

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202290770** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.05.30**

(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/IB2020/058251**

(87) **WO 2021/044361 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) Изобретение относится к слитым белкам, пригодным для применения в качестве лекарственного препарата или исследовательского инструмента. Пути 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 инфаркта миокарда, острого респираторного дистресс-синдрома или хронического обструктивного заболевания легких, фиброза и других повреждений органов, возникающих в результате травмы тканей и острого и хронического повреждения.

**A1**

**202290770**

**202290770**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573265EA/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- $\alpha$ ) 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 эффероцитотических 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 MI 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 АОИ. Накопление погибающих клеток, дбриса и провоспалительных и протромботических МР являются отличительными признаками АОИ 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  $\alpha\beta3$  и  $\alpha\beta5$ , 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.; WO 2020084344) 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 CHO 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).

Основные функции MFG-E8, о которых сообщалось к настоящему времени, заключаются в усилении эффероцитоза (Hanayama 2004 *Science*), в модуляции поглощения/процессинга липидов (*Nat Med.* 2014). rMFG-E8 регулирует накопление липидов в энтероцитах, способствуя обеспечению активности триглицеридгидролазы (TG) энтероцитов (*JCI* 2016). Было показано, что внутриклеточный MFG-E8 представляет собой супрессор накопления липидов и воспаления в печени, действующий посредством ингибирования сигнального каскада ASK1-JNK/p38. (Zhang et al 2020). В дополнение, для MFG-E8 описаны противовоспалительные свойства, способствование ангиогенезу, атеросклерозу, ремоделированию тканей и регуляция гемостаза. Кроме того, сообщалось, что MFG-E8 обеспечивал удаление избытка коллагена в тканях легких путем связывания коллагена посредством своего домена C1. Интересно, что макрофаги MFG-E8/-

демонстрировали нарушенное поглощение коллагена, которое можно было восстановить с помощью рекомбинантного MFG-E8, содержащего по меньшей мере один домен дискоидина (Atabai et al 2009).

В доклинических исследованиях рекомбинантный MFG-E8 показал убедительную защиту в различных моделях, в основном на грызунах, острых воспалительных заболеваний и заболеваний органов, а также в моделях заболеваний с нарушенным заживлением. Было показано, что рекомбинантный MFG-E8 обеспечивает ускорение заживления диабетических и I/R-индуцированных ран/язв (Uchiyama et al 2015/2017); ускоренную репарацию кишечного эпителия после колита (Bu et al 2007) и ускорение репарации сухожилий после повреждения (Shi et al 2019); рекомбинантный MFG-E8 обеспечивал снижение уровня повреждения почек и выраженности фиброза в модели обструкции мочеточника (UUO) (Brisette et al 2016). Кроме того, эффективность была подтверждена в типичных моделях фиброза, где рекомбинантный MFG-E8 обеспечивал ускоренное разрешение TAA и CCl<sub>4</sub>-индуцированного фиброза печени (An SY, Gastroenterology 2016) и защиту в модели индуцированного блеомицином фиброза легкого (Atabai et al 2009). Недавно было опубликовано, что усеченная версия, лишенная C2, проявляла сходную или даже более высокую эффективность в нескольких доклинических моделях фиброза, в том числе модели вызванного TAA фиброза печени (WO 2020084344).

EDIL3 (белок 3, содержащий EGF-подобный повтор и дискоидин I-подобный домен) был недавно описан Hajishengallis и Chavakis в 2019 г. Было показано, что EDIL3 (известный также как DEL-1) опосредует эффероцитоз, регулирует рекрутинг нейтрофилов и воспаление, будучи частью ниши гемопозитических стволовых клеток, может запускать экстренный миелопоэз (зависимый от интегрина  $\alpha v \beta 3$ ), сдерживает остеокластогенез и ингибирует потери костной массы вследствие воспаления у грызунов и приматов, отличных от человека. Было обнаружено, что EDIL3 представляет собой неотъемлемый компонент иммунной привилегии центральной нервной системы. Потенциал EDIL3 в качестве терапевтического белка тестировали в виде слитого белка с Fc-фрагментом IgG человека (DEL-1-Fc). Введение DEL-1-Fc обеспечивало ингибирование инфильтрации нейтрофилов, блокированию вызванной IL-17 потери костной массы вследствие воспаления в мышинной модели периодонтита (Eskan et al. 2012 doi:10.1038/nr.2260). В дополнение, DEL-1-Fc обеспечивал улучшение в отношении воспаления пародонта, деструкции тканей и потери костной массы в модели пародонтита на приматах, отличных от человека (Shin et al 2015 DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5380). Помимо этого, DEL-1-Fc обеспечивал облегчение в отношении рецидивирующе-ремиттирующего экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (EAE), модели трансляционного рассеянного склероза (Choi et al. 2014 doi:10.1038/mp.2014.146); кроме того, DEL-1-Fc обеспечивал снижение частоты и тяжести послеоперационных перитонеальных спаек в мышинной модели в Fu et al 2018.

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 прогрессирующее повреждение 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 АОІ.

### **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 (например, EGF-подобный домен), солубилизирующий домен и фосфатидилсерин-связывающий домен (например, домен C1 из MFG-E-8 или его паралога EDIL3). Белки по настоящему изобретению подходят для предупреждения или лечения острых или хронических воспалительных нарушений работы органов, вызванных иммунной системой или фиброзом. Белки по настоящему изобретению также могут найти свое применение в обеспечении, ускорении и способствовании репарации и регенерации.

Слитые белки сохраняют основные биологические функции белка дикого типа, т. е. MFG-E8 или EDIL3, 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), или с рекомбинантным MFG-E8 и усеченным по C2 MFG-E8 (EGF\_C1). 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. Терапевтические слитые белки по настоящему изобретению характеризуются повышенной избирательной активностью в отношении макрофагов (усиление эффероцитоза). Кроме того, терапевтические слитые белки по настоящему изобретению характеризуются повышенной безопасностью по сравнению с полноразмерными MFG-E8 дикого типа или другими полноразмерными функциональными вариантами.

В данном документе предусмотрены терапевтические слитые белки для усиления

эффероцитоза, содержащие интегрин-связывающий домен, фосфатидилсерин (PS)-связывающий домен и солюбилизирующий домен, при этом PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант по меньшей мере одного PS-связывающего домена, указанного в таблице 2.

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-S-C, где EGF представляет собой интегрин-связывающий домен, например EGF-подобный домен MFG-E8, EDIL3 или любого другого белка, содержащего интегрин-связывающий домен, как указано в таблице 1; S представляет собой солюбилизирующий домен; и C представляет собой усеченный PS-связывающий домен, например усеченный вариант PS-связывающего домена, обнаруживаемого в MFG-E8, EDIL3 или любом другом белке, содержащем любой из C1 и/или C2 PS-связывающего домена, 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 PS-связывающий домен содержит один из двух субдоменов C1-C2 дискоидина или его функционального варианта. Например, PS-связывающий домен MFG-E8 человека содержит 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 усеченный PS-связывающий домен предусматривает усеченный 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 усеченный PS-связывающий домен EDIL3 человека или его функциональный вариант, содержащий одну, две, три, четыре, пять и до 10 аминокислотных модификаций.

В определенных аспектах в данном документе предусмотрен слитый белок, содержащий эпидермальный фактор роста (EGF)-подобный домен, солюбилизирующий домен, домен C1, но не содержащий функциональный домен C2. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит эпидермальный фактор роста (EGF)-подобный домен, солюбилизирующий домен, домен C1, но не содержит полипептид медин или его фрагмент.

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 С-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)  $\alpha\nu\beta3$  и/или  $\alpha\nu\beta5$  или  $\alpha8\beta1$ .

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 опосредованно соединен с интегрин-связывающим доменом и/или PS-связывающим доменом 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 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 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 функциональный вариант фосфатидилсерин-связывающих доменов 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 MFG-E8 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 EGF-подобным доменом и доменом 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 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 НЕК. 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). Для каждой из фиг. 2А, 2С и 2D в первом столбце изображены стандартные маркеры Precision Plus Protein Unstained, а во втором столбце изображен соответствующий слитый белок. На фиг. 2В в первом столбце изображен слитый белок, а во втором столбце изображены стандартные маркеры Precision Plus Protein Unstained. На **фигуре 2Е** 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. 3А** изображена потеря эффективности wtMFG-E8 в конкурентном анализе связывания L- $\alpha$ -фосфатидилсерина, если разведение белков готовили в полипропиленовых планшетах (символ:  $\square$ ) по сравнению с разведениями, приготовленными в несвязывающих планшетах (символ:  $\bullet$ ). В отличие от этого, на **фиг. 3В** 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:  $\square$ ) по сравнению с несвязывающими планшетами (символ:  $\bullet$ ).

На **фигуре 4** изображено связывание слитых белков с L- $\alpha$ -фосфатидилсеринном. На

фиг. 4А изображено связывание FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His-метка; SEQ ID NO: 44) с иммобилизованным L- $\alpha$ -фосфатидилсерином и в меньшей степени с фосфолипидом кардиолипином зависимым от концентрации образом. На фиг. 4В 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- $\alpha$ -фосфатидилсерином зависимым от концентрации образом в формате конкурентного анализа (конкуренция за связывание биотинилированного мышинового wtMFG-E8 с L- $\alpha$ -фосфатидилсерином).

На **фигуре 5** изображена зависимость от интегрина  $\alpha_v$  адгезия клеток к слитым белкам. На фиг. 5А изображено, что адгезия клеток к FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 42) полностью блокируется ингибитором интегрина  $\alpha_v$  цикленгитидом или 10 мМ 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. 5В. На фиг. 5С 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  $\alpha_v$  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. 7А изображено нарушение эффероцитоза погибающих нейтрофилов человека макрофагами в присутствии 100 пг/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 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. 8А 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 (FP114 или FP260; SEQ ID NO: 34, FP147 или FP1777; SEQ

ID NO: 71, FP1149, FP1150, 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 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 (липополисахаридом) 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 AKI, индуцированном ишемией-реперфузией, на основе экспрессии генов маркеров повреждения. На фиг. 17A представлен пример такого индуцированного AKI ответа сывороточного амилоидного

белка (SAA) в сердце мыши, а на фиг. 17B представлен пример такого индуцированного АКІ ответа (SAA) в легком мыши, оба из которых были в значительной степени заблокированы после однократного i.p. введения инъекции слитого белка FP278, происходящего из MFG-E8 (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<sup>®</sup>) печенью в динамике. Endorem<sup>®</sup> 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.

**Фигура 19.** Терапевтические слитые белки FP114, также называемые в данном документе FP260 (EGF-HSA-C1 SEQ ID No: 34), тестировали в модели АКІ, как описано в разделе "Примеры", в дозе 1,5 мг/кг/i. v. В этом исследовании FP114 вводили за 30 мин. до начала повреждения по типу ишемия-реперфузия. Сывороточные маркеры и вес почек оценивали через 24 ч. после индукции заболевания. Снижение содержания креатинина в сыворотке крови и BUN, а также нормальный вес почек предполагают защиту от АКІ в этой модели.

**Фигура 20.** Терапевтический слитый белок FP135, также называемый в данном документе FP261 (EGF-HSA-C1 SEQ ID No: 73), тестировали в модели фиброза, вызванного CCL4, в дозе 0,8 мг/кг/i.p. Обработку начинали либо через 4 недели после индукции фиброза (посредством CCL4) (всего 11 доз), либо через 5 недель после индукции фиброза посредством CCL4 (всего 8 доз) с введением 3 доз один раз в неделю. Третьей группе животных введение доз осуществляли через 6 недель после прекращения индукции заболевания посредством CCL4 (всего 4 дозы). Во всех группах дозу FP135 вводили один раз в день в течение последних 3 дней. Жесткость печени оценивали в исходный день (в начале эксперимента), при прекращении введения CCL4 и через 3 дня после прекращения введения CCL4. Данные свидетельствуют о том, что у животных, которых обрабатывали с помощью FP135 (начало через 4 и 5 недель после введения CCL4), было достигнуто значительное ускорение разрешения жесткости печени, индуцированной CCL4.

**Фигура 21. Фиг. 21А.** Терапевтический слитый белок FP135 (EGF-HSA-C1; SEQ ID NO: 73) тестировали в модели фиброза, вызванного CCL4, в дозе 0,8 мг/кг/i. p. Обработку начинали либо через 4 недели после индукции фиброза (посредством CCL4) (всего 11 доз), либо через 5 недель после индукции фиброза посредством CCL4 (всего 8 доз) с введением 3 доз один раз в неделю, либо через 6 недель после прекращения

индукции заболевания посредством CCL4 (всего 4 дозы). Во всех группах дозу FP135 вводили один раз в день в течение последних 3 дней. Снижение содержания ALT в сыворотке крови свидетельствует о том, что обработка с помощью FP135 способствовала ускорению разрешения повреждения печени, вызванного CCL4, в группах, в которых обработку начинали в недели 4 и 5 введения CCL4.

**Фиг. 21В.** Терапевтический слитый белок FP135 (EGF-HSA-C1; SEQ ID NO: 73) тестировали в модели фиброза, вызванного CCL4, в дозе 0,8 мг/кг/и. р., как описано для фиг. 21А. Содержание коллагена в образцах печени умерщвленных животных определяли количественно посредством анализа на гидроксипролин. Снижение, наблюдаемое у животных, которым дозу вводили 8 и 11 раз, предполагает, что обработка с помощью FP135 способствовала ускорению разрешения фиброза печени, вызванного CCL4.

**Фиг. 21С.** Терапевтический слитый белок FP135 (EGF-HSA-C1 SEQ ID No: 73) тестировали в модели фиброза, вызванного CCL4, в дозе 0,8 мг/кг/и. р., как описано для фиг. 21А. Экспрессию коллагена в печени умерщвленных животных определяли количественно посредством анализа на количество гидроксипролина. Снижение, наблюдаемое у животных, которым дозу вводили 8 и 11 раз, предполагает, что обработка с помощью FP135 способствовала ускорению разрешения фиброза печени, вызванного CCL4.

На **фигуре 22** изображены данные по опосредованной интегрином адгезии для группы усеченных белков FP137, FP135 и FP147.

На **фигуре 23** изображено динамическое светорассеяние (DLS) MFG-E8, усеченного по C2 (EGF-C1; SEQ ID NO: 115), и продукта слияния с HSA (EGF-HSA-C1; SEQ ID NO: 73).

### **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 (-NH<sub>2</sub>).

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 C-концов между белками. Оно обеспечивает гибкую мостиковую структуру, при этом остается достаточно места между партнерами по слиянию для обеспечения надлежащей укладки. Однако N- или C-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 (Gly<sub>4</sub>Ser)*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 длина полипептидного линкера 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.

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 или домена белка, упоминаемый в данном документе, относится к укороченной версии белка или домена 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 варианты 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: 5873-5877). 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](http://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 фосфотиоаты, 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 кодонам, 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 (СНО). 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 СНО.

### **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:  $\alpha$  (альфа) и  $\beta$  (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 интегрин-связывающий мотив RGD

Сокращение	UniProtKB	Название	Литературный источник
EDIL3	O43854	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 АТР11А и 11С) 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 Va, VIa 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 глобул молока-EGF-фактор 8, лактадгерин	Домены C1-C2 дискоидина	Andersen et al., (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 (EGFrp) во внеклеточной области	<u>Park SY et al.</u> , (2009)
TLT2	Q5T2D2	Белок, подобный триггерному рецептору 2, экспрессируемому на	Домен IgSF	<u>de Freitas et al.</u> , (2012)

		миелоидных клетках		
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		Фосфатидилсериновый 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. 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

Сокращение	UniProt	Название	Предполагаемый PS-связывающий домен	Рецептор на фагоцитах	Литературный источник
EDIL3 (DEL-1)	O43854	EGF-подобные повторы и домены дискоидина 3	Домены C1-C2 дискоидина	Интегрины ( $\alpha v$ - $\beta 2$ )	<u>Dasgupta et al.</u> , (2012)
MFG-E8	Q08431	Белок жировых глобул молока-EGF-фактор 8, лактадгерин	Домены C1-C2 дискоидина	Интегрины ( $\alpha v\beta 3/b5$ $\alpha 8\beta 1$ )	Andersen et al., (2000)
Pros1	P07225	Белок S	Домен $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты (Gla)	"Антикоагулянтный фактор" Туро3 и Мер	Stitt et al., (1995)
Gas6	Q14393	Специфический белок 6 остановки роста	Домен Gla	Туро3, Мер 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 АОИ. В отличие от этого, белок GAS6, например, может не быть особенно эффективным в стимулировании эффероцитоза при АОИ, 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 O-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 мышцы. 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 VRVTFGLGLQH**  
 WVPALARLNR AGMVNAWTPS SNDDNPWIQV NLLRRMWVTG VVTQGASRLA  
 SHEYLKAFKV AYSLNGHEFD **FIHDVNKKHK EFVGNWNKNA VHVNLFETPV**  
 EAQYVRLYPT SHTACTLRF ELLGCELNGC ANPLGLKNNS IPDKQITASS  
SYKTWGLHLE SWNPSYARLD KQGNFNAWVA GSYGNDQWLQ VDLGSSKEVT  
GIITOGARNF GSVQFVASYK VAYSNDSANW TEYQDPRTGS SKIFPGNWDN  
HSHKKNLFET PILARYVRIL PVAWHNRAL 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  $\alpha\beta3$  и  $\alpha\beta5$ , 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 интегрин 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 мышиный 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).

