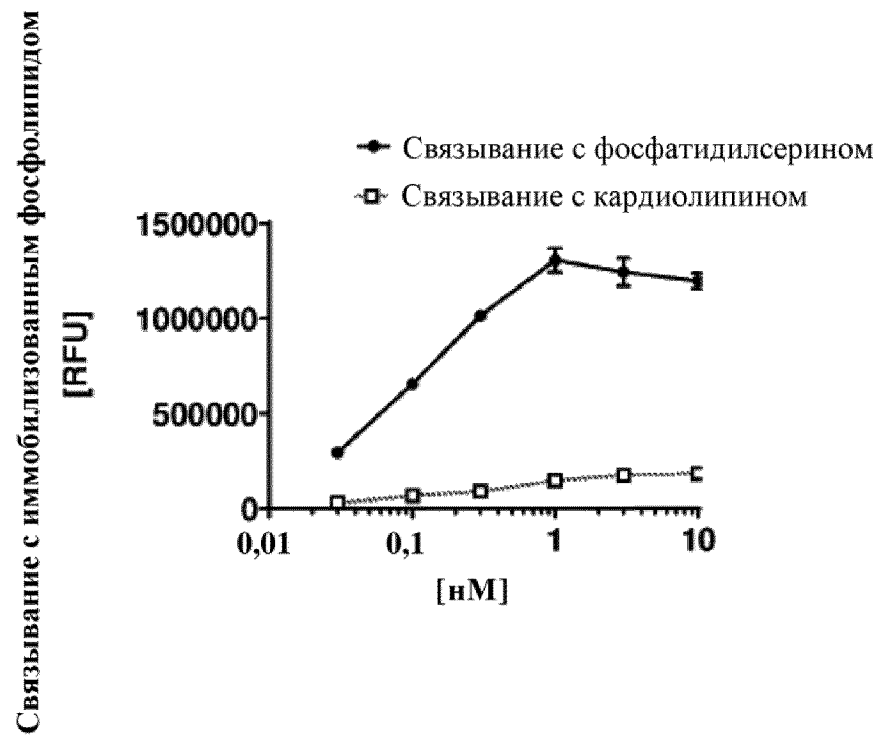
разведение выполнено в

● Несвязывающих
планшетах

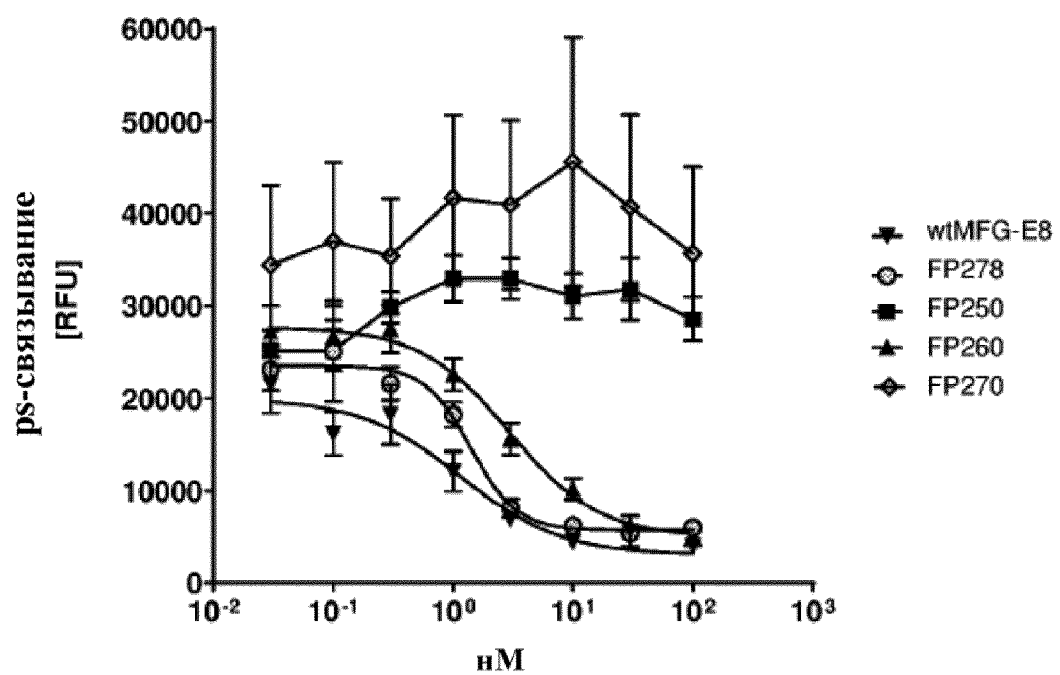
□ Полипропиленовых
планшетах

Фигура 4

Фиг. 4А

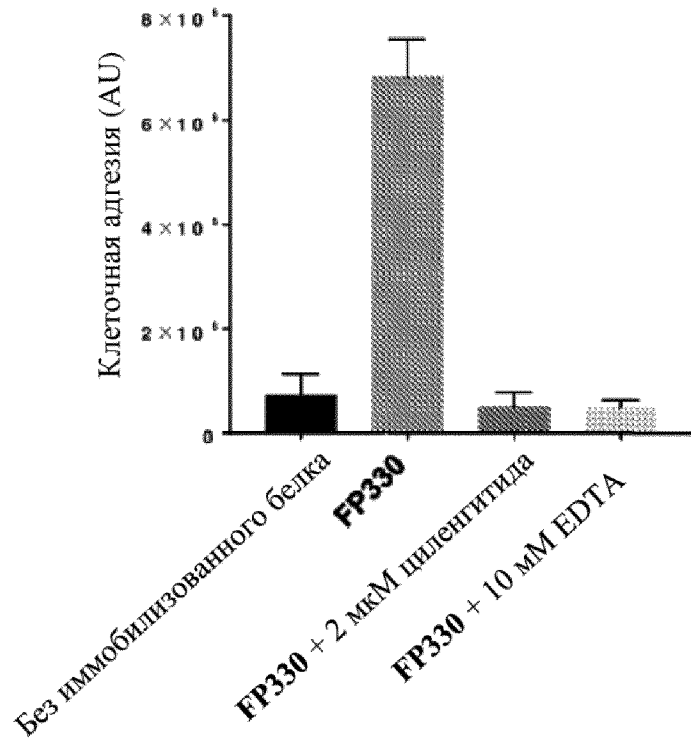


Фиг. 4В

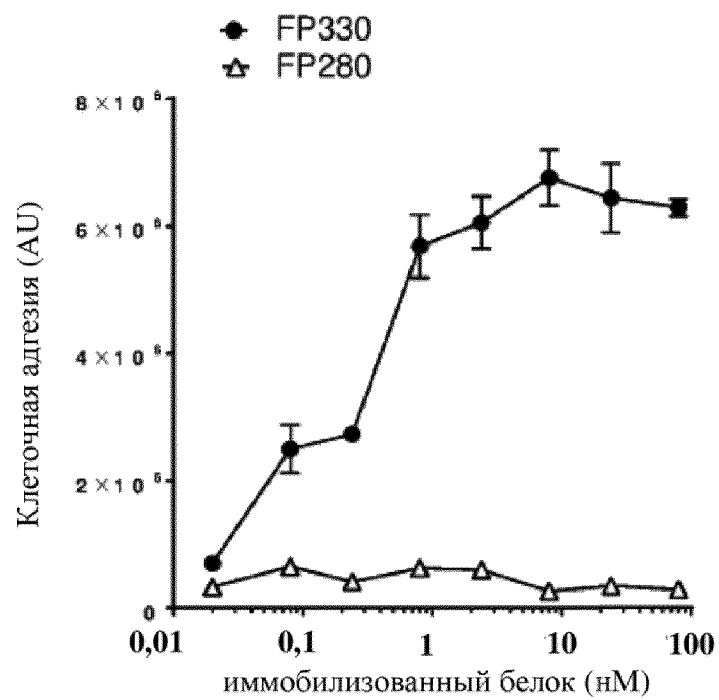


Фигура 5

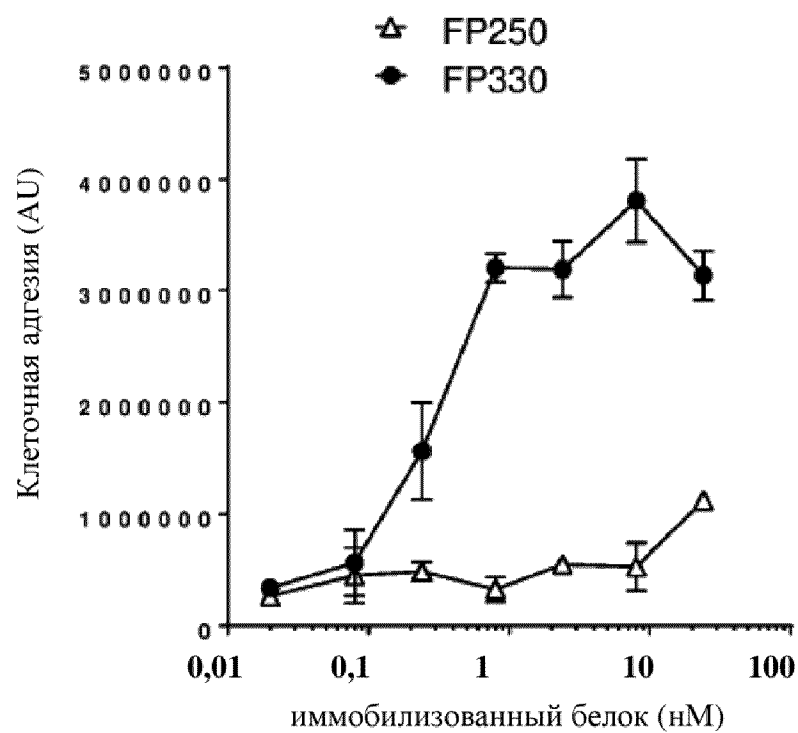
Фиг. 5А



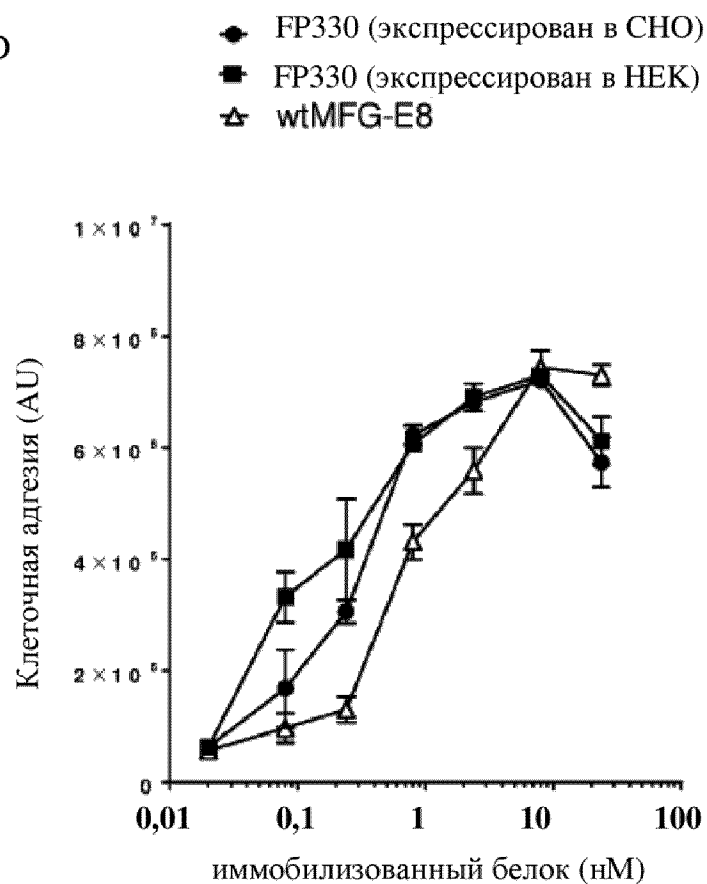
Фиг. 5В



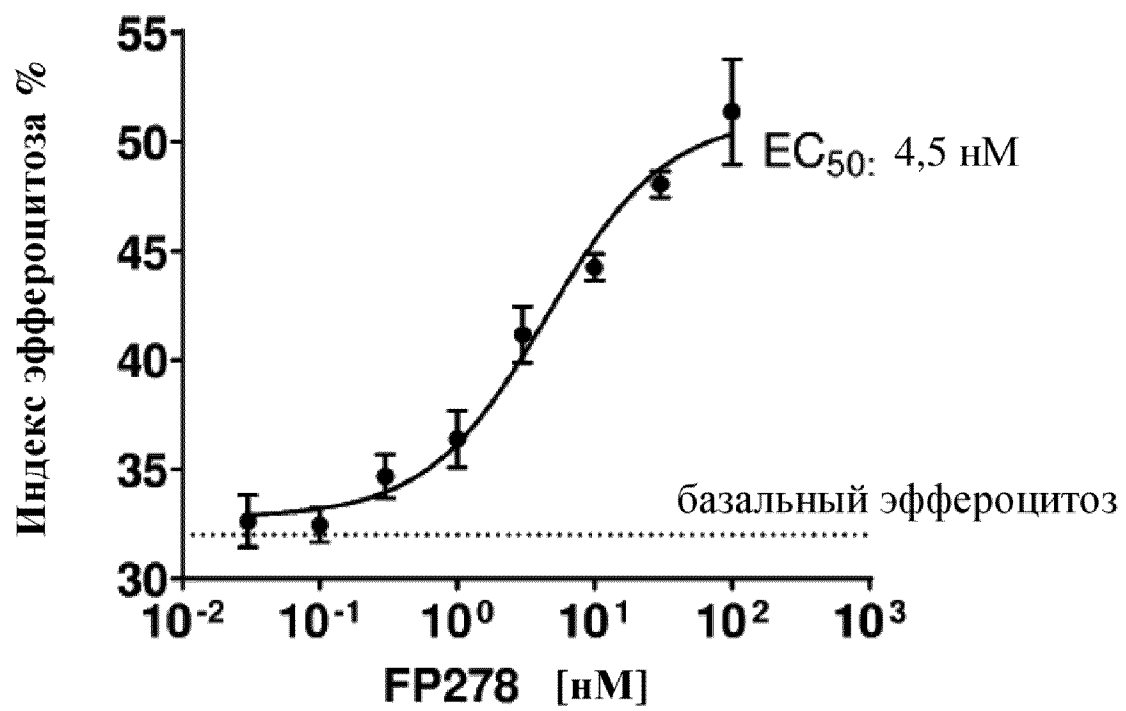
Фиг. 5С



Фиг. 5D

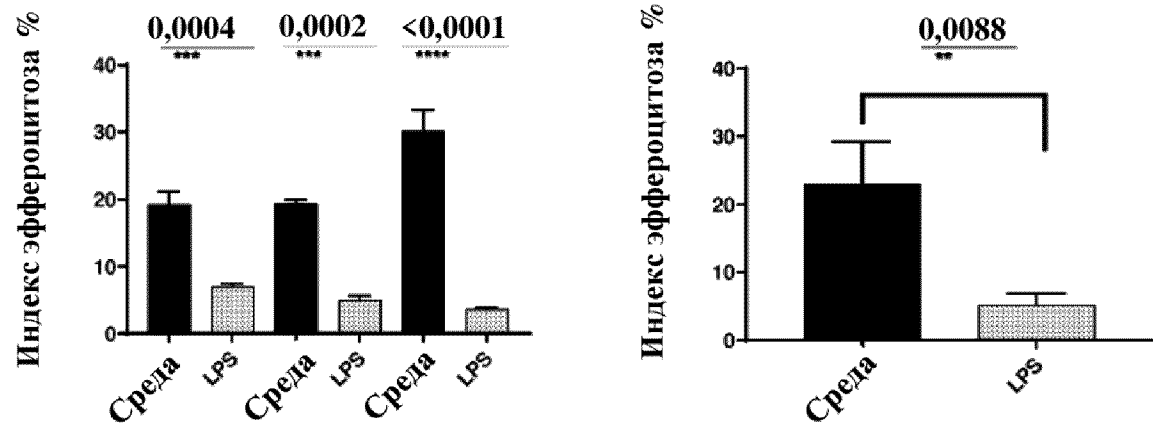


Фигура 6