#### *Солубилизирующий 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), геCODE PEG, каркасом антитела, полисиаловой кислотой (PSA), гидроксипропилкрахмалом (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 солюбилизирующий 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 CH3-домен Fc. Например, замена T366W для

создания "выступа" в одном СНЗ-доме и замены Т366S, L368А 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 EU) 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 Т366W (выступ) или Т366S, L368А 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 Т366W (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 Т366S, L368А и Y407V (Fc-IgG1-впадина; SEQ ID NO: 10).

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

В некоторых вариантах осуществления сольбилизирующий 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 сольбилизирующий 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 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 С-конце слитого белка.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен (например, HSA или Fc) представляет собой HSA.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующий домен представляет собой HSA или его функциональный вариант.

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

В предпочтительном варианте осуществления HSA, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 5, слит с С-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 С-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  $G_4S$  (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  $(G_4S)_2$  (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	MPRPRLLAALCGALLCAPSLLVALDICKSKNPCHNGGLCEEISQEV RQDVFPSTCTCLKGYAGNHCETKCVPLGLENGNIANSQIAASSV RVTFGLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRR MWVTGVVTQ GASRLASHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFV GNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNG CANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNA WVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGPIQ GARNFGSVQFVASYSNDSAN WTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNL FETPILARYVRILPVAWHNRIALRL ELLGC
2	EGF-подобный домен MFG-E8	LDICKSKNPCHNGGLCEEISQEV RQDVFPSTCTCLKGYAGNHCETK
3	PS- связывающий	CVPLGLENGNIANSQIAASSV RVTFGLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRR MWVTGVVTQ

	домен MFG-E8 (субдомены C1-C2)	GASRLASHEYLKAFKVAYSLNGHEFD <del>FI</del> HDVNKKHKEF VGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLR ELLGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHL FSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLSS KEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQ DPRTGSSKIFPGNWDNHSKKNLFFETPILARYVRILPVA WHNRIALRLELLGC
4	HSA дикого типа	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI <del>AF</del> AQYLQQ <del>CP</del> FED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAQEPERNECFLQHKDDNP <del>N</del> LPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE <del>I</del> ARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTECCQAADKAA <del>CL</del> PKLDEL <del>R</del> DEGKA SSAKQRLK <del>C</del> ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFA EVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICEN QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND <del>E</del> M <del>P</del> ADLPSLAA DFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY <del>E</del> YARRHPDYSVV LLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEE PQNLIKQNC <del>E</del> LFEQLGEYKFQ <del>N</del> ALLVRYTKKVPQVSTPT LVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQL CVLHEKTPVSDRVTKCTESLVN <del>RR</del> PCFSALEVD <del>E</del> TYVP KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQ <del>T</del> ALVELVKHKPK ATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDK <del>E</del> TCFAEEGKKL VAASQAAL
5	HSA (C34S)	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI <del>AF</del> AQYLQQ <del>SP</del> PFEDH VKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTV ATLRETYGEMADCCAQEPERNECFLQHKDDNP <del>N</del> L <del>P</del> RL VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE <del>I</del> ARRHPYFYAPEL LFFAKRYKAAFTECCQAADKAA <del>CL</del> PKLDEL <del>R</del> DEGKAS SAKQRLK <del>C</del> ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAE VSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQ DSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEND <del>E</del> M <del>P</del> ADLPSLAAD FVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY <del>E</del> YARRHPDYSVLL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQ NLIKQNC <del>E</del> LFEQLGEYKFQ <del>N</del> ALLVRYTKKVPQVSTPTLV EVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCV

		LHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKE FNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT KEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVA ASQAAL
6	HSA D3	LVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDCLSVF LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNGRPCFSALEVDE TYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVK HKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEE GKKLVAASQAALGL
7	Fc-IgG1 дикого типа	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
8	Fc-IgG1 сайленсинговы й вариант	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
9	Fc-IgG1 выступ	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10	Fc-IgG1 впадина	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
11	EDIL3	DICDPNPCENGGICLPLGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV

	человека	<p>EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY  VCKCPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYS  CECPGEFMGRNCQYKCSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRA  LFLGLQKWYPYARLNKKGLINAWTAAENDRWPWIQIN  LQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWA  MYKVKGTTNEDMVFRGNIDNNTPYANSFTPPIKAQYVRL  YPQVCRRHCTLRMELLGCELSGCSEPLGMKSGHIQDYQI  TASSIFRTLNDMFTWEPRKARLDKQGVNAWTSQHN  DQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKDFGHVQFVGSYKL  AYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGNFDNDTHRKNVI  DPPIYARHIRLPWSWYGRITLRSELLGCTEEE</p>
12	FP050 EDIL3 EGF- HSA-C1-C2	<p>DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV  EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY  VCKCPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYS  CECPGEFMGRNCQYKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKA  LVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAE  NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPER  NECFLQHKDDNPPLRPLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLK  KYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADK  AACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFK  AWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL  LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCI  AEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG  MFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADP  HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQN  ALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEA  KRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL  VNRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER  QIKKQATALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC  CKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSG  GSCSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRAFLGLQKWYPYAR  LNKKGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQG  AKRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTTNEDMV  FRGNIDNNTPYANSFTPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRME  LLGCELSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNDMFT</p>

		WEPRKARLDKQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPT KVTGIITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQD EKQRKDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSW YGRITLRSELLGC
84	EGF-подобный домен 1 EDIL3 [EDIL3]-HSA- C1-C2[EDIL3]	DICDPNPCENGGICLPLGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV EVASDEEEPTGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAF AQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKS LHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFL QHKDDNPNLPRLVPRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLP KLDELDRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVA RLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECAD DRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEN DEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYE YARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLKQNCELFEQLGEYKFQNALLVR YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPC AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQ TALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADD KETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCSGP LGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNKKG LINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIG SPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTNEDMVFRGNID NNTPYANSFTPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCE LSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMFTWEPR KARLDKQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGI ITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQR KDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRIT LRSELLGC
85	EGF-подобный домен 2 EDIL3 [EDIL3]-HSA- C1-C2[EDIL3]	SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFN GIHCQHGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYL QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTLF GDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKD DNPNLPRLVPRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARR

		<p>HPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLD  ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQ  RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRAD  LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP  ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR  HPDYSVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD  EFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK  VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDY  LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL  EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE  LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF  AEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCSGPLGIEG  GIISNQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNKKGLINAW  TAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIK  SYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTNEDMVFRGNIDNNTPY  ANSFTPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSGCS  EPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMFTWEPRKARLD  KQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGA  KDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVF  QGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLRSEL  LGC</p>
86	EGF-подобный домен 3 EDIL3 [EDIL3]-HSA- C1-C2[EDIL3]	<p>NINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMGRNCQY  KGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPF  EDHV KLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKL  CTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKDDNP NL  PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYA  PELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDEL RDEG  KASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAE  FAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYIC  ENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSL  AADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYS  VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL  VEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS  TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL  NQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL EVDET</p>

		<p>YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKH  KPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEG  KKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCSGPLGIEGGIISN  QQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNKKGLINAWTAAE  NDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKI  AYSNDGKTWAMYKVKG TNEDMVFRGNIDNNTPYANSF  TPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSGCSEPLG  MKSGHIQDYQITASSIFRTL NMDMFTWEPRKARLDKQG  KVNAWTS GHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKDFG  HVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGNF  DNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLRSELLGC</p>
87	<p>EGF-подобный  домен 1-2  EDIL3  [EDIL3]-HSA-  C1-C2[EDIL3]</p>	<p>DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV  EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY  VCKCPRGFNGIHCQHGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKA  LVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAE  NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPER  NECFLQHKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLK  KYL YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCECCQAADK  AACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFK  AWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL  LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCI  AEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG  MFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADP  HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELGEYKFQN  ALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEA  KRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL  VNRRPCFSALEVD ETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER  QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC  CKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSG  GSCSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQKWYPYYAR  LNKKGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQG  AKRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKG TNEDMVFR  GNIDNNTPYANSFTPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRME  LLGCELSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTL NMDMFT  WEPRKARLDKQGVNAWTS GHNDQSQWLQVDLLVPT</p>

		KVTGIITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQD EKQRKDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSW YGRITLRSELLGC
88	EGF-подобный домен 2-3 EDIL3 [EDIL3]-HSA- C1-C2[EDIL3]	SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFN GIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMG RNCQYKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQY LQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHT LFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQEPERNECFLQHK DDNPNLPRLRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKL DELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLS QRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRA DLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEM PADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYAR RHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVF DEFKPLVEEPQNLKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTK KVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAED YLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSA LEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALV ELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETC FAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCSGPLGIEG GIISNQQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNKKGLINAW TAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIK SYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTTNEDMVFRGNIDNNTPY ANSFTPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSGCS EPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNDMFTWEPRKARLD KQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGA KDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVF QGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLRSEL LGC
89	EGF-подобный домен 1-3 EDIL3 [EDIL3]-HSA- C1-C2[EDIL3]	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV EVASDEEEPTNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGE FMGRNCQYKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAF AQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKS LHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQEPERNECFL



		<p>QHKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE  IARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLP  KLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFKAWAVA  RLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECAD  DRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVEN  DEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYE  YARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA  KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVR  YTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPC  AEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRP  CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQ  TALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADD  KETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCSGP  LGIEGGIISNQITASSTHRALFGLQKWYPYARLNKKG  LINA WTA AENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGA KRIG  SPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKG TNEDMVFRGNID  NNTPYANSFTPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCE  LSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTL NMDMFTWEPR  KARLDKQGVNAWTS GHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGI  ITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQR  KDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRI  TLRSELLGC</p>
13	FP050 Нуклеиновая кислота	<p>gacatctcgaccccaatccttgcgagaatggcggcattgtctgcctggactggccgat  ggcagcttcttctgtgaatgccccgatggcttcacagaccccaattgcagctctgtgggg  aagtggccagcgacgaggaagaacctacaagcgctggcccctgcacaccaatccatg  tcataatggcggaaacctgcgagatcagcgaggcctacagaggcgataacctcatcggt  acgtgtgcaagtgccccagaggcttcaatggcatccaactgccagcacaacatcaacgag  tgcgaggtggaacctgcaagaacggcggcatctgtaccgacctggtggccaattactct  tgcgagtgccctggcgagttcatgggcagaaactgccagtacaagggatccgacgctca  caagtctgaggtggccacagattcaaggacctgggcgaagagaacttcaaggccctg  gtgctgategccttcgctcagtatctgcagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctg  gtcaacgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgagagcgccgagaact  gtgacaagagcctgcacacactgttcggcgacaagctgtgtaccgtggccacactgaga  gaaacctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagcccagagaaacgag  tgcttctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgcctagactcgtgcgacccgaagt</p>

	<p> ggatgtgatgtgcaccgcttcacgacaacgaggaaccttctgaagaagtacctgta  cgagatcgccagacggcaccctactttatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcgg  fataaggccgcttcaccgaatgttccaggccgctgataaggctgcctgtctgccta  agctggacgagctgagagatgagggcaaagccagctctgccaagcagagactgaagt  gcgccagcctgcagaagttcggcgagagagctttaaggcctgggcccgttgcagactg  agccagagattcctaaggccgagtttccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgaca  aaggtgcacaccgagtgctgtcacggcgatctgctggaatgtccgacgatagagccga  cctggccaagtatactgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgt  gcgagaagcccctgctggaaaagtctcactgtatcggcgaggtcgagaacgacgagat  gcctgctgatctgcctagcctggccgcccattcgtggaagcaaggatgtgtgcaagaa  ctacgccgaggccaaaagatgtgttctggcatgtttctgtatgagtacccccgagacac  cccactattctgtggttctgctgctgcggctggccaagacatacagacaacctggaa  aatgctgcgccgctgccgatcctcagagtggtatgccaaggtgttcgacgagttcaag  ccactggtggaagaaccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagct  gggcgagtacaagttccagaatgccctgctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcagg  tgtccacacctacactggttgaggtgtcccggaaatctgggcaaaagtggcagcaagtgtt  gcaagcacctgagggcaagagaatgccttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctg  aatcagctgtgctgctgcacgagaaaacctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgt  accgagagcctcgtgaacagaaggccttgccttagcgcctggaagtggacgagacata  cgtgccc aaagagttcaacgccgagacattcacctccacgccgatctgcacctgtc  cgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcagctggttaagcacia  gccc aaggccaccaaaagacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgctttgtc  agaagtgctgcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaagagggcaagaaac  tgggtgctgcctctcaggctgctctcggactggaggaagcggaggatctggcggttccg  gaggaagttgtctggccctcttggcatcgaaggcggcatcatcagcaatcagcagatca  ccgccagcagcaccacagagcactgtttgactcgagaaatggtatccctactacgcc  cggctgaacaagaaggcctgattaacgcctggacagccgccgagaatgacagatggc  cctggattcagatcaacctgcagcggagatgagagtgaccggcgttatcacacagggc  gccc aaaaagaatcgcgacccccgagfacatcaagagctacaagatcgctacagcaacg  acggcaagacctgggcatgtacaaagtgaagggcaccaacgaggacatggtgttccg  gggcaacatcgacaacaacaccttacgccaacagcttcacctcctatcaaggccc  aglacgtgcggctgtacctcaagtgtgcagaaggcactgtacctgagaatggaactgc  tgggctgcgaactgtctggctgttctgagccactgggcatgaagtccggccacatccagg  attaccagatcacagcctccagcatcttcagaacctgaacatggatgttacctggga  gccccggaaggccagactggataagcagggaaaagtgaatgcctggaccagcggcca </p>
--	--

		<p>caacgaccagtctcaatggctgcaagtggacctgctgggtgccaccacaaagtgaccggaa  tcaactcagggcgcaaaggacttcggccacgtgcagtttggggctcctacaagctgg  cctactccaacgatggcgagcactggacagtgtaccaggacgagaagcagcgcaagg  ataaggtgtccagggaaacttcgataacgatacccaccggaagaacgtgatcaccctc  caatctacgccagacacatcagaatcctgccttggctcttggtacggcagaatcacctgag  atccgagctgctgggatgc</p>
90	<p>Нуклеиновая  кислота под  Seq ID NO: 84</p>	<p>gacatctcgaccccaaccctgcgagaacggcggcatctgcctgccggcctggccg  acggcagcttcagctgcgagtgccccgacggcttcaccgaccccaactgcagcagcgt  gggtggaggtggccagcgacgaggaggagcccaccggcagcgacgccacaagagc  gaggtggcccaccgggtcaaggacctgggcgaggagaactcaaggccctggtgctga  tcgcttcgccagctacctgcagcagagccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaac  gaggtgaccgagttcgcaaacctgcgtggccgacgagagcggcagaactcgcgac  aagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgcacctggccacctgcgggaga  cctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagcccgagcggaacgagtgct  tctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgccccggctggtgcggcccaggtgg  acgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacg  agatcggccggcggcaccctacttctacgccccgagctgctgttcttcgcaagcggg  acaagggccttcaccgagtgctgccaggccgccaagggcctgctgctgccc  caagctggacgagctgcgggacgagggcaaggccagcagcggcaagcagcggctga  agtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggccttcaaggcctggccgtggccc  ggctgagccagcgggtccccaaggccgagttcgccgaggtgagcaagctggtgaccga  cctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccaccggcgacctgctggagtgcccgacgac  cgggcccacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctg  aaggagtgctgcgagaagcccctgctggagaagagccactgcatcggcaggtggag  aacgacgagatggccgacacctgccagcctggccgaccttcgtggagagcaag  gacgtgtgcaagaactacgccgagggccaaggacgtgttctggcatgttctgtacga  gtacggccggcggcaccggaclacagcgtggtgctgctgctgcggctggccaagacc  tacgagaccacctggagaagtgctgcggccgcccaccacagctgctacgcca  aggtgttcgacgagttcaagcccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaa  ctgcgagctgttcgacgagctgggcgagtacaagttccagaacgccctgctggtgcggt  acaccaagaaggtgcccaggtgagcaccaccctggtggaggtgagccggaacc  tgggcaaggtgggcagcaagtgtgcaagcaccggagccaagcgggatgcctgcg  ccgaggactacctgagcgtggtgctgaaccagctgtgctgctgcacgagaagacccc  cgtgagcgaccgggtgaccaagtgtgcaccgagagcctggtgaaccggcggccctg  cttcagcggcctggaggtggacgagacctacgtgccaaggagttcaacgccgagacc</p>