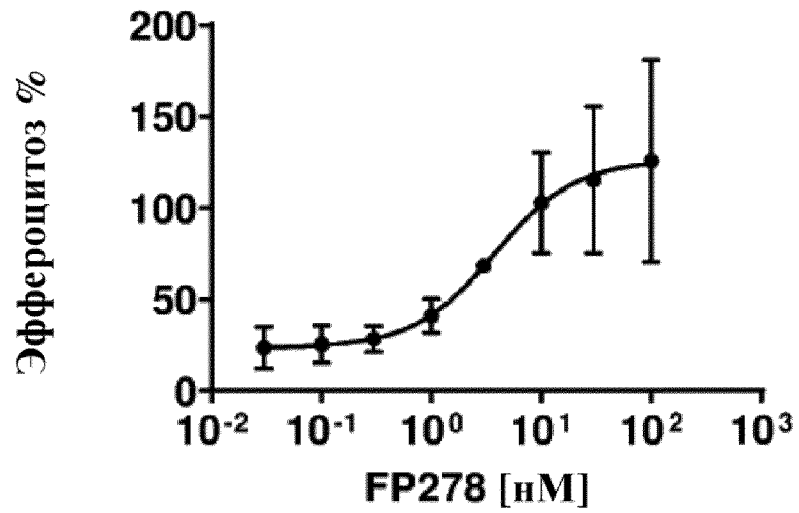


Фигура 7

Фиг. 7А

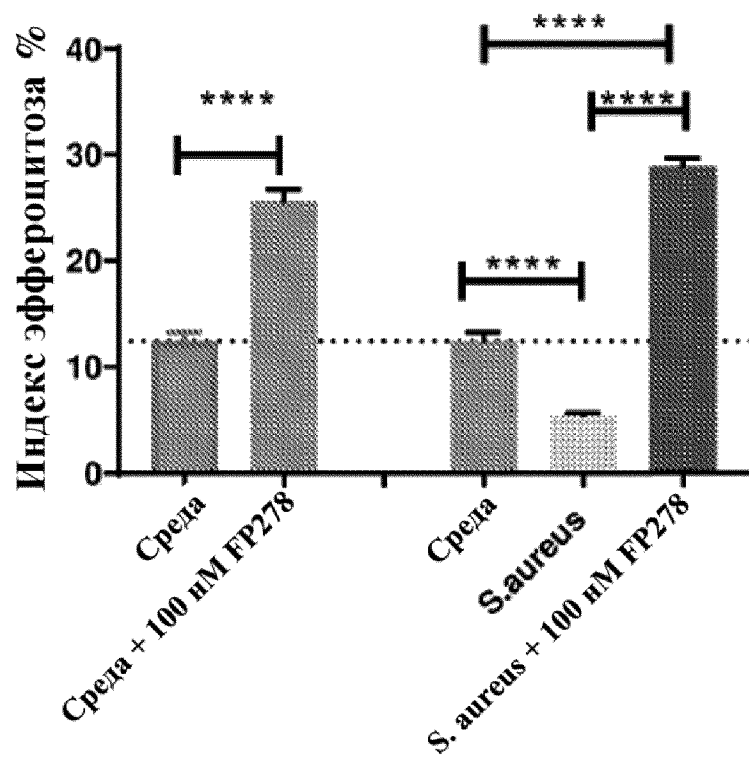


Фиг. 7В

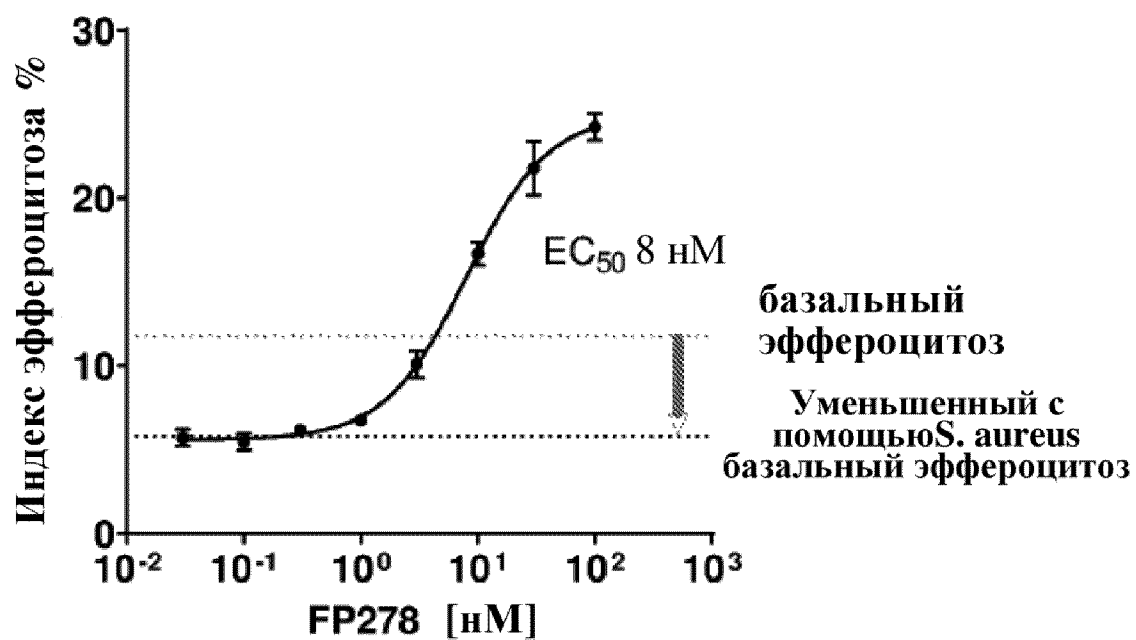


Фигура 8

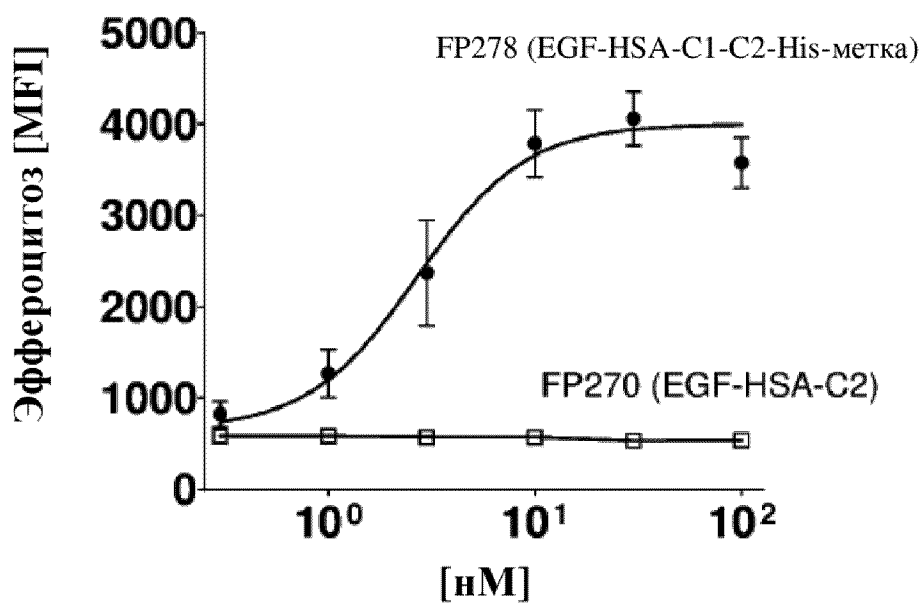
Фиг. 8А



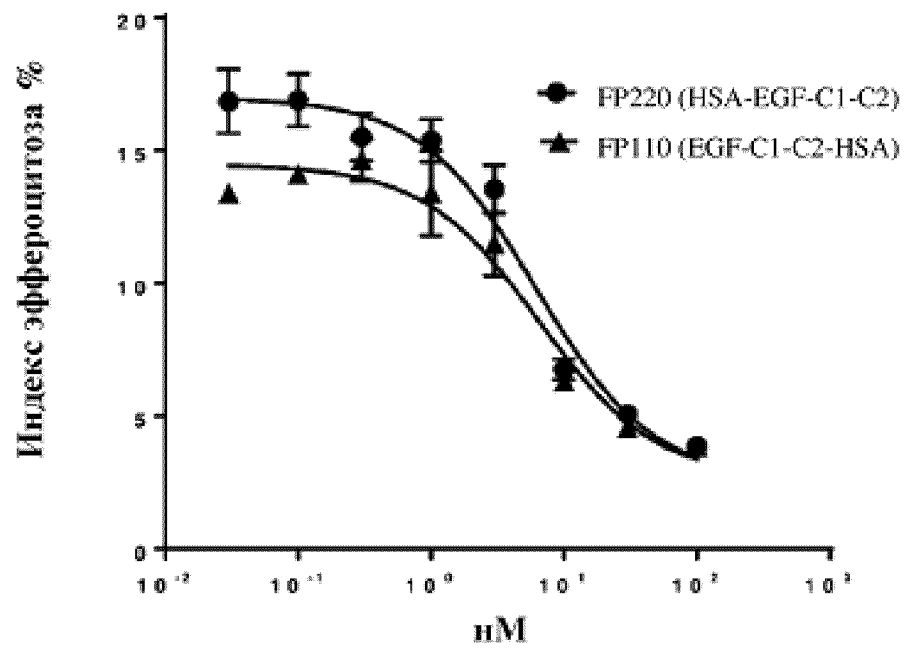
Фиг. 8В



Фигура 9

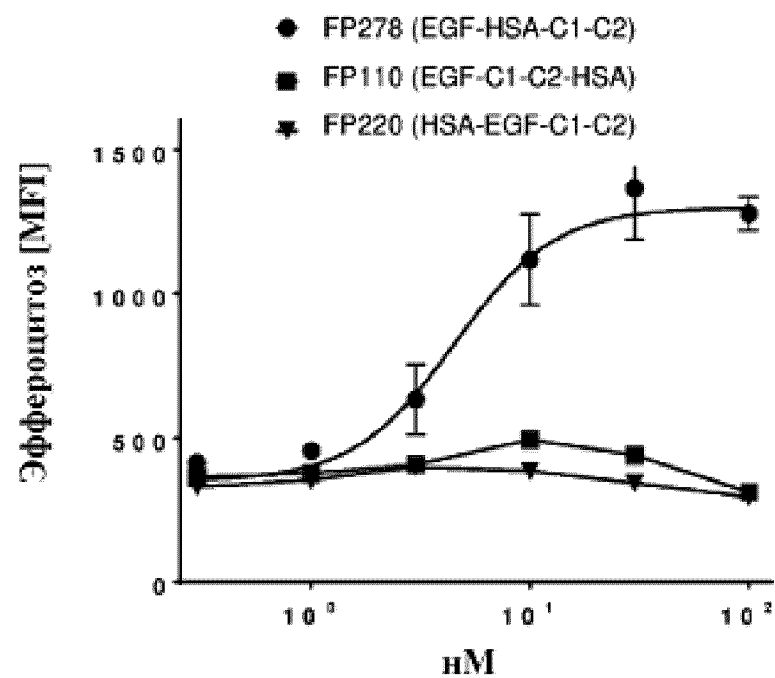


Фигура 10

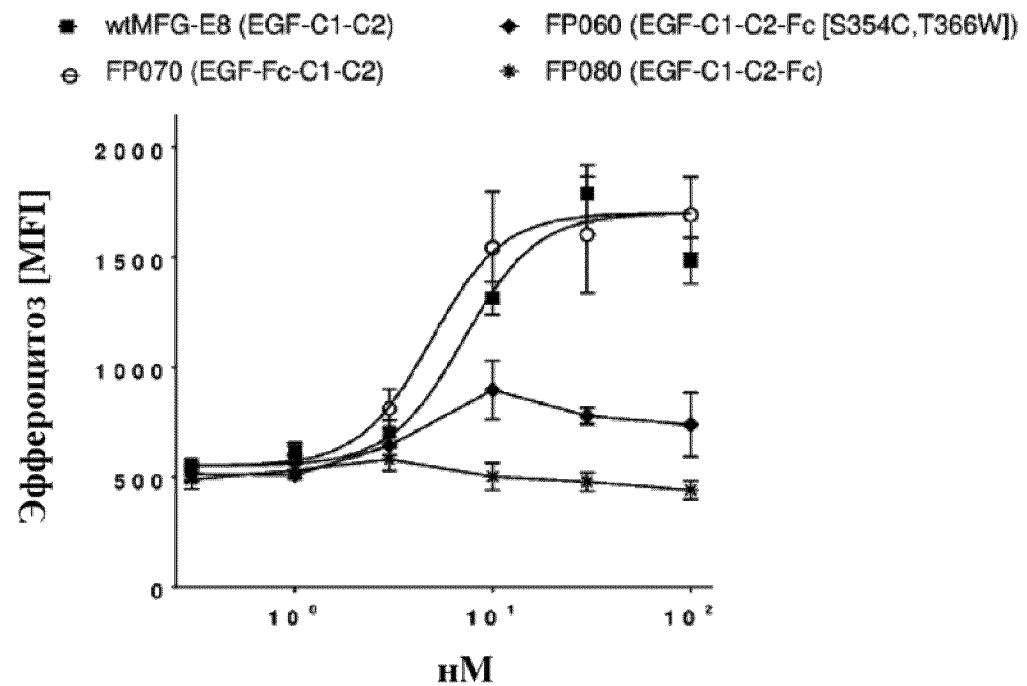


Фигура 11

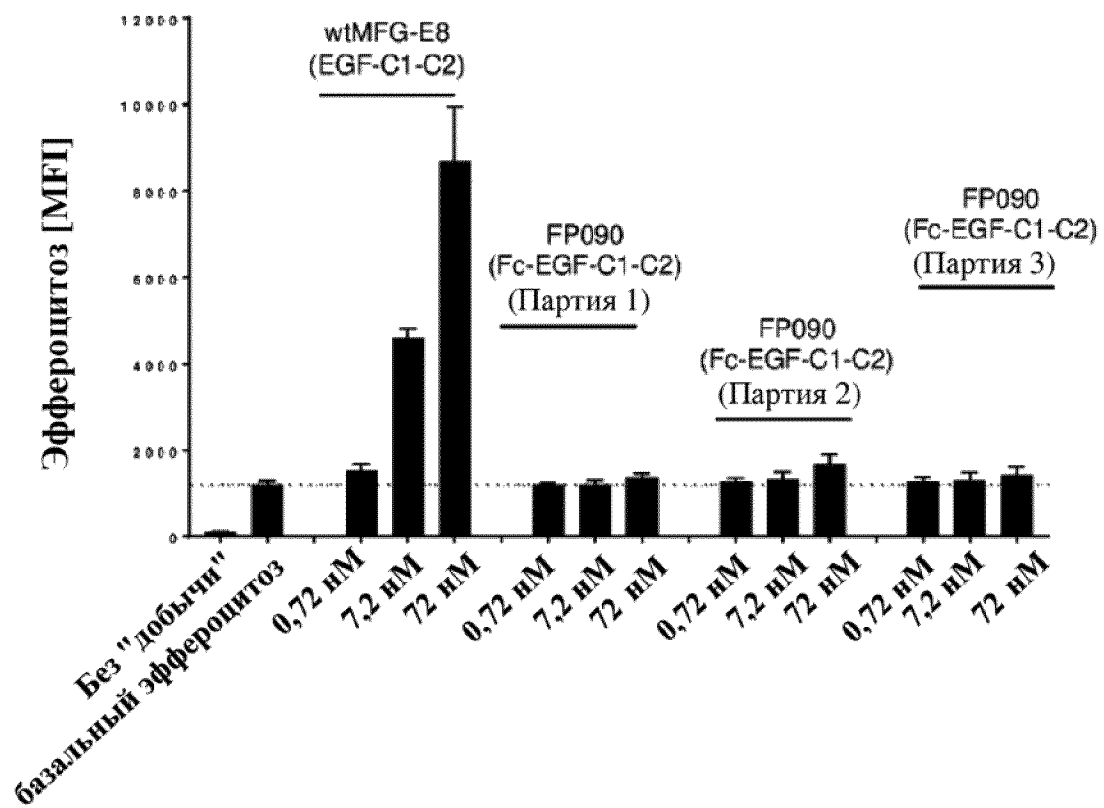
Фиг. 11А



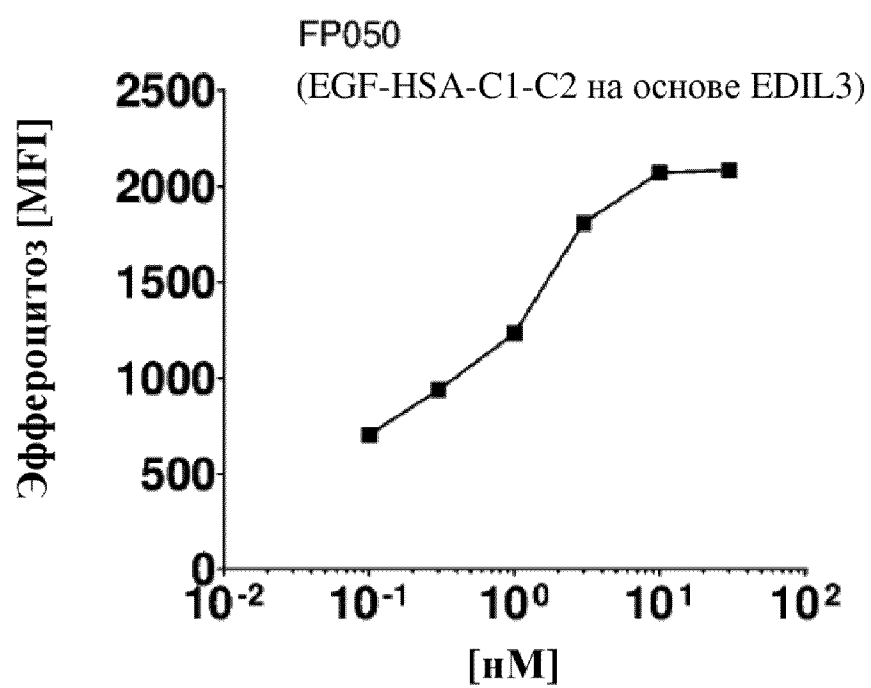
Фиг. 11В



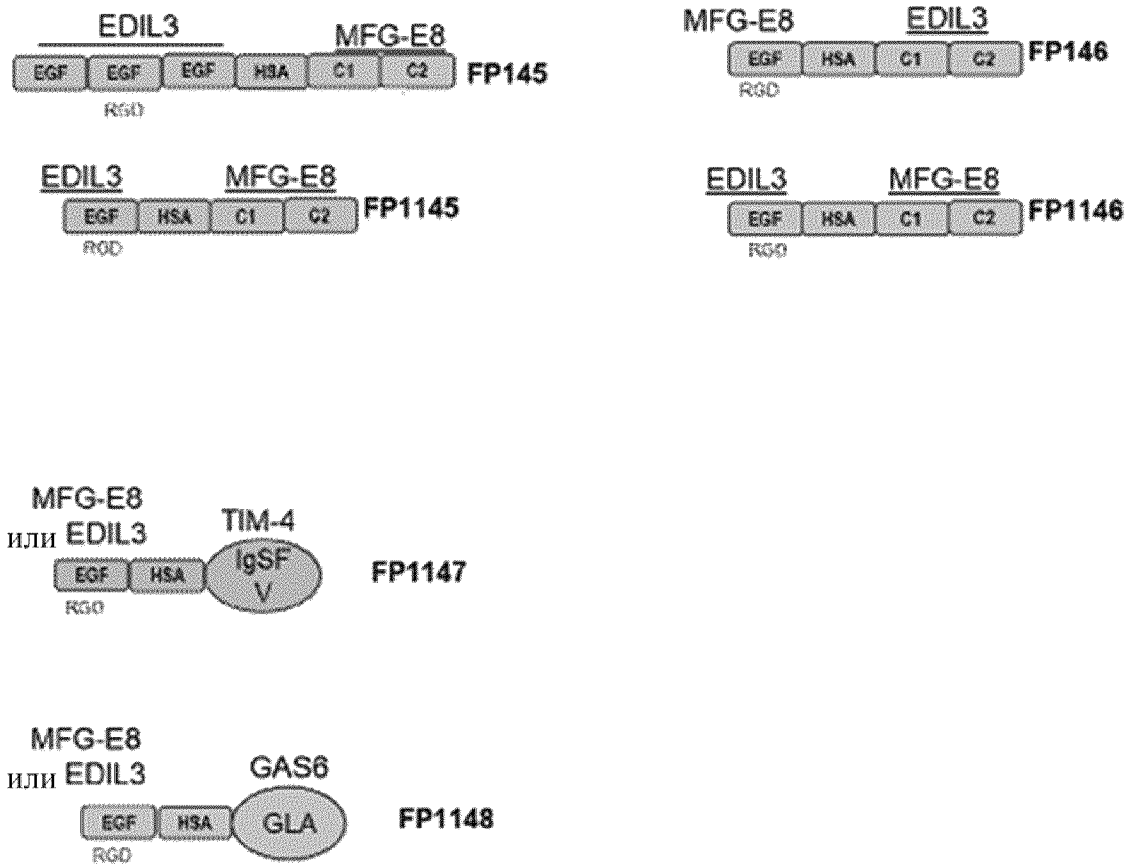