		<p>ttcacctccacgccgacatctgcaccctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagc  agaccgccctggtggagctggtgaagcacaagccaaggccaccaaggagcagctga  aggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtggagaagtgctgaaggccgacgaaa  ggagacctgcttcgccgaggaggcaagaagctggtggccgccagccaggccgccct  gggcctgggcggcagcggcggcagcggcggcagcggcggcagctgcagcggcccc  ctgggcatcagggcgccatcatcagcaaccagcagatcaccgccagcagcaccac  cgggccctgttcggcctgcagaagtgtaccctactacgcccggctgaacaagaagg  gcctgatcaacgcctggaccgccggcagaaacgaccggtggcctggatccagatcaa  cctgcagcgggaagatgcgggtgaccggcgtgatcaccaggccccaagcggatcgg  cagccccgagtacatcaagagctacaagatgcctacagcaacgacggcaagacctgg  gccatgtacaagggtgaaggccaccaacgaggacatggtgttcggggaacatcgaca  acaacacccccctacgccaacagcttcaccccccatcaaggcccagctacgtcggctg  tacccccaggtgtgccggcggcactgcaccctgcggatggagctgctgggctgcgagc  tgagcggctgcagcagaccctgggcatgaagagcggccacatccaggactaccagat  caccgccagcagcatcttcggaccctgaacatggacatgttcacctgggagccccgga  aggccccgctggacaagcagggcaaggtgaacgcctggaccagcggccacaacgac  cagagccagtggctgcaggtggacctgctggtgccaccaaggtgaccggcatcatca  cccaggccgccaaggacttcggccacgtgcagttcgtggcagctacaagctggccta  cagcaacgacggcgagcactggaccgtgtaccaggacgagaagcagcggaaaggaca  aggtgtccagggaacttcgacaacgacacccaccggaagaacgtgatcgaccccc  catctacgcccggcacatccggatcctgccctggagctggtacggccggatcacctgc  ggagcagctgctgggctgc</p>
91	<p>Нуклеиновая  кислота под  Seq ID NO: 85</p>	<p>agcgccggcccctgaccccccaaccctgccacaacggcggcacctgcgagatcagc  gaggcctaccggggcgacaccttcacggctacgtgtgcaagtgcccccggggttcaa  cggcatccactgccagcagggcagcagcggccacaagagcaggtggcccaccggtt  caaggacctgggcgaggagaactcaaggccctggtgctgatcgccttcgccagtacc  tgacgagagccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcgc  caagacctgcgtggccgacgagagcggcagaaactgcgacaagagcctgcacacct  gttcggcgacaagctgtgcaccgtggccacctcgggagacctacggcgagatggcc  gactgctgcgccaagcaggagcccagcggaaacgagtcttctcagcacaaggac  gacaacccccacctgccccggctggtgcggcccaggtggacgtgatgtcaccgct  tccacgacaacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacgagatcggccggcgca  ccccacttctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcggtaaggccgcttcacc  gagtgtgccaggccggcagcaaggccgctgctgctcccaagctggacgagctg  cgggacgagggcaaggccagcagcggcagcggcgtgaagtgcggcagcctgca</p>

		<p>gaagttcggcgagcgggcttcaaggcctgggcccgtggccccgctgagccagcggttc cccaaggccgagttcgccgaggtgagcaagctggtgaccgacctgaccaaggtgcaca ccgagtgctgccacggcgacctgctggagtgccgacgaccgggcccacctggcca agtacatctcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaggagtctgcgagaa gcccctgctggagaagagccactgcatcggcgaggtggagaacgacgagatgcccgc cgacctgcccagcctggccgcccacttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactac ggcgaggccaaggacgtgtcctgggcatgttctgtacgagtacgcccggcggcacc cgactacagcgtggtgctgctgctgcccgtggccaagacctacgagaccacctggag aagtgctgcgccgcccgacccccacgagtctacgccaaggtgttcgacgagttcaa gcccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcag ctgggcgagtacaagttccagaacgccctgctggtgcccgtacaccaagaaggtgcccc aggtgagcacccccacctggtggaggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagca agtctgcaagcaccgagggccaagcggatgccctgcgccgaggactacctgagcgt ggtgctgaaccagctgtgctgctgcacgagaagacccccgtgagcagccgggtgacc aagtgctgaccgagagcctggtgaaccggcggcccctgttcagcgcctggaggtgg acgagacctacgtgccaaggagttcaacgccgagaccttcacctccacgccgacatct gcacctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctg gtgaagcacaagcccaaggccaccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttc ggcgccttcgtggagaagtctgcaaggccgacgacaaggagacctgttcgccgagg agggcaagaagctggtggcccagccagccgccctgggcccgtggcggcagcggc ggcagcggcggcagcggcggcagctgcagcggccccctgggcatcgagggcggcat catcagcaaccagcagatcaccgccagcagcaccaccgggcccctgttcggcctgcag aagtggtaccctactacgcccggctgaacaagaaggccctgatcaacgcctggaccg ccgccgagaacgaccggtggcccctggatccagatcaacctgcagcgggaagatgcggg tgaccggcgtgatcaccaggcggccaagcggatcggcagccccgagtacatcaaga gtacaagatgcctacagcaacgacggcaagacctgggcatgtacaaggtgaaggg caccaacgaggacatggtgtccggggcaacatcacaacaacccccctacgccaac agcttcacccccccatcaaggcccagctacgtgcggctgtacccccaggtgtgccggc gactgcacctgcggatggagctgctgggctgcgagctgagcggctgcagcagacc cctgggcatgaagagcggccacatccaggactaccagatcaccgccagcagcatctcc ggacctgaacatggacatgttcacctgggagccccggaaggccccggtggacaagca gggcaaggtgaacgcctggaccagcggccacaacgaccagagccagtggtgcaggt ggacctgctggtgcccaccaaggtgaccggcatcatcaccaggcggccaaggacttc ggccacgtgcagttcgtggcagctacaagctggcctacagcaacgacggcagcact ggaccgtgtaccaggacgagaagcagcgggaaggacaaggtgttcaggggcaacttcg</p>
--	--	---

		acaacgacaccaccggaagaacgtgatcgcacccccatctacgcccggcacatccg gatcctgccctggagctggtagcggccggatcacctgcggagcagctgctgggctgc
92	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 86	aacatcaacgagtgcgaggtggagccctgcaagaacggcggcatctgcaccgacctgg tgccaactacagctgcgagtgccccggcagttcatgggcccgaactgccagtacaa gggcagcgacgcccacaagagcaggtggcccaccggttcaaggacctgggagagg agaactcaaggccctgggtgatcgccttcgccagctacctgcagcagagcccttcg aggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcgccaagacctgctggccga cgagagcggcagaaactgcgacaagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgc accgtggccacctgcccggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcag gagcccagcggaacgagtgttctcgcagcacaaggacgacaaccccaacctgccc cgctgggtgcggcccaggtggacgtgatgtgcaccgcttcacgacaacgaggaga ccttctgaagaagtacctgtacgagatcggcggcggcaccctacttctacgccccg agctgctgttcttcgccaagcgggtacaaggcccttcaccgagtgctccaggccgcc gacaaggccgctgctgctgccaagctggacgagctgcgggacgagggcaaggc cagcagcggcaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcggg cctcaaggcctgggcccgtggcccggctgagccagcgggtcccaaggccgagttcgc cgaggtgagcaagctggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccacgg cgacctgctggagtgcgccgacgaccgggcccacctggccaagtacatctgcgagaac caggacagcatcagcagcaagctgaaggagtgctgcgagaagcccctgctggagaag agccactgcatcggcaggtggagaacgacgagatgcccggcacctgcccagcctg gccgccgacttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactacgccaggccaaggac gttctcctgggcatgttctgtacgagtagccccggcggcaccgactacagcgtgggtg ctgctgctgcggctggccaagacctacgagaccacctggagaagtgctgcgccgccg ccgacccccacgagtgtacccaaggtgttcgacgagttcaagcccctgggtggagga gccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggagagtaag ttcagaacgccctgctggtgcggtacaccaagaaggtgcccaggtgagacccccca ccctggtggaggtgagccggaacctgggcaaggtgggagcaagtgctgcaagcacc ccgaggccaagcggatgccctgcgccgaggactacctgagcgtggtgctgaaccagct gtcgtgctgcacgagaagacccccgtgagcagccgggtgaccaagtgctgcaccga gagcctggtgaaccggcggccctgctcagcggcctggaggtggacgagacctacgtg cccaaggagttcaacgccgagaccttcacctccacgccgacatctgcacctgagcga gaaggagcggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctggtgaagcacaagcc caaggccaccaaggagcagctgaaggccgtgatggacacttcggcggccttcgtggag aagtgtgcaaggccgacgacaaggagacctgcttcgccgaggagggaagaagctg gtggccgccagccagccgccctgggctggcggcagcggcggcagcggcggcga

		<p>gcggcggcagctgcagcggccccctgggcatcgaggcggcatcatcagcaaccage  agatcaccgccagcagcaccaccgggccctgttcggcctgcagaagtgtacccta  ctacgcccggctgaacaagaaggcctgatcaacgcctggaccgccgccgagaacga  ccggtggccctggatccagatcaacctgcagcgggaagatgggggtgaccggcgtgatc  accagggcgccaagcggatcggcagccccgagtacatcaagagctacaagatcgcct  acagcaacgacggcaagacctgggccatgtacaagggtgaagggcaccaacgaggaca  tgggtgtccggggcaacatcgacaacaacccccctacgccaacagcttcccccccc  atcaaggcccagctacgtcggcgtgtacccccagggtgtgccggcggcactgcacctgc  ggatggagctgctgggctgcgagctgagcggctgcagcagccccctgggcatgaaga  gcccacatccaggactaccagatcaccgccagcagcatctccggacctgaacatg  gacatgttcacctgggagccccggaaggcccggctggacaagcagggcaaggtgaac  gcctggaccagcggccacaacgaccagagccagtggctgcaggtggacctgctggtg  cccaccaaggtgaccggcatcatcaccagggcgccaaggactcggccactgacgt  tcgtgggcagctacaagctggcctacagcaacgacggcgagcactggaccgtgtacca  ggacgagaagcagcgggaaggacaaggtgtccaggggcaacttcgacaacgacacca  ccggaagaacgtgatcgaccccccatctacgcccggcacatccggatcctgccctgga  gctggtacggccggatcacctgcggagcagctgctgggctgc</p>
93	<p>Нуклеиновая  кислота под  Seq ID NO: 87</p>	<p>gacatctcgaccccaaccctgcgagaacggcggcatctgcctgcccggcctggccg  acggcagcttcagctgcgagtgccccgacggcttcaccgaccccaactgcagcagcgt  ggtggaggtggccagcagcagggaggagcccaccagcggcggccccctgacccccca  accctgccacaacggcggcacctgcgagatcagcagggcctaccggggcgacacct  tcatcggctactgtgcaagtgcctccggggttcaacggcatccactgccagcacggc  agcgacgcccacaagagcgaggtggcccaccggttcaaggacctgggcgaggagaa  cttcaaggccctggtgctgatgccttcgcccagtacctgcagcagagccccttcgagga  ccactgaaactggtgaacgaggtgaccgagttcccaagacctgcgtggccgacgag  agcggcgagaactgcgacaagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgcaccg  tggccacctgcccggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagc  ccgagcggaacgagtgcttctgcagcacaaggacgacaaccccaacctgccccggct  ggtcggccccgaggtggactgatgtgaccgccttcaccgacaacgaggagaccttc  ctgaagaagtacctgtacgagatgccccggcggcacccctacttctacgccccgagct  gctgttcttcgccaagcgggtacaaggccgcttcaccgagtgctgccaggccgcccgaca  aggccgctgcctgctgccaagctggacgagctcggggacgagggcaaggccagc  agcggccaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggcttc  aaggcctgggcccgtggcccggctgagccagcgggttccccaaaggccgagttcggcag  gtgagcaagctggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccacggcgacc</p>

tgctggagtgcgccgacgaccggccgacctggccaagtacatctgcgagaaccagg  
 acagcatcagcagcaagctgaaggagtgtctgcgagaagcccctgctggagaagagcc  
 actgcatcggcaggtggagaacgacgagatccccgccgacctgccagcctggccg  
 ccgacttcgtggagagcaaggacgtgtcaagaactacgccgaggccaaggacgtgtt  
 cctgggcatgttctgtacgagtacccccggcgaccctgactacagcgtggtgctgc  
 tctgcggctggccaagacctacgagaccacctggagaagtgtctgcgccgccgcca  
 cccccacgagtgtacgccaaggtgttcgacgagttcaagcccctggtggaggagccc  
 cagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctggggcagtagacaagtcca  
 gaaccccctgctggtgcggtacaccaagaaggtgccccaggtagaccccccacctg  
 gtggaggtagccggaacctgggcaaggtgggcagcaagtgtcaagcaccggag  
 gccaagcggatgccctgcgccgaggactacctgagcgtggtgctgaaccagctgtgcg  
 tctgcacgagaagacccccgtgagcgaccgggtgaccaagtgtgcaccgagagcct  
 ggtgaaccggcgccctgcttcagcgccctggaggtggacgagacctactgtcccaag  
 gagtcaacgccgagaccttcacctccacgccgacatctgcacctgagcgagaagga  
 gcggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggc  
 caccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcttcgtggagaagtgt  
 gcaaggccgacgacaaggagacctgttcgccgaggagggcaagaagctggtggcc  
 gccagccaggcccccctgggctggggcggcagcggcgccagcggcgccagcggcg  
 gcagctgcagcggccccctgggcatcgaggggcggcatcatcagcaaccagcagatca  
 ccgccagcagcaccaccgggcccctgttcggcctgcagaagtgttaccctactacgc  
 ccggctgaacaagaaggccctgatcaacgcctggaccgccgccgagaacgaccggtg  
 gccctggatccagatcaacctgcagcggagatgcgggtgaccggcgtgatcaccag  
 ggcgccaagcggatcggcagccccgagtacatcaagagctacaagatgcctacagca  
 acgacggcaagacctgggcatgtacaaggtgaaggccaccaacgaggacatggtgtt  
 ccggggcaacatc gacaacaacaccccctacgccaacagcttccccccccatcaag  
 gccagtagctgcggctgtacccccagggtgtccggcggcactgacctgcggatgg  
 agctgctgggctgcgagctgagcggctgcagcgagcccctgggcatgaagagcggcc  
 acatccaggactaccagatcaccgccagcagcatctccggacctgaacatggacatgt  
 tcacctgggagccccggaaggccccgctggacaagcagggcaaggtgaacgctgg  
 accagcggccacaacgaccagagccagtggctgcaggtggacctgctggtgccacc  
 aaggtgaccggcatcatcaccagggcgccaaggacttcggccacgtgcagttcgtgg  
 gcagctacaagctggcctacagcaacgacggcgagcactggacctgtaccaggacg  
 agaagcagcgggaaggacaaggtgtccagggcaacttcgacaacgacaccaccgga  
 agaactgatcgaccccccatctacgccggcaccatccggatcctgccctggagctgg  
 tacggccggatcacctgcggagcagctgctgggctgc



94	<p>Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 88</p>	<p>agcgccggccccctgcaccccccaaccctgccacaacggcggcacctgcgagatcagc  gaggcctaccggggcgacacctcatcggtacgtgtgcaagtgccccggggcttcaa  cggcatccactgccagcacaacatcaacgagtgcgaggtggagccctgcaagaacgg  cggcatctgcaccgacctggtggccaactacagctgcgagtccccggcgagttcatgg  gccggaactgccagtacaagggcagcgacgcccaagagcgaggtggcccaccgg  ttcaaggacctgggcgaggagaactcaaggccctggtgctgatgccttcgccagtac  ctgcagcagagccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcg  ccaagacctgcgtggccgacgagagcggcagaactgcgacaagacctgcacacc  tgttcggcgacaagctgtgcaccgtggccaccctgcgggagacctacggcgagatggc  cgactgctgcgccaagcaggagcccgagcggaacgagtgttctgcagcacaagga  cgacaacccccaacctgccccggctggtgcggcccgggtggacgtgatgtgcaccgcc  ttccacgacaacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccccggcggca  cccctactctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcggtaaacggccgcttcacc  gagtgtgccaggccgcccacaaggccgctgcctgctgccaagctggacgagctg  cgggacgagggcaaggccagcagcggcaagcagcgggtgaagtgcgccagcctgca  gaagttcggcgagcgggacctcaaggcctgggcccgtggcccggctgagccagcggttc  cccaaggccgagttcgccgaggtgagcaagctggtgaccgacctgaccaaggtgcaca  ccgagtgctgccacggcgacctgctggagtgccgacgaccgggcccacctggcca  agtacatctcgagaaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaggagtgtgcgagaa  gcccctgctggagaagagccaactgcatcgccgaggtggagaacgacgagatgcccgc  cgacctgcccagcctggccgcccacttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactac  gccgaggccaaggacgttctctgggcatgttctgtacgagtacccccggcggcacc  cgactacagcgtggtgctgctgctgcccgtggccaagacctacgagaccacctggag  aagtgtgcgccgcccgacccccacgagtgtacgccaaggtgttcgacgagttcaa  gcccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcag  ctgggcgagtacaagttccagaacgcctgctggtgcggtacaccaagaaggtgcccc  aggtgagcacccccacctggtggaggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagca  agtgtgcaagcaccggaggccaagcggatgcctgcgccgaggactacctgagcgt  ggtgctgaaccagctgtgctgctgcacgagaagacccccgtgagcaccgggtgacc  aagtgtgcaccgagagcctggtgaaccggcggccctgcttcagcgccttgagggtgg  acgagacctacgtgccaaggagttcaacgccgagaccttcacctccacgccgacatct  gcaccctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctg  gtgaagcacaagccaaggccaccaaggagcagctgaaggcctgatggacgacttc  ggcgccttcgtggagaagtgtgcaaggccgacgacaaggagacctgttcgccgagg  agggcaagaagctggtggccgcccagccagccgcccctgggctgggcggcagcggc</p>
----	--	---