Фиг. 11С



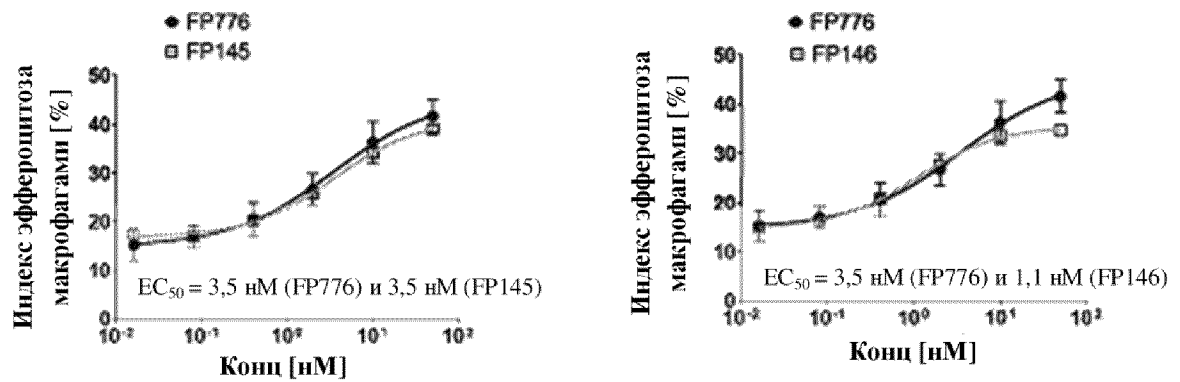
Фиг. 11D



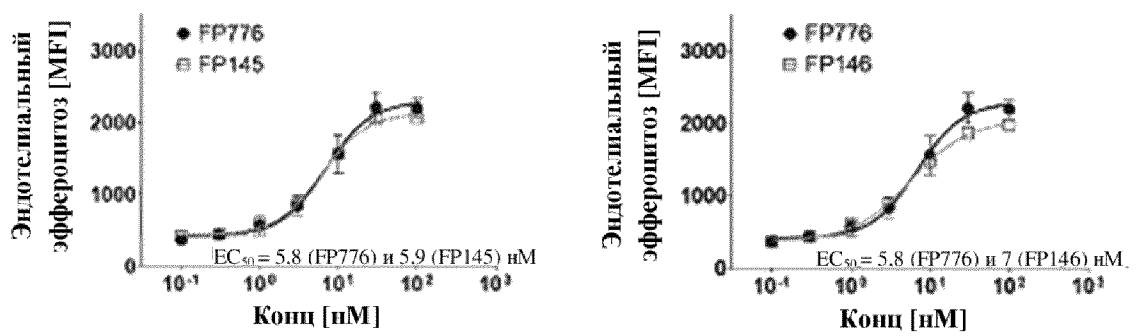
Фиг. 11Е



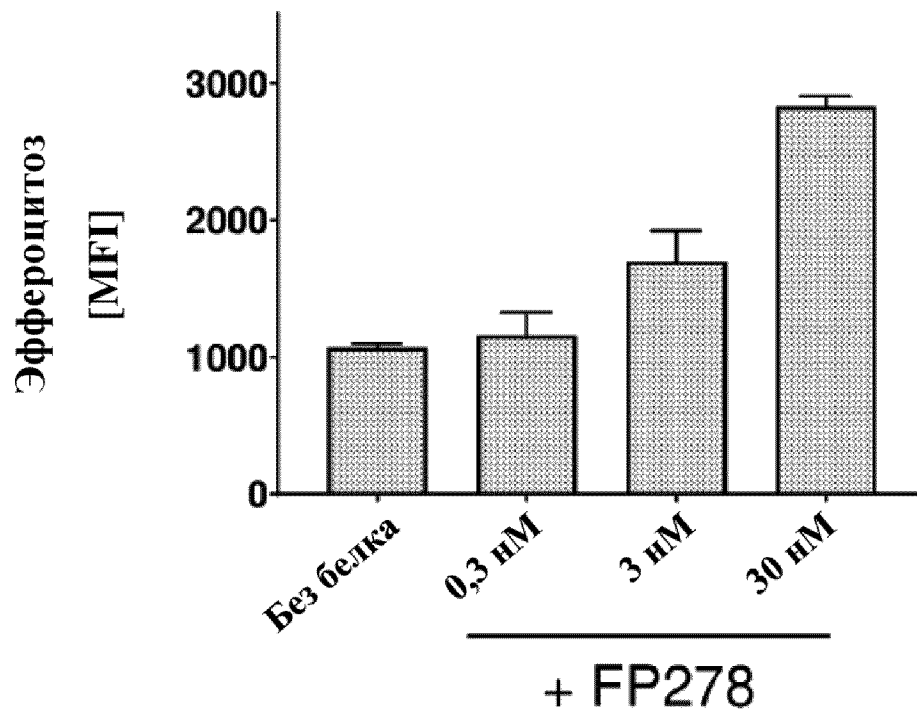
Фиг. 11F



Фиг. 11G

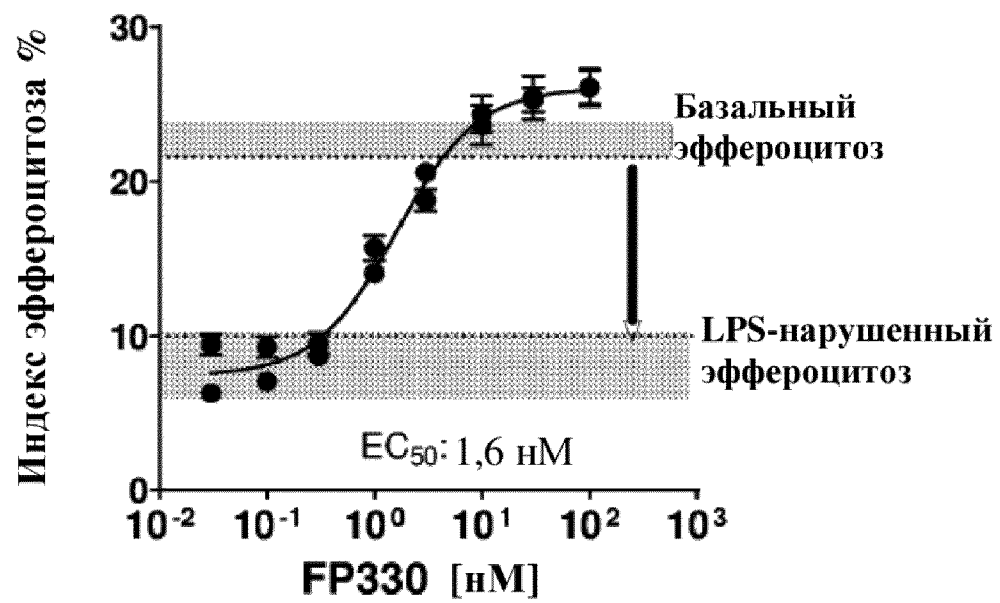


Фигура 12

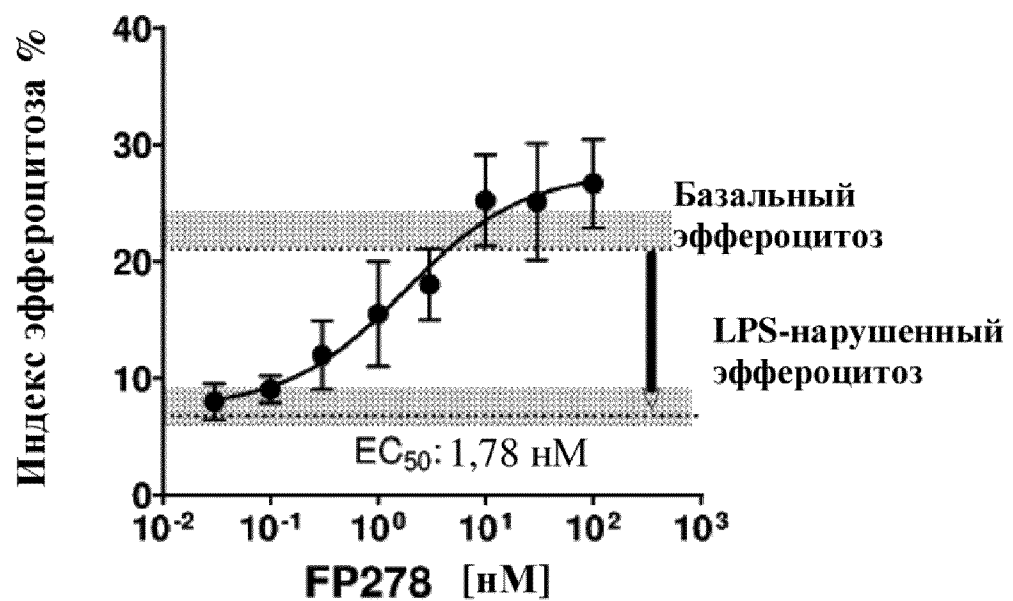


Фигура 13

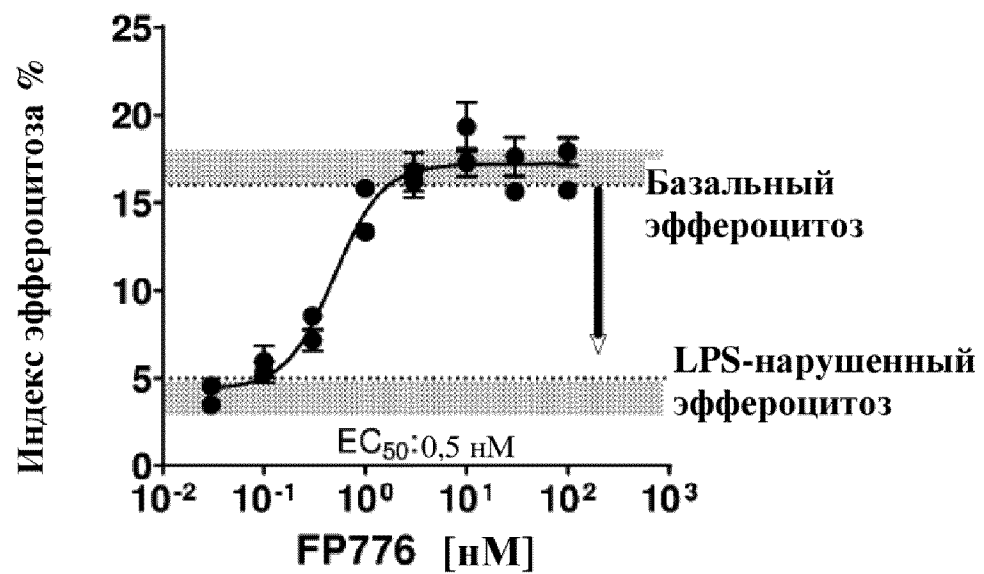
Фиг. 13А



Фиг. 13В

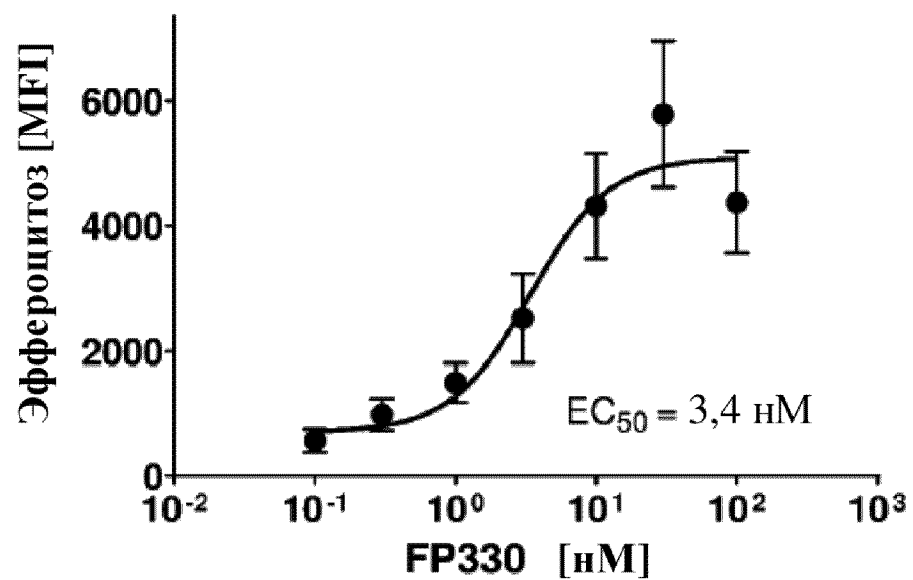


Фиг. 13С

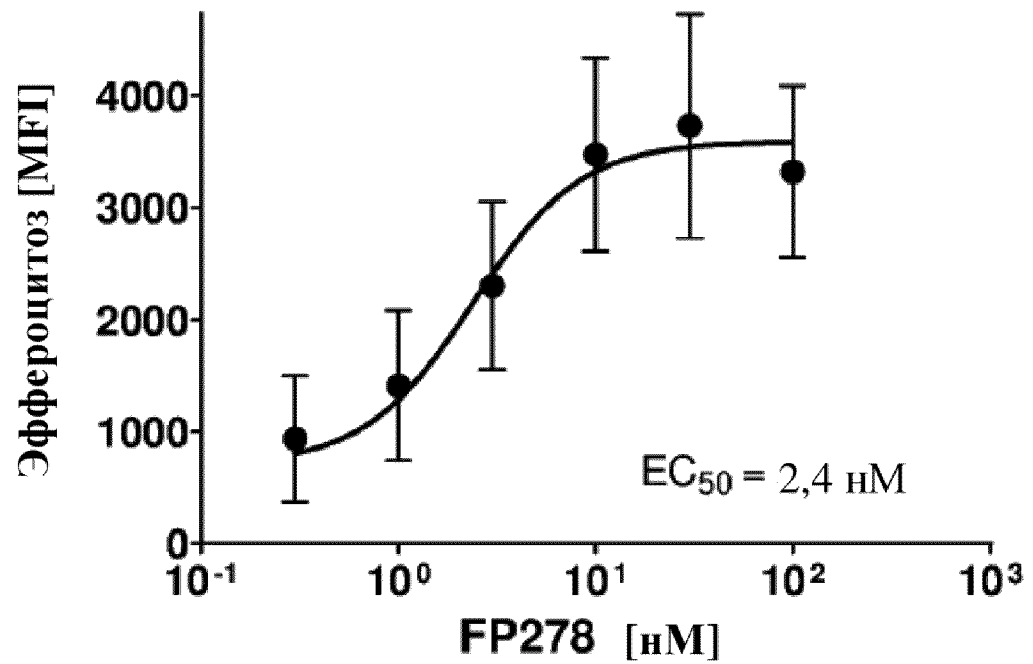


Фигура 14

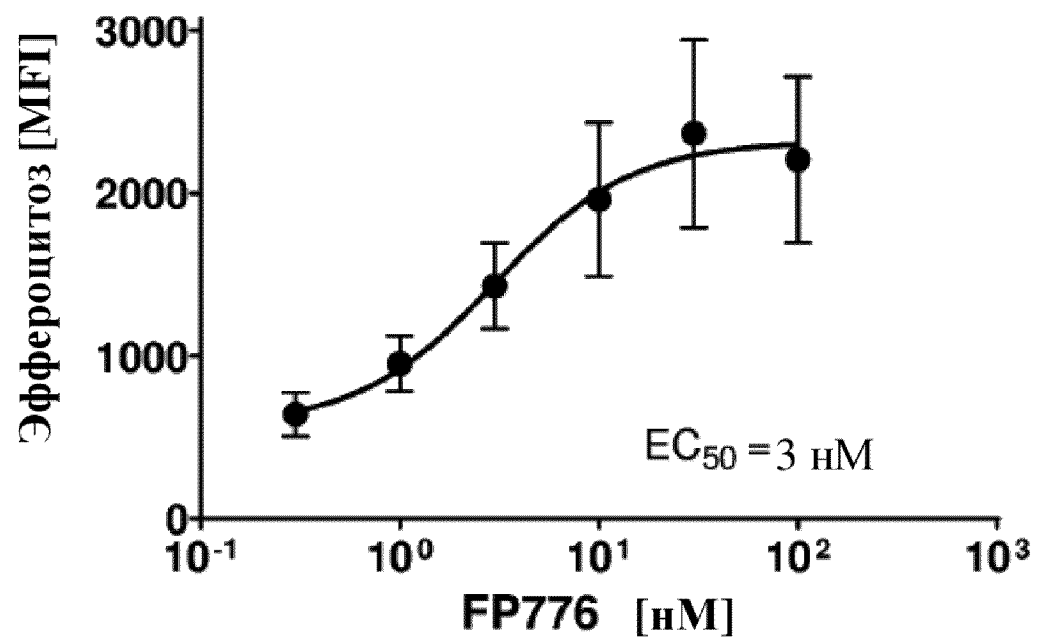
Фиг. 14А