		<p>ggcagcggcggcagcggcggcagctgcagcggccccctgggcatcgagggcgccat  catcagcaaccagcagatcaccgccagcagcaccaccgggcccctgttcggcctgcag  aagtggctaccctactacgcccggctgaacaagaaggcctgatcaacgcctggaccg  ccgccgagaacgaccggtggcccctggatccagatcaacctgcagcgggaagatgccccg  tgaccggcgtgatcaccaggcgcgaagcggatcggcagccccgagtacatcaaga  gctacaagatgcctacagcaacgacggcaagacctgggcatgtacaaggtgaaggg  caccaacgaggacatggtgtccggggcaacatcgacaacaacccccctacgccaac  agcttcacccccccatcaaggcccagctacgtgcggctgtacccccagggtgtccggcg  gcaactgcaccctgcggatggagctgctgggctgcgagctgagcggctgcagcgagcc  cctgggcatgaagagcggccacatccaggactaccagatcaccgccagcagcatctcc  ggaccctgaacatggacatgttcacctgggagccccggaaggccccggctggacaagca  gggcaaggtgaacgcctggaccagcggccacaacgaccagagccagtggctgcaggt  ggacctgctggtgccaccaaggtgaccggcatcatcaccaggcgcgaaggacttc  ggccacgtgcagttcgtggcagctacaagctggcctacagcaacgacggcgagcact  ggaccgtgtaccaggacgagaagcagcgggaaggacaaggtgttcaggggcaacttcg  acaacgacaccaccggaagaacgtgatcagccccccatctacgcccggcacatccg  gatcctgccctggagctggtacggccggatcacctgcggagcagctgctgggctgc</p>
95	<p>Нуклеиновая  кислота под  Seq ID NO: 89</p>	<p>gacatctcgaccccaaccctgcgagaacggcggcatctgcctgcccggcctggccg  acggcagcttcagctgcgagtgccccgacggcttcaccgaccccaactgcagcagcgt  ggtggaggtggccagcagcagggaggagcccaccaacatcaacgagtgcgaggtgg  agccctgcaagaacggcggcatctgcaccgacctggtggccaactacagctgcgagtg  ccccggcgagttcatgggcccgaactgccagtacaaggcagcagcggccacaagag  cgaggtggcccaccggtcaaggacctgggcgaggaactcaaggccctggtgctg  atgccttcgcccagctacctgcagcagagccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaa  cgaggtgaccgagttcgccaagacctgcgtggccgacgagagcggcggagaactgcga  caagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgcacctggccacctgcggggag  acctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagcccagcgggaacgagtg  ttcctgcagcacaaggacgacaacccccacctgccccggctggtgcggcccaggtgg  acgtgatgtgaccgcttccacgacaacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacg  agatcggccggcggcaccctacttctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcgg  acaaggccgcttcaccgagtgctgccaggccgcccagacaaggccgctgctgctgcc  caagctggacgagctgcgggacgagggcaaggccagcagcggcaagcagcggctga  agtgcggcagcctgcagaagttcggcgagcgggacctcaaggcctggccgctggccc  ggctgagccagcgggttccccaaaggccgagttcgccgaggtgagcaagctggtgaccga  cctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccacggcgacctgctggagtgcggccagcagc</p>

cgggccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctg  
aaggagtgctgcgagaagcccctgctggagaagagccactgcatgccgaggtggag  
aacgacgagatgcccgccacctgccagcctggccgccgacttcgtggagagcaag  
gacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgtcctgggcatgttctgtacga  
gtacgcccggcggcaccgccactacagcgtgggtgctgctgctgcggctggccaagacc  
tacgagaccacctggagaagtgtgcgccgccgccccacgagtgtacgcca  
aggtgttcgacgagttcaagcccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaa  
ctgcgagctgttcgacgagctgggcgagtacaagtccagaacgccctgctggtgcggt  
acaccaagaaggtgccccaggtgagcaccgccacctggtggaggtgagccggaacc  
tgggcaaggtgggcagcaagtgtgcaagcaccgccaggccaagcggatgcctgcg  
ccgaggactacctgagcgtgggtgctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaagacccc  
cgtgagcgaccgggtgaccaagtgtgcaccgagagcctggtgaaccggcggccctg  
cttcagcgccctggaggtggacgagacctacgtgcccaaggagttaacgccgagacc  
ttaccttccacgccgacatctgcaccctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagc  
agaccgccctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggccaccaaggagcagctga  
aggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtggagaagtgtgcaaggccgacgacaa  
ggagacctgcttcgccgaggaggccaagaagctggtggccgccagccaggccgcct  
gggcctgggcggcagcggcggcagcggcggcagcggcggcagctgcagcggcccc  
ctgggcatcagggcgcatcatcagcaaccagcagatcaccgccagcagcaccac  
cgggccctgttcggcctgcagaagtgtaccctactacgcccggctgaacaagaagg  
gcctgatcaacgcctggaccgccgccgagaacgaccggtggcctggatccagatcaa  
cctgcagcgggaagatgcgggtgaccggcgtgatcaccagggcccaagcggatcgg  
cagccccgagtacatcaagagctacaagatcgcttacagcaacgacggcaagacctgg  
gcatgtacaaggtgaaggcaccaacgaggacatggtgtccggggcaacatcgaca  
acaacacccccctacgccaacagcttccccccccatcaagcccagctacgtgcggctg  
taccctcaggtgtccggcggcactgcaccctgcggatggagctgctgggctgcgagc  
tgagcggctgcagcgagcccctgggcatgaagagcggccacatccaggactaccagat  
caccgccagcagcatcttcggaccctgaacatggacatgttacctgggagccccgga  
aggccccgctggacaagcagggcaaggtgaacgcctggaccagcggccacaacgac  
cagagccagtggctgcaggtggacctgctggtgccaccaaggtgaccggcatcatca  
cccagggcgccaaggacttcggccacgtgcagttcgtgggcagctacaagctggccta  
cagcaacgacggcgagcactggaccgtgtaccaggacgagaagcagcgggaaggaca  
aggtgttcaggggcaacttcgacaacgacaccaccggaagaacgtgatcacccccc  
catctacgcccggcacatccggatcctgccctggagctggtacggccggatcacctgc  
ggagcgagctgctgggctgc

14	FP060 EGF-C1-C2-Fc [S354C, T366W]	<p>LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYA  GNHCETKCVEPLGMENGNANSQIAASSVRVTFLGLQH  WVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRM  WVTGVVTQGASRLASHEYLKA FKVA YSLNGHEFDIHD  VNKKHKEFVGNWNKNAVHVNL FETPVEAQYVRLYPTS  CHTACTLRFELGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSS  YKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQ  WLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSN  DSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFETPILA  RYVRILPVAWHNRIALRLELLGCGGGGTDKTHTCP PCA  PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP  EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV  LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP  QVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV  FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
15	FP060 Нуклеиновая кислота	<p>ctggacatctgcagcaagaaccctgccacaacggcggcctgtgcgaagagatcagcc  aggaagtgcggggcgacgtgtccccagctacacctgtacctgcctgaagggtacgcc  ggcaaccactgcgagactaagtgcgtggaaccctgggcatggaaacggcaatattg  ccaacagccagatcgccgccagctccgtgcgcgtgacctttctgggactgcagcactgg  gtccccgagctggccagactgaacagagccggcatggtgaacgcctggacccccagc  agcaacgacgacaacccttgatccaggtgaacctgctgcggcggatgtgggtgacag  gcgtggtgacacagggcgccagcagactggccagccacgagtacgaaggccttaa  ggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaac  acaagaattgtgggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagaca  cccgtggaagcccagctacgtgcggctgtacccaccagctgccacaccgcctgacccct  gagattcgagctgctgggctgcgagctgaacggctgcgccaaccctgggctgaag  aacaacagatccccgacaagcagatcaccgcctccagcagctacaagacctggggcc  tgacctgtcagctggaaccccagctacgcccggctggacaagcagggcaacttcaac  gcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctgcaggtggacctgggcagc  agcaagaagtgaccggcatcatcaccagggggccagaaacttcggcagcgtgcagt  tcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtacca  ggacccccggaccggcagctccaagatcttccccggcaactgggacaaccacagcca  caagaagaatctgttcgaaacccatcctggccagatcgtgcggatcctgcccgtggc  ctggcacaaccggatcgccctgagactggaactgctgggatgtgggggaggcggtacc</p>

		<p>gacaagaccacacctgccccctgccagccccagagctgctgggcggacctcc  gtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagcaggacccccgaggt  gacctgcgtggtggtggacgtgagccacgaggaccagaggtgaagttcaactgttac  gtggacggcgtggaggtgcacaacccaagaccaagcccagagaggagcagtacaa  cagcacctacaggggtggttccgtgctgacctgctgaccaggactggctgaacggca  aggaatacaagtgaaggtctccaacaaggccctgccagccccatcgaaaagacat  cagcaaggccaagggccagccacgggagccccaggtgtacacctgccccctgccg  ggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctggtgaagggcttctaccca  gagacatgccgtggagtgaggagcaacggccagcccagagaacaactacaagacca  ccccccagtgtggacagcgacggcagcttctctgtacagcaagctgacctggac  aagtccaggtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcagaggccctgc  acaaccactacaccagaagagcctgagcctgtccccggcaag</p>
16	FP070 EGF-Fc-C1-C2	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVKRVDFPSYTCCLKGYA  GNHCETKGSCKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK  TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN  KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF  FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLS  LSPGKGGSGGSGGSGGSCVEPLGMENGNANSQIAASSV  RVTFLGLQHWPELARNRAGMVNAWTPSSNDDNPWI  QVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLN  GHEFDFIHDVNNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEA  QYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SI  PDKQITASSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFN AWW  AGSYGNDQWLQVDLGSSEKVTGIITQGARNFGSVQFVA  SYKVA YSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKK  NLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGCGSHHHHH  H</p>
17	FP070 Нуклеиновая кислота	<p>ctggacatctgcagcaagaatcctgccacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaaggatccgacaagaccacacctgccccctgccagcc  ccagagctgctggcggaccctccgtgttctgttcccccaagcccaaggacacct  gatgatcagcaggacccccgaggtgacctgcgtggtggtggacgtgagccacgagga  cccagaggtgaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcacaacgccaagacc</p>

		<p>aagcccagagaggagcagtaacaacagcacctacaggggtggtgctccgtgctgaccgtgctgaccaggactggctgaacggcaaggaatacaagtgaaggtctccaacaaggccctgccagccccatcgaaaagaccatcagcaaggccaagggccagccacgggagccccaggtgtacacctgccccctcccgggaggagatgaccaagaaccaggtgtcctgacctgtctggtgaagggcttctaccccagcgacatcggctggagtgaggagcaacggccagcccgagaactacaagaccacccccagtgctggacagcgacggcagcttctcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtccaggtggcagcagggcaacgtgttcagctgacagctgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagagcctgagcctgtccccggcaagggaggaagcggaggatctggcggttccggaggctctgtgtggaaccctcggcatgaaaacggcaatcgcctaagccagattgccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactgcagcactgggtgcccagctggctagactgaatagaccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataaccctggattcaagtgaaccgtgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgttttacacagggcgcctctagactggccagccacgagtatctgaaggcctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaaagagttgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtacctacaagctgtcacaccgcctgactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaatacctctgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaacccttctacgccagactggacaagcagggcaactcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggcagcagcaagaagtgacaggcatcaccagggcgccagaaattcggcagcgtgcagttgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatcaggaccctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgcatctgcccgtggcctggcacaacagaattgccctgagactggaactgctcggtgtggctctaccaccaccatcaccat</p>
18	FP071 EGF- Fc(выступ)-C1- C2	<p>LDICKSNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA GNHCETKGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGKGGSGGSGGSGGSCVEPLGMENGNIA NSQIAASS VRVTFGLQLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPW</p>

		<p>IQVNLLRRMWVTGVVVTQGASRLASHEYLKAFKVAAYSL          NGHEFDVIHDVNNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVE          AQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNS          IPDKQITASSYKTWGLHLFSWNPYSYARLDKQGNFNAW          VAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFV          ASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSBK          KNLFETPILARYVVRILPVAWHNRIALRLELLGCGSHHHH          HH</p>
19	<p>FP071          Нуклеиновая          кислота</p>	<p>ctggacatctgcagcaagaatccttgcacacaacggcgccctgtgcaagagatttctcaa          gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg          caaccactgcgagacaaaaggatccgacaagaccacacctgccccctgccagcc          ccagagctgctggcgaccctccgtgttctgttcccccaagccaaggacacct          gatgatcagcaggacccccgaggtgacctgcgtggtggacgtgagccacgagga          cccagaggtgaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcacaacgccaagacc          aagccagagaggagcagtaaacagcacctacagggtggtgtccgtgctgacctgct          tgcaccaggactggctgaacggcaaggaatacaagtcaaggttccaacaaggccct          gccagccccatcgaagaccatcagcaaggccaagggccagccacgggagcccc          aggtgtacacctgccccctgccgggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgtg          gtgtctggtgaagggttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaacggc          cagcccgagaacaactacaagaccacccccagtgctggacagcgacggcagcttct          tctgtacagcaagctgacctggacaagtccaggtggcagcagggcaacgtgtcagc          tgcagcgtgatgcacgagccctgcacaaccactacaccagaagagcctgagcctgt          cccccggcaagggaggaagcggagatctggcggtccggaggctcttgtgtgaacc          cctcggcatggaaaacggcaatcgcgaatagccagattgccgccagcagcgtcaga          gtgacatttctgggactgcagcactgggtgcccagctggctagactgaatagaccgg          catggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataaccttggattcaagtgaacc          tgcctgcggcgtatgtgggtcacaggtgtgttacacaggcgcctctagactggccagcc          acgagtatctgaaggccttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcat          ccacgacgtgaacaagaagcacaaaaggttgcggcaactggaacaagaacgccgtg          cacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagctacgtcggctgtacctacaag          ctgtcacaccgcctgactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgc          taatcctctggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctcca          gctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaaccttctacgccagactggaca          agcagggcaactcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaa          gtggacctgggcagcagcaagaagtgcagggcatcaccagggcgccagaatt</p>

		<p>tcggcagcgtgcagtttgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaac  tgaccgagatcaggaccctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattggga  caaccacagccacaagaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgat  tctgcccgtggcctggcacaacagaattgccctgagactggaactgctcggtgtggctc  tcaccaccaccatcaccat</p>
20	<p>FP072  EGF-  Fc(впадина)-  C1-C2</p>	<p>LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYA  GNHCETKGS DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK  TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN  KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSL  SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF  FLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLS  LSPGKGGSGGSGGSGGSCVEPLGMENGNANSQIAASSV  RVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWI  QVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLN  GHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNL FETPVEA  QYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SI  PDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFN AWV  AGSYGNDQWLQVDL GSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVA  SYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKK  NLFETPILARYVRILPVAWHNR IALRLELLGCGSHHHHH  H</p>
21	<p>FP072  Нуклеиновая  кислота</p>	<p>ctggacatctgcagcaagaatcctgccacaacggcggcctgtgcgaagagatttctca  aagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaaggatccgacaagaccacacctgccccctgccagcc  ccagagctgtggggcgaccctcctgttctgttcccccaagcccaaggacacct  gatgatcagcaggacccccgaggtgacctgcgtggtggtggacgtgagccacgagga  cccagaggtgaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcacaacgccaagacc  aagcccagagaggagcagtacaacagcacctacaggggtggttccgtgctgacctg  tgcaccaggactggctgaacggcaaggaatacaagtcaaggttccaacaaggccct  gccagccccatc gaaaagaccatcagcaaggccaagggccagccacgggagcccc  aggtgtgcacctgccccctcccgggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgtcc  tgtgcggtgaagggttctaccccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaacggcc  agcccgagaacaactacaagaccacccccagtgctggacagcgacggcagcttctt  cctggtcagcaagctgacctggacaagtccaggtggcagcagggcaacgtgttcagct</p>



		<p>gcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagagcctgagcctgtc  ccccggcaagggaggaagcggaggatctggcggtccggaggctcttgtgtggaacc  ctcggcatggaaaacggcaatcgcgaatagccagattgccgccagcagcgtcagagt  gacatttctgggactgcagcactgggtgcccagctggctagactgaatagaccggca  tggtaacgctggacaccagcagcaacgacgataacccttggattcaagtgaacctg  ctgcggcgtatgtgggtcacaggtgttttacacagggcgcctctagactggccagccac  gagtatctgaaggcctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgaattcatcc  acgacgtgaacaagaagcacaagaagattgtcggcaactggaacaagaacgccgtgca  cgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtacctacaagctg  tcacaccgctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaa  tcctctgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccagct  ataagacatggggcctgcacctgttcagctggaaccctcttacgccagactggacaagc  agggcaacttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtg  gacctgggcagcagcaaaagaagtgacaggeatcatcaccagggcgccagaaatttcg  gcagcgtgcagtttggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactgg  accgagtatcaggaccctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaa  ccacagccacaagaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgcattctg  cccgtggcctggcacaacagaattgccctgagactggaactgctcggctgtggtctcac  caccacatcaccat</p>
22	FP080 EGF-C1-C2-Fc	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYA  GNHCETKCVPLGMENGNANSQIAASSVRVTFLGLQH  WVPELARLNRAAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLRRM  WVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFDIHD  VNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTS  CHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSS  YKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQ  WLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSN  DSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSKKNL FETPILA  RYVRILPVAWHNRIALRLELLGCGGGGTDKTHTCPPCPA  PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDP  EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV  LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP  QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>