Фиг. 14В

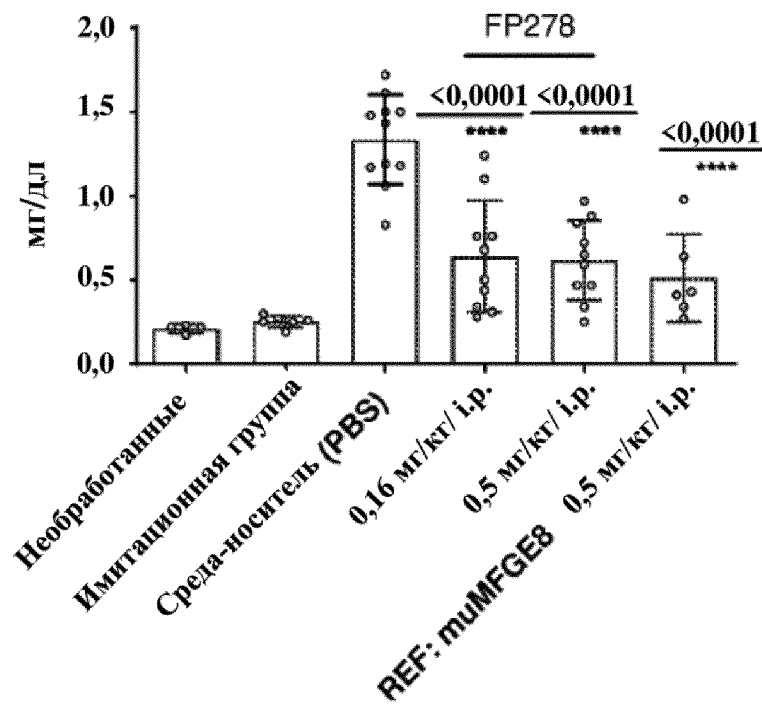


Фиг. 14С

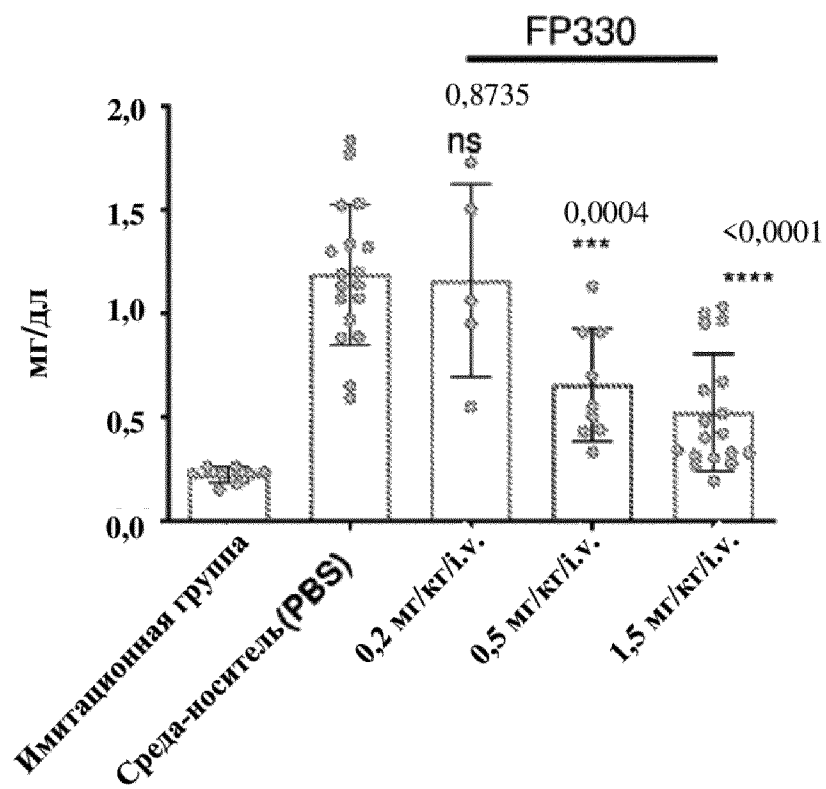


Фигура 15

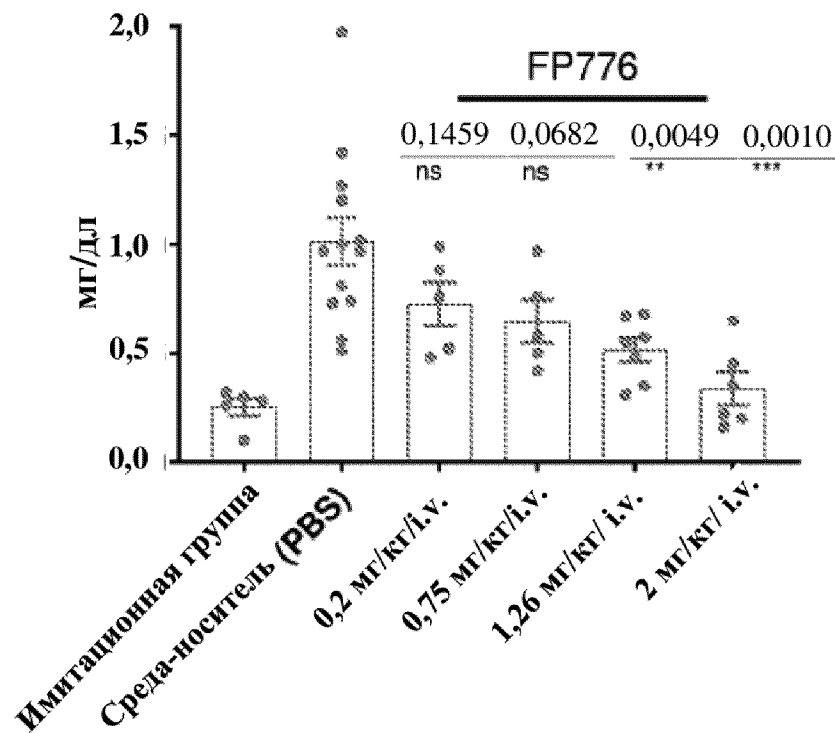
Фиг. 15А



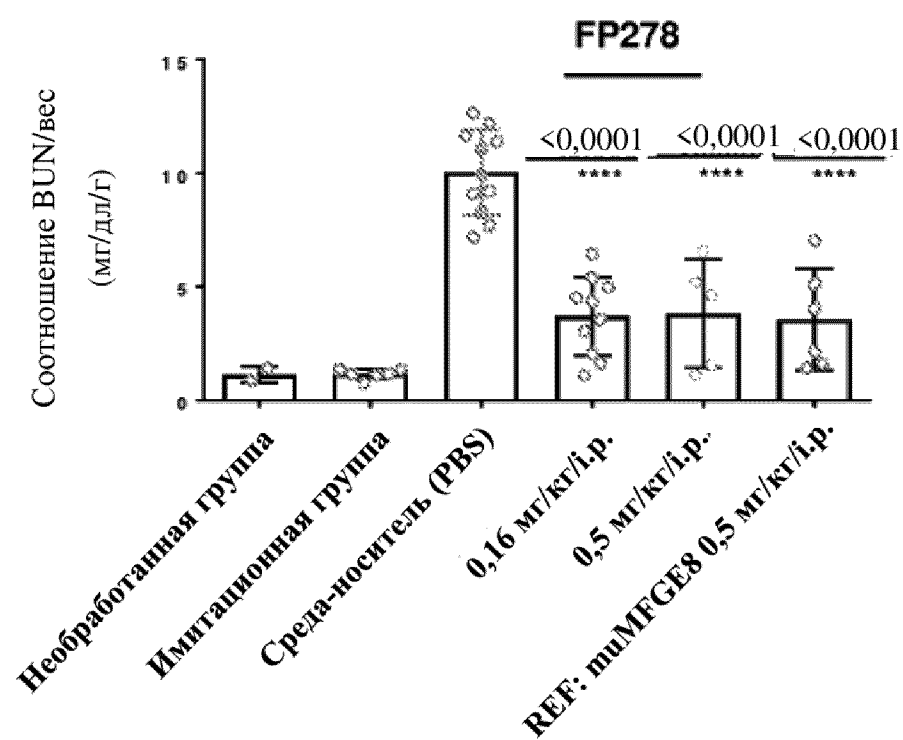
Фиг. 15В



Фиг. 15С



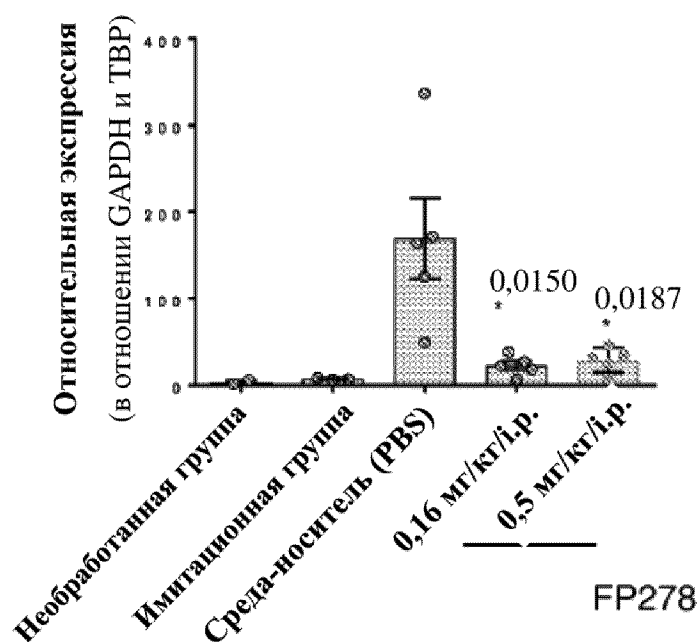
Фигура 16



Фигура 17

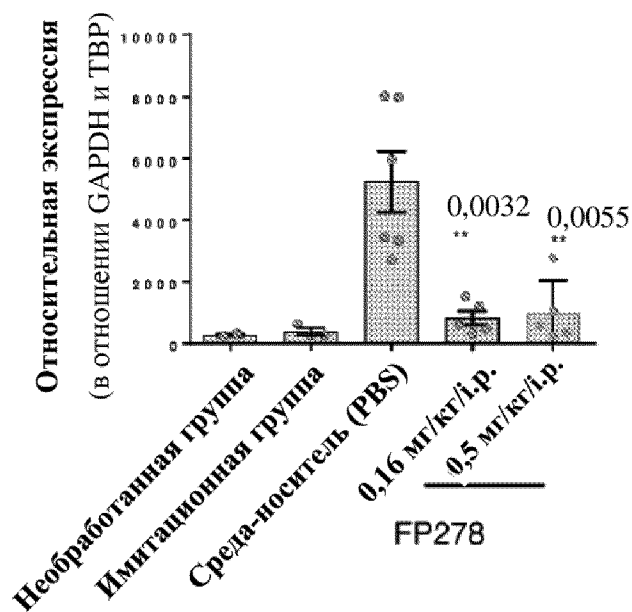
Фиг. 17А

Индукцированный АКІ ответ в сердце, сывороточный
амилоид А (SAA3)



Фиг. 17В

Индукцированный АКІ ответ в легких, сывороточный
амилоид А (SAA3)



Фигура 18