23	<p>FP080          Нуклеиновая          кислота</p>	<p>ctggacatctgcagcaagaacccctgccacaacggcggcctgtgcaagagatcagcc          aggaagtgcggggcgacgtgtccccagctacacctgtacctgacctgaagggctacgcc          ggcaaccactgcgagactaagtgcgtggaacccctgggcatggaaaacggcaatatcg          ccaacagccagatgccgccagctccgtgcgctgacctttctgggactgcagcactgg          gtccccgagctggccagactgaacagagccggcatggtgaacgacctggacccccagc          agcaacgacgacaaccctggatccaggtgaacctgctgcggcggatgtgggtgacag          gcgtggtgacacagggcgccagcagactggccagccacgagtacctgaaggcctftaa          ggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaac          acaaagaatttggggaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagaca          cccgtggaagcccagctacgtgcggctgtacccaccagctgccacaccgctgcacct          gagattcgagctgctggctgcgagctgaacggctgcgccaacccctgggctgaag          aacaacagcatccccgacaagcagatcaccgctccagcagctacaagacctggggcc          tgcacctgttcagctggaaccccagctacgcccggctggacaagcagggcaactcaac          gcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctgcaggtggacctgggcagc          agcaaagaagtaccggcatcatcaccagggggccagaaactcggcagcgtgcagt          tcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtacca          ggacccccggaccggcagctccaagatctccccggcaactgggacaaccacagcca          caagaagaatctgttcgaaacccccatcctggccagatacgtcggatcctgcccgtggc          ctggcacaaccggatcgccctgagactggaactgctgggatgtgggggagggcgtacc          gacaagaccacacctgccccctgccagccccagagctgctgggcggacctcc          gtgtcctgttcccccaagccaaggacacctgatgatcagcaggacccccgaggt          gacctgctggtggtggacgtgagccacgaggaccagaggtgaagttcaactggtac          gtggacggcgtggaggtgcacaacccaagaccaagcccagagaggagcagtacaa          cagcactacaggggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggactggctgaacggca          aggaatacaagtgaaggtctccaacaaggccctgccagccccatgaaaagaccat          cagcaaggccaagggccagccacgggagccccaggtgtacacctgccccctccc          ggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtctggtgaagggttctaccca          gcgacatgccctggagtgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagacca          cccccagctgctggacagcagcagcagcttctctgtacagcaagctgacctggac          aagtccaggtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc          acaaccactacaccagaagagcctgagcctgtccccggcaag</p>
24	<p>FP090          Fc-EGF-C1-C2</p>	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT          CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN          STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI          SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS</p>

		<p>           DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK            SRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLEV            LFQGGSSLDICKNPNCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTC            TCLKGYAGNHCETKCV EPLGMENGNANSQIAASSVRV            TFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQV            NLLRRMWVTGVVTQ GASRLASHEYLKAFKVA YSLNGH            EFDFIHDV NKKHKEFVGNWNKN AVHVNLFETPVEAQY            VRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNSIPD            KQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVA            GSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVAS            YKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKK            NLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC         </p>
25	<p>           FP090            Нуклеиновая            кислота         </p>	<p>           gacaagaccacacctgccccctgccctgctcctgagctgctgggaggaccagcgt            gttcctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtga            cctgcgtggtgggacgtgtcccacgaggacctgaagtgaagtcaattgggtacgtgg            acggcgtggaggtgacaacgccaagaccaagccccgggaggaacagtacaacagc            acctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggactggctgaacggcaaga            atacaagtgaaggtgtccaacaagccctgctgccccatcgagaaaacctcagca            agccaaggccagcccagagaaccccaggtgtacacactcccaccaagccgggag            gaaatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgctggtgaagggttctaccccagcga            cattgccgtggagtgggagagcaacggccagcctgagaacaactacaagaccacct            ccagtcctcgattctgatggatcttctctgtactccaagctgacctggacaagagccg            gtggcagcagggaaacgtcttctctgtccgtcatgatgaggtctccacaatcactaca            cccagaagtcctgagcctgagccccggcaaggatccctcgaggtgctgttcaggga            ccaggcagcagcctggacatctgcagcaagaacctccacaacggcggcctgtgc            gaagagatcagccaggaagtgcggggc gacgtgtccccagctacacctgtacctgct            gaagggtacgccggcaacctgcgagactaagtgcgtggaaccttggaatgga            aaacggcaatcgcgaacagccagatcggccagctccgtcagagtaccttctgg            gactccagcactgggtgcccagctggccagactgaatagaccggcatggtcaacgc            ctggacccccagcagcaacgacgacaacctggattcaagtgaacctgctgcggcgt            atgtgggtcaccggcgtcgtgacacaggcgctagcagactggccagccacgagtacc            tgaaggccttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcacttcatccacgacg            tgaacaagaacacaaagaattgtgggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaa            cctgttcgagacacctggaagcccagctgctggcgtgtaccctaccagctgtcacac            cgctgcaccttaagattcagctgctgggctgcgagctgaacggctgcgctaactctct         </p>

		<p>gggcctgaagaacaacagcatccccgacaagcagatcaccgctccagcagctacaag  acctggggactgcacctgttcagctggaaccctagctacgccccgctggacaagcagg  gcaacttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctccaggtggac  ctgggcagcagcaaagaagtgaccggcatcatcaccagggggccagaaacttcggc  agcgtgcagttcgtggcctcctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggac  cgagtaccaggaccctagaaccggcagctccaagatttccccggcaactgggataacc  acagccacaagaagaatctgttcgaaacccccatcctgccccgctacgtgcgctctac  cggtcgctggcacaaccggatcgccctgagactggaactgctgggatgc</p>
26	FP100 EGF-C2-C2	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVKRGDVFPSYCTCLKGYA  GNHCETKGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLF  SWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSS  KEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQ  DPRTGSSKIFPGNWDNHSKKNLFETPILARYVRLPVA  WHNRIALRLELLGCGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYK  TWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWL  QVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNSA  NWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSKKNLFETPILARYV  RILPVAWHNRIALRLELLGC</p>
27	FP100 Нуклеиновая кислота	<p>ctggacatctgcagcaagaaccctgccacaacggcggcctgtcgaagagatcagcc  aggaagtgcggggcgacgtgtccccagctacacctgtacctgcctgaagggtacgcc  ggcaaccactgcgagacaaagggtgcgccaaccctgggcctgaagaacaacagc  atccccgacaagcagatcaccgccagcagcagctacaagacctggggcctgcacctgtt  cagctggaaccctagctacgcccggctggacaagcagggcaacttcaacgctgggtg  gccggcagctacggcaacgaccagtggctgcaggtggacctgggcagcagcaaga  gtgaccggcatcatcaccagggcgccagaaacttcggcagcgtgcagttcgtggcca  gtacaaggtggctacagcaacgacagcgccaactggaccgagtagcagcagcccc  ggaccggcagctccaagatcttccccggcaactgggacaaccacagccacaaga  acctgttcgagacaccatcctggccagatagtgccgctcctgcccgtggcctggcac  aaccggatcgccctgagactggaactgctgggctgcccgtgtccaatcctctgggact  gaaaacaattccatccctgataagcagattacagcctccagctctataagacatgggg  gctgcatctgtttcttgaaccctcctacgctagactggataagcagggaaattcaatg  cttgggtggccgggtcctatggaatgatcagtggtgcaggtggacctgggatcctcca  aagaagtgcagggattattacagggggctcggaaacttggctctgtgcagtttggc  ttcctacaaagtggcttactccaacgattccgccaattggacagaatcaggtatccaga  accggctccagcaagatcttctggaattgggataatcactcccacaagaaaaatctgtt</p>

		tgaaacccctattctggctcgcctatgtgcgcattctgcctgtggcttggcataatagaatcgc tctgcggctggaactgctgggatgc
28	FP110 EGF-C1-C2- HSA	LDICKNPNCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA GNHCETKCVPLGMENGNANSQIAASSVRVTFLGLQH WVPELARLNRAVMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLRRM WVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDIHD VNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTS CHTACTLRFELGCELNGCANPLGLKNSIPDKQITASSS YKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQ WLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSN DSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFFETPILA RYVRILPVAWHNRALRLELLGCGSGSGSGSGSDAH KSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATL RETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLRVRP EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELFF AKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAK QRLKASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVSK LVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSIS SKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVE SKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVLLLLRL AKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLI KQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEV SRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLH EKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFN AETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKE QLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAAAS QAALGLHHHHHH
29	FP110 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaaccctgccacaacggcggcctgtgcgaagagatcagcc aggaagtgcggggcgacgtgtccccagctacacctgtacctgaagggtacgcc ggcaaccactgcgagactaagtgcgtggaaccctgggcatggaaacggcaatatcg ccaacagccagatgccgccagctccgtgcgcgtgaccttctgggactgcagcactgg gtgcccagctggccagactgaacagagccggcatggtgaacgctggacccccagc agcaacgacgacaacccttgatccaggtgaacctgctgcggcggatgtgggtgacag gcgtgggtgacacagggcgccagcagactggccagccacgagtacctgaaggcctttaa

	<p>           ggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaac            acaaagaatttggggaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagaca            cccgtggaagcccagctacgtgcggctgtacccaccagctgccacaccgcctgcacct            gagattcgagctgctgggctgcgagctgaacggctgcgccaacccccctgggctgaag            aacaacagcatccccgacaagcagatcaccgcctccagcagctacaagacctggggcc            tgcacctgttcagctggaaccccagctacgcccggctggacaagcagggcaactcaac            gcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctgcaggtggacctgggcagc            agcaaagaagtaccggcatcatcaccagggggccagaaacttcggcagcgtgcagt            tcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgcgaactggaccgagtacca            ggacccccggaccggcagctccaagatctccccggcaactgggacaaccacagcca            caagaagaatctgttcgaaacccccatcctggccagatacgtgcggatcctgccctggc            ctggcacaaccggatcgcctgagactggaactgctgggatgaggaggaagcggagg            atctggcgggtccggaggctctgacgcccacaagagcggggtggcccaccggttcaag            gacctgggcgaggaaaactcaaggccctgggtgctgacgccttcgcccagctacctgca            gcagagccccctcgaagatcacgtaaagttagtcacgaggttacggaattcgcaaagac            atgcggtgctgacgaatccgctgagaattgtgacaagagttgcacactttattcgagata            agttgtgactgtagctactttgagagagacttacggtgaaatggctgactgctgtgcaaaa            caggaaccagaacgtaacgaatgttccctcagcataaggatgataaccctaacctccaa            ggcttgttaggccagaagtcgacgtgatgacaccgcctccatgataatgaagagacttt            cttaaaaagtacctatacagattgcaaggcgtcatccatattttacgccccagagctgttg            ttttcgcaaagagatacaaagctgcattactgagtgttccaagctgccgacaaggccg            ctgtttgctaccaaaagtggacgaattgagagacgagggttaaggcatcatctccaagc            agagattaaaatgtgcactttgcaaaaattggagagagagctttaaggcatgggctgtt            gcccactaagccaaagattccccaaaagccgaatttgcgaagtatccaagctggtgact            gatttgactaaagtacatacagaatgttccatggcgaccttttagaatgtgctgatgacag            agcagatttgctaagtatatctgcgaaaatcaagattcaatcagctctaagctgaaggaat            gttgcgagaaccactgttagaaaaatcgattgtattgctgaagttgaaaatgatgagatg            cctgctgacttgccttcttccgctgattttgttgagtcgaaggatgtctgtaagaattatg            ctgaagctaaagacgtttcctgggtatgttcttatatgagtacgcaagacgtcaccagatt            actctgtggfctgctactgagattggctaaaacatacagacaacgctggagaagtgctg            tctgccgctgacctcatgagtctatgcaaaggtttttgatgaattcaaacattggttga            agagcctcaaaacttgataaagcagaactgtgagctgtttgagcaattgggtgagataag            ttcaaaaatgccctgttggtgagatatacaaaaaaggtacccaagttcaacgccacttt            agttgaagtgtccagaaatcttgtaaagtggtagcaaatgttgaagcatccagaagc            caagcgaatgccctgtgctgaggattatctgtccgtcgtgttgaaccaattgtgcgtattac         </p>
--	---

		<p>acgaaaaaacccagtctctgatagagtcaccaaattgtgactgagtcactagttaatag  aaggccttgTTTTccgctttggaagttgatgaaacctacgtgcctaaggaattaacgctga  gacctttacctttcacgctgacatttgactttgagtgaaaaagagcgtcaaatcaaaaagc  aaaccgctctgtgaattggtaaacacaagcctaaggctacgaaggagcagcttaaag  ccgcatggacgatttcgccgatttgTgaaaaatgctgtaaagctgatgacaaggaaac  atgtttcgctgaagagggaaagaaattggTtgcggccagtcaggccgacttggttgc  ccatcatcaccatcac</p>
30	<p>FP220  HSA-EGF-C1-  C2</p>	<p>DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQSPFEDH  VKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTV  ATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKDDNP NLPRL  VRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPEL  LFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKAS  SAKQRLK CASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAE  VSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQ  DSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAAD  FVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSVLL  LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQ  NLIKQNC ELFQ LGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLV  EVSRLNGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCV  LHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKE  FNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKAT  KEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVA  ASQAGGSGGSGGSGGSLDICKSNPCHNGGLCEEISQEV R  GDVFPSYTCTCLKGYAGNHCETKCVEPLGMENGN IANS  QIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSN  DDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQ GASRLASHEYLKAFK  VA YSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKN AVHVNLF  ETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLG  LKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGN  FNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGS  VQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDN  HSHKKNL FETPILARYVRILPVAWHNR IALRLELLGCGS  HHHHHH</p>
31	<p>FP220  Нуклеиновая</p>	<p>gacgccacaagagc gaggtggccaccggttcaaggacctgggcgaggaaaacttc  aaggccctggtgctgatcgcttcgccagctacctgcagcagagccccttcgaagatcac</p>

	КИСЛОТА	<p> gtaaagttagtcacgaggttacggaattcgaaagacatgcgttgctgacgaatccgct  gagaattgtgacaagagtttgcacactttattcggagataagttgtgtactgtagctactttga  gagagacttacggtgaaatggctgactgctgtgcaaacaggaaccagaacgtaacgaa  tgtttccttcagcataaggatgataaccctaacctccaaggcttgtaggccagaagtcca  cgtgatgtgcaccgccttccatgataatgaagagactttcttaaaaagtacctatacagat  tgcaaggcgtcatccatattttacgcccagagctgttgttttcgcaagagatacaaag  ctgcattfactgagtgttccaagctgccgacaaggccgctgtttgctaccaaaagttggac  gaattgagagacgagggtaaggcatcatctgccaagcagagattaaaatgtgcatctttg  caaaaattggagagagagcttttaaggcatgggctgttcccgaactaaagccaaagattcc  caaaagccgaatttctgaagtatccaagctggtgactgattgactaaagtacatacaga  atgttgccatggcgaccttttagaatgtgctgatgacagagcagatttggctaagtatatctg  cgaaaatcaagattcaatcagctctaaagctgaaggaatgttgcgagaaaccactgtagaa  aatcgcattgtattgctgaagtgaaaatgatgagatgcctgctgacttgccttcttggc  gctgattttgtgagtcgaaggatgctgtaagaattatgctgaaactaaagacgtttcctg  ggtatgttcttatatgagtacgcaagacgtcaccagattactctgtggttctgactgaga  ttggctaaaacatacagagacaacgctggagaagtgtgtgctgccgctgacctcatgag  tgctatgcaaaggttttgatgaattcaaccattggttgaagagcctcaaaactgataaag  cagaactgtgagctgtttgagcaattgggtgagtataagttcaaaaatgcctgttgggtgag  atatacaaaaaaggtacccaagtccaacgccactttagttgaagtgccagaaatcttg  gtaaagtgggtagcaaatgttgaagcatccagaagccaagcgaatgcctgtgctgag  gattatctgtccgtcgtgttgaaccaattgtgcgtattacagaaaaacccagctctgat  agagtcaccaaatgttgcactgagtcactagttaatagaaggcctgttttccgcttggaa  gttgatgaaacctacgtgcctaaggaatttaacgctgagacctttaccttcacgctgacatt  tgtactttgagtgaaaaagagcgtcaaatcaaaaagcaaacgctctgttgaattggtgaa  acacaagcctaaggctacgaaggagcagcttaaagccgcatggacgatttcgccgactt  tgttgaaaaatgctgtaaagctgatgacaaggaaacatgttctgctgaagagggaagaa  attggttgcggccagtcaggccggaggaagcggaggatctggcgggtccggaggctct  ctagacatctgcagcaagaaccctgccacaacggcggcctgtgcaagagatcagcc  aggaagtgcggggcgacgtgtccccagctacacctgtacctgctgaagggttacgcc  ggcaaccactgcgagactaagtgcgtggaaccctgggcatggaaaacggcaatctg  ccaacagccagatcggccagctccgtgcgctgacctttctgggactgcagcactgg  gtgcccagctggccagactgaacagagccggcatggtgaaacgctggacccccagc  agcaacgacgacaacccttgatccaggtgaacctgctgcggcggatgtgggtgacag  gcgtggtgacacagggcggcagcagactggccagccacgagtacctgaaggcctttaa  ggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaaac </p>
--	---------	--



		<p>           acaaagaatttgtgggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagaca            cccgtggaagcccagctacgtcggctgtacccaccagctgccacaccgctgcacct            gagattcagctgctgggctgcgagctgaacggctgcgccaaccccctgggcctgaag            aacaacagcatccccgacaagcagatcaccgctccagcagctacaagacctggggcc            tgcacctgttcagctggaaccccagctacgcccggctggacaagcagggcaactcaac            gcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctgcaggtggacctgggcagc            agcaaagaagtaccggcatcatcaccagggggccagaaacttcggcagcgtgcagt            tcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtacca            ggacccccggaccggcagctccaagatctccccggcaactgggacaaccacagcca            caagaagaatctgttcgaaacccccatctggccagatagctcgggatcctgccctggc            ctggcacaaccggatcgcctgagactggaactgctgggatgtggctctcaccaccacc            atccat         </p>
32	FP250 EGF-HSA	<p>           LDICKNPCHNGGLCEEISQEVKRVDFPSYTCCLKGYA            GNHCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQ            YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH            TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQH            KDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA            RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAA CLLPK            LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARL            SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR            ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE            MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EY            ARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK            VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELGEYKFQNALLVRY            TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMPCA            EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF            SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA            LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKE            TCFAEEGKKLVAASQAALGLGSHHHHHH         </p>
33	FP250 Нуклеиновая кислота	<p>           ctggacatctgcagcaagaatcctgccacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaa            gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg            caaccactgcgagacaaaaggatccgatgctcacaagagcgaggtggcccacagattc            aaggatctggcggaagagaactcaaggccctggtctgacgccttcgctcagtatctc            cagcagagccccttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtaccgagttcgccaa            gacctgtgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacaccctgttcg         </p>

		<p>gcgacaagctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactg  ctgtgccaagcaagagccccgagagaaacgagtgttctctgcagcacaaggacgacaac  cccaacctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgcctttcacgac  aacgaggaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctacttt  tatgccctgagctgctgttcttcgccaagcgggtataaggccgcttaccgaatgttgc  aggccgctgataaggctgcctgtctgctgctaagctggacgagctgagagatgagggc  aaagccagctctgccaagcagagactgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgaga  gagcttttaaggctgggcccgttgcagactgagccagagatttctaaggccgagttgc  cgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgtgtcacggcg  atctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccag  gacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgaaaagtctc  actgtatcggcagggtgaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggctgcc  gattcgtggaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgttctg  ggcatgttctgtatgagtaccccgcagacaccccactattctgtggttctgctgtgcg  gctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgtgcgccgctgccgatcctcacg  agtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctga  tcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccctg  ctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggtgaggtgtcc  cggaatctgggcaaagtgggcagcaagtgttgaagcaccctgaggccaagagaatgc  cttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaa  cccctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggcct  tgctttagcgccttggaaagtgacgagacatactgccc aaagagttcaacgccgagac  attcacctccacgccgacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagc  agacagccctggtcgagctggttaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaa  ggccgtgatggacgacttcgccgctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaag  agacatgcttcgccgaagagggaagaaactggtggtcctcctcaggtgctctcggga  cttggctctcaccaccaccatcaccat</p>
34	FP260 EGF-HSA-C1	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA  GNHCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQSPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH  TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQEPERNECFLQH  KDDNP NL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK  LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARL  SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR</p>

		<p>ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE  MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY  ARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK  VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRY  TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCA  EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF  SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA  LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKE  TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCVEPLG  MENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLRNAGM  VNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVVTQGASRLA  SHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDIHDVNKKHKEFVGNWN  KNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGC  GSHHHHHH</p>
35	<p>FP260  Нуклеиновая  кислота</p>	<p>ctggacatctgcagcaagaatccttgcacacaacggcgccctgtgcgaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaaggatccgatgctcacaagagcgaggtggcccacagattc  aaggatctggcggaagagaacttcaaggccctggtgctgacgccttcgctcagtatctc  cagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaa  gacctgtgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcg  gcgacaagctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactg  ctgtgccaaagcaagagcccagagaaacgagtgcttctgcagcacaaggacgacaaac  cccaacctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgac  aacgaggaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctacttt  tatgccctgagctgctgttcttcgccaagcgggtataaggccgcttcaccgaatgttgc  aggccgctgataaggctgctgtctgctgcttaagctggacgagctgagagatgagggc  aaagccagctctgccaagcagagactgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgaga  gagctttaaggcctgggcccgtgccagactgagccagagatttctaaggccgagtttgc  cgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgctgtcacggcg  atctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccag  gacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgaaaagtctc  actgtatcggcgaggtgaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggctgcc  gattcgtggaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgagggccaaggatgtgttctg  ggcatgttctgtatgagtaccccgcagacaccccgaactattctgtgttctgctgctgcg  gctggccaaaacctacgagacaacctggaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacg</p>

		<p>           agtgttatccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctga            tcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctg            ctctgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggtgaggtgtcc            cggaatctgggcaaagtgggcagcaaggttgcaagcacctgaggccaagagaatgc            ctgcccaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgctgtgcacgagaaaa            cccctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctctgaacagaaggcct            tgccttagcgcctggaagtggacgagacatactgcccagaagttcaacgccgagac            attcacctccacgccgacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagc            agacagccctggtcagctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaa            ggccgtgatggacgacttcgccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaag            agacatgcttcgccgaagagggaagaaactggtggtgcctctcaggtgctctcgga            ctggagggaagcggagatctggcggttcggaggctctgtgtggaacccctcgcat            ggaaaacggcaatatcgccaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtgacattct            gggactgcagcactgggtgccgagctggctagactgaatagagccggcatggtcaac            gctggacaccagcagcaacgacgataacccttgattcaagtgaacctgctgcccgg            tatgtgggtcacaggtgtttgttacagggcgctctagactggccagccacgagtatctg            aaggccttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgactcatccacgacgtg            aacaagaagcacaagagttgtcggaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacc            tttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcccgtgtacctacaagctgtcacaccg            cctgcactctgagattcgaactgctgggatgcccgtctcaccaccaccatccat         </p>
36	FP270 EGF-HSA-C2	<p>           LDICKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA            GNHCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ            YLQQSPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH            TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQH            KDDNPNL PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA            RRHPYFYAP ELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK            LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARL            SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR            ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE            MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY            ARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK            VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELGEYKFQNALLVRY            TTKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCA            EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF            SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA         </p>

		<p>LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKE  TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSSGSSGSSGGSCANPLG  LKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGN  FNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGS  VQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDN  HSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGCGS  HHHHHH</p>
37	<p>FP270  Нуклеиновая  кислота</p>	<p>ctggacatctgcagcaagaatccttgcacacacggcgccctgtgcgaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaaggatccgacgccacaagagcgaggtggcccaccggtt  caaggacctgggagagaaaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgccagtfacc  tgcagcagagccccttcaagatcacgtaaaagttagcaacgaggttacggaattcgaa  agacatgcgttgctgacgaatccgctgagaatttgacaagagttgcacactttatcgga  gataagttgtgactgtactttagagagacttacggtgaaatggctgactgctgtgc  aaaacaggaaccagaacgtaacgaatgttccctcagcataaggatgataaccctaacctt  ccaaggctttaggccagaagtcgacgtgatgtgcaccgccctccatgataatgaagag  actttcttaaaaagtacctatacagattgcaaggcgtcatccatattttacgcccagag  ctgttgttttcgaaagagatacaaaagctgcattfactgagtgttccaagctccgacaa  ggccgcttgttctacaaagttggacgaattgagagacgagggtaaggcatcatctgc  caagcagagattaaaatgtgcatctttgcaaaaattggagagagagctttaaggcatgg  gctgttcccgaactaagccaaagattccaaaagccgaatttctgaagtatccaagctg  gtgactgattgactaaagtacatacagaatgttccatggcgacctttagaatgtgctgat  gacagagcagatttggctaagtatactgcgaaaatcaagattcaatcagctctaagctga  aggaatgttgcgagaaaccactgttagaaaaatcgattgtattgctgaagttgaaaatgat  gagatgcctgctgacttgccttcttggcgtgatttgtgagtcgaaggatgtctgtaag  aattatgctgaagctaaagcgtttcctgggtatgttcttatatgagtacgcaagacgtcac  ccagattactctgtgttctgctactgagattggctaaaacatacagacacgctggaga  agtgctgtgctgccgctgacctcatgagtgtatgcaaaggttttgatgaattcaacctat  tggttgaagaccccaaaactgataaagcagaactgtgagctgttgagcaattgggtga  gtataagttcaaaatgccctgttggtagatatacaaaaaggtagcccaagttcaacg  cccactttagttgaagtgtccagaaatcttggtaaagtggtagcaaatgttgaagcatcc  agaagccaagcgaatgccctgtgctgaggattatctgtccgtcgtgttgaaccaattgtgc  gtattacacgaaaaaaccctgctctgatagagtcacaaatgttgcactgagtcactagt  taatagaaggccttgtttccgcttggaaagtgatgaaacctacgtgcctaaggaatttaa  cgctgagacctttaccttcacgctgacattgtactttgagtgaaaaagagcgtcaaatcaa</p>

		<p>aaagcaaaccgctcttggtaattggtgaaacacaagcctaaggctacgaaggagcagct  taaagccgcatggacgatttcgccgcatfttgtaaaaatgctgtaaagctgatgacaag  gaaacatgfttcgctgaagagggaaagaaattggtgcccagtcaggccgacttgg  ttgggaggaagcggaggatctggcggtccggaggctcttgcccaacccctgggct  gaagaacaacagcatccccgacaagcagatcaccgectccagcagctacaagacctgg  ggcctgcacctgttcagctggaacccagctacgcccggctggacaagcagggaactt  caacgcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctgcaggtggacctggg  cagcagcaaagaagtgaccggcatcatcaccagggggccagaaacttcggcagcgt  gcagttcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgcceaactggaccgagt  accaggacccccggaccggcagctccaagatctccccggcaactgggacaaccaca  gccacaagaagaatctgttcgaaacccccatcctggccagatacgtgaggatcctgcc  gtggcctggcacaaccggatgccctgagactggaactgctgggatgtggctctacca  ccaccatcaccat</p>
38	FP280 EGF(RGE)- HSA-C1-C2	<p>LDICKNPNCHNGGLCEEISQEV<b>RGE</b>VFPSYTCTCLKGYA  GNHCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH  TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQH  KDDNPNLPRLV RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPK  LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARL  SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR  ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE  MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY  ARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK  VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELGEYKFQNALLVRY  TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCA  EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF  SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA  LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKE  TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCVEPLG  MENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGM  VNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVVTQGASRLA  SHEYLKAFKVAYS LN GHEFDFIHDV NKKHKEFVGNWN  KNAVHVNL FETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCE  LNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSYK TWGLHLFSWNPS</p>

		<p>YARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGI  ITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGS  SKIFPGNWDNHSKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIA  LRLELLGCGSHHHHHH</p>
39	<p>FP280  Нуклеиновая  кислота</p>	<p>ctggacatctgcagcaagaatccttgccacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgagggtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaaggatccgatgctcacaagagcgaggtggcccacagattc  aaggatctgggcgaagagaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgctcagtatctc  cagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaa  gacctgtgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcg  gcgacaagctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactg  ctgtgccaagcaagagcccagagaaacgagtgttctctgcagcacaaggacgacaac  cccaacctgectagactcgtgcgaccgaagtggatgtgatgtcaccgctttcacgac  aacgaggaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctacttt  tatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcgggtataaggccgcttcaccgaatgttgc  aggccgctgataaggctgcctgtctgctgctaagctggacgagctgagagatgagggc  aaagccagctctgccaagcagagactgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgaga  gagcttttaaggcctgggcccgttgcagactgagccagagatttctaaggccgagtttgc  cgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaagggtgcacaccgagtgctgtcacggcg  atctgtggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccag  gacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgaaaagtctc  actgtatcgccgaggtgaaaaacgacgagatgcctgccgatctgctagcctggctgcc  gattcgtggaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgttctg  ggcatgtttctgtatgagtaccccgcagacaccccactattctgtgttctgctgctgcg  gctggccaaaacctacgagacaacctgaaaaatgtgcgccgctgccgatcctcacg  agtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctga  tcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctg  ctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggtgaggtgtcc  cggaatctggcaaaagtgggcagcaaggttgcaagcacctgaggccaagagaatgc  cttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaa  cccctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggcct  tgcfttagcgcctggaaagtggacgagacatactgccc aaagagttcaacgccgagac  attcacctccacgccgacatctgtacctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagc  agacagccctggtcgagctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaa  ggccgtgatggacgacttcgccgctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaag</p>

		<p>agacatgcttcgccgaagagggaagaaactggtggctgcctctcaggctgctctcgga  cttggaggaagcggaggatctggcgggtccggaggctcttgtgtggaacccctcggcat  ggaaaacggcaatcgcctaagccagattgccgccagcagcgtcagagtacattct  gggactgcagcactgggtgccgagctggctagactgaatagagccggcatggtcaac  gcctggacaccagcagcaacgacgataacccttggattcaagtgaacctgctcggcg  tatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgcctctagactggccagccacgagtatctg  aaggcctftaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtg  aacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacc  tgttcgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtaccctacaagctgtcacaccg  cctgcactctgagattcgaactgctgggatgagctgaacggctgtgctaactctctggg  cctgaagaacaacgcatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagacat  ggggcctgcacctgttcagctggaaccccttctacgccagactggacaagcagggaac  tcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctggg  cagcagcaagaagtgacaggcatcaccagggcgccagaaattcggcagcgtg  cagttgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgcacaactggaccgagt  caggaccctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagcc  acaagaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgacttctgcccgtggc  ctggcacaacagaattgccctgagactggaactgctcggctgtggetctcaccaccacca  tcacat</p>
40	FP320 EGF-HSA D3- C1-C2-His	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA  GNHCETKGSLEVEEPQNLKQNCLEFEQLGEYKFQNALLV  RYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMP  CAEDCLSVFLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNGRP  CFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQ  TALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADD  KETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCVEP  LGMENGNIAANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLNRA  GMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGAS  RLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGN  WNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELL  GCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSYKTWGLHLFSW  NPSYARLDKQGNFNWVAGSYGNDQWLQVDLGSSEKVE  TGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPR  TGSSKIFPGNWDNHSKKNLFFETPILARYVRILPVAWHN  RIALRLELLGCGSHHHHHH</p>



41	<p>FP320  Нуклеиновая  кислота</p>	<p>ctggacatctgcagcaagaatccttgccacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaaggatccctggtggaagaaccccagaacctgatcaagcag  aactgcgagctgttcgagcagctggcgagtacaagtccagaatgccctgctcgtgcg  gtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggtcgaggtgtccagaaacct  gggcaaagtgggcagcaagtgtgcaagcacctgaggccaaaagaatgccctgcgcc  gaggattgcctgagcgtgttctgaatcagctgtgctgtgctgcacgagaaaacctgtgt  ccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctggtcaacggcagaccttgccttagc  gccctggaagtggatgagacatacgtgcccaaagagtcaacgccgagacattcaccttc  cacgccgacatctgtaccctgagcagaaagagcggcagatcaagaagcagacagcc  ctggtcgagctggtcaagcacaagcctaaggccaccaagaacagctgaaggccgtga  tggacgacttcgccgccttcgtgaaaagtgttcaaggccgacgacaaagagacatgc  ttcgccgaagagggcaagaaactggtggctgcctctcaggtgctctcggacttggagg  aagcggaggatctggcggttccggaggctcttgtgtggaacccctcggcatggaaaacg  gcaatatgccaatagccagatgccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactg  cagcactgggtgccagagctggctagactgaatagagccggcatggtcaacgcctgga  caccagcagcaacgacgacaacctggattcaagtgaacctgctgcggcgtatgtgg  gtcacaggtgtgttacacagggcgcctctagactggccagccacagatctgaaggcc  ttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgaactcatccacgacgtgaacaag  aagcacaagagtttgcggcaactggaacaagaacgccgtgacgtgaacctgttcga  gacacctgtggaagccagtagctgcggctgtacctacaagctgtcacaccgcctgca  cactgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaactcttgggcctga  agaacaacagcatccccgataagcagatcaccgcctccagcagctataagacatgggg  cctgcacctgttcagctggaacctagctacgccagactggacaagcagggcaacttaa  tgctgggtggccggcagctacggcaatgatcaatggctgcaagtggacctgggcagc  agcaaagaagtaccggcatcattaccagggcgcaagaatttcggcagcgtgcagtt  cgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcggcaactggaccgagtatcag  gacctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagccaca  agaagaatctgttcgaaacctatctctggccagatatgtgcgcattctgccctggcctg  gcacaacagaattgccctgagactggaactgctcggctgtggctctcaccaccacatca  ccat</p>
42	<p>FP330  EGF-HSA-C1-  C2</p>	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA  GNHCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQ  YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH  TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQH</p>

		<p>KDDNPNLPRPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK  LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARL  SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR  ADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLLEKSHCIAEVENDE  MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY  ARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK  VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRY  TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCA  EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF  SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA  LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKE  TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCVEPLG  MENGNIANSQIAASSVRVTFGLQHWPELARLNRAGM  VNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVVTQGASRLA  SHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWN  KNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCE  LNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPS  YARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGI  ITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGS  SKIFPGNWDNHSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIA  LRLELLGC</p>
43	<p>FP330  Нуклеиновая  кислота</p>	<p>ctggacatctgcagcaagaatcctgccacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaaggatccgatgctcacaagagcgaggtggcccacagattc  aaggatctggcggaagagaactcaaggccctggtgctgctgccttcgctcagtatctc  cagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaa  gacctgtgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcg  gcgacaagctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactg  ctgtgccaagcaagagcccagagaaaacgagtgtctcctgcagcacaaggacgacaa  cccaacctgectagactcgtgcgaccgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgac  aacgaggaaacctcctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctacttt  tatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcgggataaggccgcttcaccgaatgtgcc  aggccgctgataaggctgcctgtctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggc  aaagccagctctgccaagcagagactgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgaga</p>

	<p>gagctttaaggcctgggcccgtgccagactgagccagagattcctaaggccgagttgc cgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgtgtcacggcg atctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccag gacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgaaaagtctc actgtatcggcgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggctgcc gattcgtggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgttctg ggcatgtttctgtatgagtaccccgcagacaccccgactattctgtggttctgctgtgcg gctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgtgcgcccgtgccgatcctcacg agtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctga tcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctggcgagtacaagttccagaatgcctg ctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggtgaggtgtcc cggaatctgggcaaagtggcgagcaagtgtgcaagcaccctgaggccaagagaatgc ctfgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaa cccctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggcct tgctttagcgccttggaaagtggacgagacatactgccc aaagagttcaacgccgagac attcacctccacgccgacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagc agacagccctggtcagctggtaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaa ggccgtgatggacgacttcgccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaag agacatgcttcgccgaagagggaagaaactggtggctgcctctcaggctgctctcgga ctggaggaagcggagatctggcggtccggaggctcttgtgtggaacccctcggcat ggaaaacggcaatcgc caatagccagattgccgccagcagcgtcagagtgacattct gggactgcagcactgggtgccgagctggctagactgaatagagccggcatggtcaac gcctggacaccagcagcaacgacgataaccttggattcaagtgaacctgctgcggcg tatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgcctctagactggccagccacgagtatctg aaggcctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtg aacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacc tgttcgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtacctacaagctgtcacaccg cctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaactctctggg cctgaagaacaacgacatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagacat ggggcctgcacctgtcagctggaacccctcttacgccagactggacaagcagggaac ttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctggg cagcagcaaagaagtgacaggcatcatcaccagggcgccagaaattcggcagcgtg cagtttgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcggcaactggaccgagtat caggaccctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagcc acaagaagaatctgttcgaaacctatcctggccagatatgtgcgattctgcccgtggc</p>
--	--

		ctggcacaacagaattgccctgagactggaactgctcggtgt
44	FP278 EGF-HSA-C1- C2 His-метка	LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYA GNHCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLH TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQH KDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAA CLLPK LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARL SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EY ARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELG EYKFQNAL LVRY TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCA EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCF SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCVEPLG MENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGM VNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVV TQGASRLA SHEYLKAFKVA YSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWN KNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCE LNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPS YARLDKQGNFNAAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGI ITQGARNFGSVQFVAS YKVA YSNDSANWTEYQDPRTGS SKIFPGNWDN HSHKKNL FETPILARYVRILPVAWHNRIA LRLELLGCGSHHHHHH
45	FP278 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgccacaacggcggtgtgcgaagagatttctcaa gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg caaccactgcgagacaaaaggatccgatgctcacaagagcggaggtggcccacagattc aaggatctggcgaagagaactcaaggccctggtgctgacgccttcgctcagtatctc cagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaa gacctgtgtggccgatgagagcggcagaactgtgataagagcctgcacacctgttcg gcgacaagctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactg ctgtgccaaagcaagagcccagagaaacgagtgttctctgcagcacaaggacgacaac

	<p> ccccaacctgcttagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgaccgcctttcacgac  aacgaggaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatcgcagacggcaccctacttt  tatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcggataaggccgcttaccgaatgttgcc  aggccgctgataaggctgectgtctgctgctaagctggacgagctgagagatgagggc  aaagccagctctgccaagcagagactgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgaga  gagctttaaggcctgggcccgtgccagactgagccagagattcctaaggccgagttgc  cgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgtgtcacggcg  atctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccag  gacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgaaaagtctc  actgtatcgcggaggtgaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggctgcc  gatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgagcccaaggatgtgtttctg  ggcatgtttctgtatgagtaccccgcagacaccccgactattctgtggttctgctgtcgcg  gctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacg  agtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctga  tcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctggcgagtagaagttccagaatgccctg  ctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggtgaggtgtcc  cggaatctgggcaaagtgggcagcaaggttgcaagcacccctgagcccaagagaatgc  cttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgtgcacgagaaaa  cccctgtgtccgacagagtaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggcct  tgctttagcgcctggaagtggacgagacatactgccc aaagagtcaacgccgagac  attcacctccacgccgacatctgtacctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagc  agacagccctggtcagctggtaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaa  ggccgtgatggacgacttcgccgctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaag  agacatgcttcgccgaagagggcaagaaactggtggtgcctctcaggtgtctcggga  cttgagggaagcggaggatctggcggttcggaggctctgtgtggaacccctcggcat  ggaaaacggcaatatcgccaatagccagattgccccagcagcgtcagagtacattct  gggactgcagcactgggtgccgagctggctagactgaatagagccgcatggtcaac  gcctggacaccagcagcaacgacgataaccttgattcaagtgaacctgctgcggcg  tatgtgggtcacaggtgttttacacagggcgcctctagactggccagccacgagtatctg  aaggcctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtg  aacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacc  tgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgcggctgtacctacaagctgtcacaccg  cctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaactctctggg  cctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagacat  ggggcctgcacctgttcagctggaaccttcttacgccagactggacaagcagggcaac </p>
--	---

		<p>ttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctggg  cagcagcaaagaagtgacagggcatcatcaccagggcgccagaaatttcggcagcgtg  cagtttggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagat  caggacctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagcc  acaagaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgcaattctgccccgtggc  ctggcacaacagaattgcctgagactggaactgctcggctgtggctctcaccaccaca  tcacat</p>
46	FP068	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYA  GNHCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYL  QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF  GDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFHQKD  DNPNLPRLVPRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR  HPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLD  ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQ  RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRAD  LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP  ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR  HPDYSVVLRLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD  EFKPLVEEPQNLKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK  VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDY  LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL  EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE  LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF  AEEGKKLVAASQAALCVEPLGMENGNANSQIAASSVR  VTFLGLQHWVPELARLNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQ  VNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAAYSLNG  HEFDFIHDVNKKHKEFVGNWKNNAVHVNLFETPVEAQ  YVRLYPTSCHTACTLRFELGCELNGCANPLGLKNNSIP  DKQITASSYKRWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWV  AGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVA  SYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSKK  NLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC</p>
47	<p>FP068  Нуклеиновая  кислота</p>	<p>ctggacatctgtagcaagaacccttgcacacggcgccctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggctacgccgg  caaccactgcgagacaagatgcccacaagagcgaggtggccccacagattcaagat</p>

	<p> ctgggcgaagagaacttcaaggccctggtgctgatcgccctcgtcagtatctccagcag  agccctttcgaggaccacgtgaagetggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg  tgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgaca  agctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgcc  aagcaagagcccgagagaaacgagtgtctcctccagcacaaggacgacaaccccaac  ctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgctttcacgacaacgag  gaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgcc  ctgagctgctgttcttcgccaagcgggtataaggccgcttcaccgaatgttgccaggccg  ctgataaggctgcctgtctgtgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaaaagcc  agctctgccaagcagagactgaaatgcgccagcctccagaagttcggcgagagagcttt  taaggcctgggcccgttccagactgagccagagatttctaaggccgagtttgcgaggt  gtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgtgtcacggcgatctgt  ggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagc  atcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgtggaaaagtctactgtat  cgccgaggtggaaaacgacgagatgctgcccgatctgcttagcctggctgccgatttcg  tgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtttctgggcatg  tttctgtatgagtacgcccgcagacaccccactattctgtggttctgtgctgcggctggc  caaaacctacgagacaacctggaaaaatgtgcgccgctgccgactctcacgagtgtt  atgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctgatcaag  cagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctgctcgt  gcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccgga  atctgggcaaaagtgggagcaaggttgcaagcaccctgaggccaagagaatgccttgc  gccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacccc  tgttccgacagagtgaccaagtctgtaccgagagcctcgtaacagaaggccttgcctt  tagcgccctggaagtggacgagacatactgcccgaagagttcaacgccgagacattca  ccttccacgccgacatctgacacctgcccagagaaagagcggcagatcaagaagcagac  agccctggtcgagctggtaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggcc  gtgatggacgacttcgccgcttctgcgagaagtgtgcaaggccgacgacaagagac  atgcttcgccgaagagggcaagaaactggtggctgcttctcaggccgctctgtgtgtgga  accctcggcatggaaaacggcaatctgccaatagccagattgccgccagcagcgtca  gagtgacatttctgggactgcaaacctgggtgcccgagctggctagactgaatagagcc  ggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataatcctggattcaagtga  cctgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgtgttacacaggccgcaagcagactggcca  gccacgagtatctgaaggcctttaaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgact  tcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacgcc </p>
--	--

		<p>gtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtaccctaca  agctgtcacaccgctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgt  gctaatcctctgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctc  cagctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaaccttcttacgccagactgga  caagcagggcaactcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgc  aagtggacctgggcagcagcaaagaagtgacagggcatcatcacccaaggggccagaa  atttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcggc  aactggaccgagatcaggaccctagaaccggcagctccaagatcttccccggcaattg  ggacaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaacctatcctggccagatatgtgc  gcattctgcccgtggcctggcacaacagaattgccctgagactggaactgctcggctgc</p>
48	FP776	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA  GNHCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYL  QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF  GDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKD  DNPNLPRLV RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR  HPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLD  ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQ  RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRAD  LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP  ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR  HPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAADPHECYAKVFD  EFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKK  VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDY  LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL  EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE  LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF  AEEGKKLVACVEPLGMENGNANSQIAASSVRVTFGLGLQ  HWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRM  WVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFDIHD  VNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTS  CHTACTLRFELGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSS  YKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFN AWWAGSYGNDQ  WLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSN  DSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFETPILA  RYVRILPVAWHNRIALRLELLGC</p>



49	FP776 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgtagcaagaaccttggcacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg caaccactgcgagacaaggatgccacaagagcgaggtggcccacagattcaaggat ctgggcgaagagaacttcaagccctgggtctgatcgcttcgctcagtatctccagcag agcccttfcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg tgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagacctgcacacctgttcggcgaca agctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgcc aagcaagagcccgagagaaacgagtgttctctccagcacaaggacgacaacccaac ctgcctagactcgtgcgaccgaagtggatgtgatgtgcaccgctttcacgacaacgag gaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctactttatgcc ctgagctgctgttcttcgccaagcgggtataaggccgcttcaccgaatgttggcaggccg ctgataaggctgcctgtctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaagcc agctctgccaagcagagactgaaatgccagcctccagaagttcggcgagagagcttt taaggcctgggctgtgccagactgagccagagatttctaaggccgagttgccgaggt gtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgctgtcacggcgatctgt ggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagc atcagcagcaagctgaaagagtgctgcgagaagcccctgctgaaaagtctcactgtat cgccgaggtggaaaacgacgagatgctgcccgatctgcttagcctgggtgccatttcg tggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgttctgggcatg tttctgtatgagtacgcccgcagacaccccgaactattctgtgttctgctgtgcggtggc caaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacgagtgtt atgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctgatcaag cagaactgcgagctgttcgagcagctgggagagtacaagttccagaatgccctgctgt gcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggttgaggtgtcccgga atctgggcaaaagtgggcagcaagtgtgcaagcaccctgaggccaagagaatgccttgc gccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacccc tgttccgacagagtgaccaagtctgtaccgagagcctcgtaacagaaggccttgcctt tagcgccttggaaagtggacgagacatactgtcccaaaagattcaacgccgagacattca ccttcacgccgacatctgacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagac agccctggtcagctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggcc gtgatggacgacttcgcccttctgcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaagagac atgcttcgccgaagagggcaaaaactggtggcctgtgtggaacccctcgccatggaaa acggcaatatcgccaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtacatttctggga ctgcaaacctgggtgcccgagctggctagactgaatagagccggcatgttcaacgcctg gacaccagcagcaacgacgataatccctggattcaagtgaacctgctgcggcgtatgt
----	---------------------------------	---

		<p>gggtcacaggtgtgttacacagggcgcaagcagactggccagccacgagtatctgaag  gctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgaactcatccacgacgtgaac  aagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgtt  cgagacacctgtggaagcccagctacgtgaggctgtacctacaagctgtcacaccgct  gcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgctaactctctggcct  gaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagacatgg  ggcctgcacctgttcagctggaaccccttcttacgccagactggacaagcagggcaactc  aatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggcag  cagcaaagaagtgacaggcatcatcaccaaggggccagaaatttcggcagcgtgcag  ttcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatca  ggaccctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagccac  aagaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgcattctgccctggcct  ggcacaacagaattgcctgagactggaactgctcggctgc</p>
50	FP284	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA  GNHCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQ  YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH  TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQH  KDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPK  LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARL  SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR  ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE  MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EY  ARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK  VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELGEYKFQNAL LVRY  TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCA  EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCF  SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA  LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKE  TCFAEEGKKLVAASQAALGVGGSGGSGGSGGSCVEPL  GMENGN IANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAG  MVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRL  ASHEYLKAFKVAYS LNHGHEFDIHDV NKKHKEFVGNW  NKNAVHVNL FETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLG  CELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWN</p>

		PSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVT GIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRT GSSKIFPGNWDNHSKKNLFETPILARYVRILPVAWHNR IALRLELLGC
51	FP284 Нуклеиновая кислота	ctggacatctgcagcaagaatccttgccacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaa gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg caaccactgcgagacaaaaggatccgatgctcacaagagcgaggtggcccacagattc aaggatctgggcgaagagaactcaaggccctggtgctgacgccttcgctcagtatctc cagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaa gacctgtgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcg gcgacaagctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactg ctgtgccaagcaagagcccagagaaacgagtgttctctgcagcacaaggacgacaa cccaacctgectagactctgagaccgaagtggatgtgatgtgaccgccttcacgac aacgaggaaacctctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcacccctacttt tatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcgggataaggccgcttcaccgaatgttgc aggccgctgataaggctgcctgtctgctgctaagctggacgagctgagagatgagggc aaagccagctctgccaagcagagactgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgaga gagcttttaaggcctgggccgttgccagactgagccagagatttctaaggccgagtttc cgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaagggtgcacaccgagtgtctcagggcg atctgtggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccag gacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgaaaagtctc actgtatgccgaggtgaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggtgcc gattcgtggaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgttctg ggcatgtttctgtatgagtaccccgcagacaccccactattctgtgttctgctgctgcg gctggccaaaacctacgagacaacctgaaaaatgtgcgccgctgccgatcctcacg agtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctga tcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccctg ctctgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggtgaggtgtcc cggaatctgggcaagtgggcagcaaggttgcaagcacccctgaggccaagagaatgc cttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaa cccctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggcct tgccttagcgccttggaagtggacgagacatactgccc aaagagttcaacgccgagac attcacctccacgccgacatctgtacctgagcagagaaagagcggcagatcaagaagc agacagccctggtcagctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaa ggccgtgatggacgacttcgccgctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaag

		<p>agacatgcttcgccgaagagggaagaaactggtggctgcctctcaggctgctctcgga  gtgggaggaagcggaggatctggcgggtccggaggctcttgtgtggaaccctcgcat  ggaaaacggcaatcgcgaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtacattct  gggactgcagcactgggtgccgagctggctagactgaatagagccggcatggtcaac  gcctggacaccagcagcaacgacgataacccttgattcaagtgaacctgctcgggc  tatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgcctctagactggccagccacgagtatctg  aaggcctftaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtg  aacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacc  tgttcgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtacctacaagctgtcacaccg  cctgcactctgagattcgaactgctgggatgagctgaacggctgtgctaactctctggg  cctgaagaacaacgacatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagacat  ggggcctgcacctgttcagctggaacccttctacgccagactggacaagcagggcaac  ttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctggg  cagcagcaagaagtgacaggcatcatcaccagggcgccagaaattcggcagcgtg  cagtttgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgcgaactggaccgagt  caggaccctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagcc  acaagaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgattctgcccgtggc  ctggcacaacagaattgccctgagactggaactgctcggtgt</p>
52	FP138	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA  GNHCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH  TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQEPERNECFLQH  KDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK  LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARL  SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR  ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE  MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY  ARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK  VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELGEYKFQNALLVRY  TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCA  EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF  SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA  LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKE  TCFAEEGKKLVAASQAALGGSGGSGGSGGSCVEPLGME</p>

		<p>NGNIANSQIAASSVRVTFLLGLQHWVPELARLN RAGMVN  AWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQ GASRLASH  EYLKAFKVAYSLNGHEFDIFIHDVNKKHKEFVGNWNKN  AVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELN  GCANPLGLKNN SIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYA  RLDKQGNFN AVWAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIIT  QGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSS  KIFPGNWDN HSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIAL  RLELLGC</p>
53	<p>FP138  Нуклеиновая  кислота</p>	<p>ctggacatctgcagcaagaatccttgcacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaaggatccgatgctcacaagagcggaggtggcccacagattc  aaggatctggcgaagagaactcaaggccctggtgctgatgccttcgctcagtatctc  cagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaa  gacctgtgtggccgatgagagcggcagaactgtgataagagcctgcacacctgttcg  gcgacaagctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactg  ctgtgccaaagcaagagcccagagaaacgagtgttctctgcagcacaaggacgacaac  cccaacctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgac  aacgaggaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctacttt  tatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcgggtataaggccgcttcaccgaatgttgc  aggccgctgataaggctgcctgtctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggc  aaagccagctctccaagcagagactgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgaga  gagctfttaaggcctgggcccgtgccagactgagccagagatttctaaggccgagtttc  cgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaagggtgcacaccgagtgctgtcacggcg  atctgtggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccag  gacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtcgcgagaagcccctgctgaaaaagtctc  actgtatgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggtgcc  gatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgttctg  ggcatgtttctgtatgagtacccccgagacaccccactattctgtggttctgctgtgcg  gctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgtcgcgccgctgccgatcctcacg  agtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaaacctga  tcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctggcgcgagtacaagttccagaatgccctg  ctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgccacacctacactggttgaggtgcc  cggaatctggcacaagtgggcagcaagtgtgcaagcaccctgagccaagagaatgc  cttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaa</p>

		<p>cccctgtgccgacagagtaccaagtgctgtaccgagagcctcgtgaacagaaggcct  tgcfttagcgccctggaagtggacgagacatactgcccgaagagttcaacgccgagac  atfcacftccacgccgacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagc  agacagccctggcggagctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaa  ggccgtgatggacgacttcgccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaag  agacatgcttcgccgaagagggcaagaaactggggctgcctctcaggctgctctcgga  ggaagcggaggatctggcggttccggaggctctgtgtggaacccctcggcatggaaaa  cggcaatatcgccaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtacattctgggact  gcagcactgggtgcccagctggctagactgaatagagccggcatggtcaacgcctgg  acaccagcagcaacgacgataaccctggattcaagtgaacctgctgcggcgtatgtg  ggtcacaggtgtgttacacagggcgctctagactggccagccagagatctgaagg  cctfaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaaca  agaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcactgaacctgttc  gagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtaccctacaagctgtcacaccgcctg  cactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgtaatcctctgggcctg  aagaacaacagcatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagacatggg  gcctgcacctgttcagctggaacccctcttacgccagactggacaagcagggaacttca  atgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggcagc  agcaaagaagtacagggcatcaccagggcgccagaaatttcggcagcgtgcagtt  tgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatcagg  acctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagccacaa  gaagaatctgttcgaaacccctatcctggccagatatgtgcgattctgccgtggcctgg  cacaacagaattgcctgagactggaactgctcggctgt</p>
54	FP811	<p>LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYA  GNHCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH  TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQH  KDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPK  LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARL  SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR  ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE  MPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEY  ARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK  VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELGEYKFQNALLVRY</p>

		<p>TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCA  EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF  SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA  LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKE  TCFAEEGKKLVAASQAALGGGGSCVEPLGMENGNANS  QIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSN  DDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFK  VAYSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLF  ETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLG  LKNNSIPDKQITASSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGN  FNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGS  VQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDN  HSHKKNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC</p>
55	FP811 Нуклеиновая кислота	<p>ctggacatctgcagcaagaatccttgccacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaaggatccgatgctcacaagagcggaggtggcccacagattc  aaggatctggcggaagagaactcaaggccctggtgctgatgccttcgctcagtatctc  cagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaa  gacctgtggtggccgatgagagcggcgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcg  gacacaagctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactg  ctgtgccaagcaagagcccagagaaacgagtgcttctgcagcacaaggacgacaac  cccaacctgcttagactcgtgcgaccgaagtggatgtgatgtgcaccgctttcacgac  aacgaggaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatcgccagacggcacccctacttt  tatgcccctgagctgctgtttctcgccaagcgggtataaggccgcttaccgaatgttgc  aggccgctgataaggctgcctgtctgctgctaagctggacgagctgagagatgagggc  aaagccagctctgccaagcagagactgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgaga  gagcttttaaggcctgggcccgttccagactgagccagagatttctaaggccgagtttgc  cgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgctgtcacggcg  atctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccag  gacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgaaaagtctc  actgtatcgccgaggtgaaaacgacgagatgcctgccgatctgcttagcctggctgcc  gatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgttctg  ggcatgtttctgtatgagtacgcccgcagacaccccactattctgtgttctgctgctgcg  gctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacg  agtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaaacctga</p>

		<p>tcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctg  ctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggtgaggtgtcc  cggaatctgggcaaagtgggcagcaagtgtgcaagcacctgaggccaagagaatgc  cttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgctgctgcacgagaaaa  cccctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggcct  tgccttagcgcctggaagtggacgagacatacgtgccaaagagttcaacgccgagac  attcacctccacgccgacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagc  agacagccctggtcagctggttaagcacaagcccaaggccacaaagaacagctgaa  ggcctgatggacgacttcgccgctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaag  agacatgcttcgccgaagagggaagaaactggtggctgcctctcaagctgctctcgga  ggcggaggatcttgtgtggaaccctcgcatgaaaacggcaatatcgccaatagcca  gattgccgccagcagcgtcagagtacattctgggactgcagcactgggtgcccgagc  tggttagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacga  taacccttgattcaagtgaacctgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgtgttacacag  ggcgcctctagactggccagccacgagtatctgaaggccttaaggtggcctacagcctg  aacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagtttgcgg  caactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagt  acgtgcggctgtacctacaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgg  gatgcgagctgaacggctgtgctaactcttggcctgaagaacaacagcatccccgat  aagcagatcaccgccagctccagctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaa  ccctcttacgccagactggacaagcagggaactcaatgcttgggtggccggcagcta  cggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggcagcagaaagaagtgcagggcatc  atcaccagggcgccagaaattcggcagcgtgcagtttggccagctacaaagtggc  ctactccaacgacagcggcaactggaccgagfatcaggaccctagaaccggcagctcc  aagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaaccct  atcctggccagatatgtgcgattctgcccgtggcctggcacaacagaattgccctgaga  ctggaactgctcggtgc</p>
56	FP010	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA  GNHCETKGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH  TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQEPERNECFLQH  KDDNPNLPRLVPRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPK  LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARL  SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR</p>



		<p>ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE  MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY  ARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK  VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRY  TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCA  EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF  SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA  LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKE  TCFAEEGKKLVAASQAALGGGGSGGGGSCVEPLGMEN  GNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNA  WTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHE  YLKAFKVAYS LINGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNA  VHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNG  CANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYAR  LDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSEKVTGIITQ  GARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKI  FPGNWDNHSKKNL FETPILARYVRILPVAWHNRIALRL  ELLC</p>
57	<p>FP010  Нуклеиновая  кислота</p>	<p>ctggacatctgcagcaagaatcctgccacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaaggatccgatgctcacaagagcgaggtggcccacagattc  aaggatctggcggaagagaactcaaggccctggtgctgacgccttcgctcagtatctc  cagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaa  gacctgtgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcg  gagacaagctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactg  ctgtgccaaagcaagagcccagagaaacgagtgcttctgcagcacaaggacgacaac  cccaacctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgac  aacgaggaaacctcctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctacttt  tatgccctgagctgctgttcttcgccaagcggataaggccgcttcaccgaatgttgc  aggccgctgataaggctgctgtctgctcctaagctggacgagctgagagatgagggc  aaagccagctctgccaagcagagactgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgaga  gagctttaaggcctgggcccgtgccagactgagccagagatttctaaggccgagtttgc  cgaggtgtccaagctcgtgaccgatcacaagggtgcacaccgagtgctgcacggcg  atctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccag  gacagcatcagcagcaagctgaaagagtgctgcgagaagcccctgctgaaaagtctc</p>

		<p>actgtatcgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggctgcc  gatttcgtggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgtttctg  ggcatgtttctgtatgagtacccccgagacaccccgactattctgtggttctgctgctgcg  gctggccaaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacg  agtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctga  tcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccctg  ctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggtgaggtgtcc  cggaatctgggcaaagtgggcagcaagtgtgcaagcacctgaggccaagagaatgc  cttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaa  cccctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggcct  tgctttagcgccctggaagtggacgagacatactgccc aaagagttcaacgccgagac  attcacctccacgccgacatctgtaccctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagc  agacagccctggtcagctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaa  ggccgtgatggacgacttcgccgcctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaag  agacatgcttcgccgaagagggaagaaactggtggctgcctctcaagctgctctcgga  ggcggaggctccggaggcggaggatcttgtgtggaacccctcggcatggaaaacggc  aatatgccaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtacattctgggactgcag  cactgggtgcccgagctggctagactgaatagagccggcatggtcaacgcctggacac  ccagcagcaacgacgataaccttggattcaagtgaacctgctgcggcgtatgtgggtca  caggtgttttacacagggcgcctctagactggccagccacgagtatctgaaggccttta  aggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgaactcaccagacgtgaacaagaag  cacaagagtttgcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagac  acctgtggaagcccagctacgtgcggctgtacctacaagctgtcacaccgcctgcaact  gagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggctgtgtaactctctgggcctgaagaa  caacagatccccgataagcagatcaccgccagctccagctataagacatggggcctgc  acctgttcagctggaaccttcttacgccagactggacaagcagggaacttcaatgcttg  ggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggcagcagcaaa  gaagtgacaggcatcatcaccaggggccagaaattcggcagcgtgcagtttggc  cagctacaaaagtgccctactccaacgacagcggcaactggaccgagtatcaggacctta  gaaccggcagctccaagatcttccccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaa  tctgttcgaaacctatctctggccagatatgtgcgcaattctgcccgtggcctggcacaac  agaattgccctgagactggaactgctcggtgc</p>
58	FP816	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVKRDVFPSTCTCLKGYA  GNHCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYL  QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF</p>

		<p>GDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKD  DNPNLPRLVVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR  HPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLD  ELRDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFKAWAVARLSQ  RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRAD  LAKYICENQDSISSKLEKCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP  ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR  HPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD  EFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK  VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDY  LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL  EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE  LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF  AEEGKKLVAASQAALGLCVEPLGMENGNANSQIAASS  VRVTFGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPW  IQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAAYSL  NGHEFDIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVE  AQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNS  IPDKQITASSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAW  VAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFV  ASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSK  KNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC</p>
59	FP816 Нуклеиновая кислота	<p>ctggacatctgcagcaagaatcctgccacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caacctgcgagacaaaggatgccacaagagcgaggtggcccacagattcaaggat  ctgggcgaagagaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgctcagtatctccagcag  agcccttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg  tgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgaca  agctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgcc  aagcaagagcccagagaaacgagtgtctctgcagcacaaggacgacaacccaac  ctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgctttcagcacaacgag  gaaacctctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctactttatgcc  ctgagctgctgttcttcgccaagcggataagccgcttcaccgaatgtgccaggccg  ctgataaggctgcctgtctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaaagcc  agctctgccaaagcagagactgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagagagcttt</p>

	<p> taaggcctgggcccgttgcagactgagccagagatttctaaggccgagtttgcgaggt  gtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgtgtcacggcgatctgt  ggaatgtccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagc  atcagcagcaagctgaaagagtgtgtgcgagaagccccctgtggaaaagtctcactgtat  cgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggctgccattcg  tggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtttctgggcatg  tttctgtatgagtacgcccgcagacaccccactattctgtggttctgctgtgcggctggc  caaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacgagtgtt  atgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctgatcaag  cagaactgcgagctgttcgagcagctgggagagtacaagttccagaatgcctgctcgt  gcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggttgaggtgtcccgga  atctgggcaaagtgggagcaaggttgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgc  gccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacccc  tgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcct  tagcgccttggaggtggacgagacatactgcccacaaaggttcaacgccgagacattca  ccttccacgccgacatctgtacctgagcgagaaagagcggcagatcaagaagcagac  agccctggtcagctggttaagcacaagcccaaggccaccaaagaacagctgaaggcc  gtgatggacgacttcgccgctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagac  atgcttcgccgaagagggcaaaaactggtggctgcttctcaggctgccctgggactgtg  tgtggaacccctcggcatggaaaacggcaatatacccaatagccagattgccgccagca  gctcagagtacattctgggactgcagcactgggtgcccagctggctagactgaata  gagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataatccctggatcca  agtgaacctgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgtgttacagggcgcctctagact  ggccagccacgagtatctgaaggccttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagt  tcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagtttgcggcaactggaacaag  aacgccgtgacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgta  ccctacaagctgtcacaccgctgactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaa  cggctgtgctaactcttggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagatcaccg  ccagctccagctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaaccttcttacgcca  gactggacaagcagggcaactcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatgatcag  tggctgcaagtggacctgggcagcagcaaaagagtgacaggcatcatcaccagggc  gccagaaattcggcagcgtgcagtttggccagctacaaagtggcctactccaacgac  agcggcaactggaccgagtaccaggatcctagaaccggcagctccaagatcttccccg  gcaattgggacaaccacagccacaagaagaatctgttcgaaacccctatcctggccagat  atgtgcggattctgccgtggcctggcacaacagaattgcctgagactggaactgctcg </p>
--	---

		gctgt
62	Линкер (G <sub>2</sub> S) <sub>4</sub>	GGSGGSGGSGGS
63	линкер (GS) <sub>4</sub>	GSGSGSGS
64	Линкер G <sub>4</sub> S	GGGGS
65	Линкер (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub>	GGGGSGGGGS
66	GS His-метка	GSHHHHHH
67	His-метка	HHHHHH
68	Мышиный MFG-E8	<p>MQVSRVLAALCGMLLCASGLFAASGDFCDSSLCLNGGT  CLTGQDNDIYCLCPEGFTGLVCNETERGPCSPNPCYNDA  KCLVTLDTQRGDIFTEYICQCPVGYSGIHCETETNYNL  DGEYMFTTAVPNTAVPTPAPTDLNNSLASRCSTQLGME  GGAIADSQISASSVYMGFMGLQRWGPPEARLYRTGIVN  AWTASNYSKPIQVNLRLKMRVSGVMTQGASRAGRA  EYLKTFKVAYSIDGRKFEFIQDESGDKEFLGNLDNNSL  KVNMFNPTLEAQYIKLYPVSCHRGCTLRFELLGCELHGC  SEPLGLKNNTIPDSQMSASSSYKTWNLRAFGWYPHLGR  LDNQGKINAWTAQNSAKEWLQVDLGTQRQVTGIITQG  ARDFGHIQYVASYKVAHSDDGVQWTVYEEQGSSKVFQ  GNLDNNSHKKNIFEKPFMARYVRVLPVSWHNRLRLEL  LGC</p>
69	FP1776	<p>DICDPNPCENGGICLPLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV  EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY  VCKCPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYS  CECPGEFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKAL  VLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAEN  CDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQPERN  ECFLQHKKDDNPPLRVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKK  YLYEIARRHPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKA  ACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKA  WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLL  ECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIA  EVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG  MFLYEYARRHPDYSVLLLRLLAKTYETTLEKCCAAADP  HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQN</p>

		<p>ALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEA  KRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL  VNR RPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER  QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC  CKADDKETCFAEEGKKLVACSGPLGIEGGIISNQITASS  THRALFGLQKWYPYYARLNKKGLINAWTAAENDRWP  WIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYSNDG  KTWAMYKVKGTNEDMVFRGNIDNNTPYANSFTPPIKAQ  YVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSGCSEPLGMKSGHI  QDYQITASSIFRTLNMDFMFTWEPRKARLDKQGVNAWT  SGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKDFGHVQFVG  SYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGNFDNDTHR  KNVIDPPIYARHIRLPWSWYGRITLRSELLGC</p>
70	FP1068	<p>DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV  EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY  VCKCPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYS  CECPGFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKAL  VLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAEN  CDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQEPERN  ECFLQHKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKK  YLYEIARRHPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKA  ACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERA FKA  WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLL  ECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIA  EVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG  MFLYEYARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADP  HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQN  ALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEA  KRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL  VNR RPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER  QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC  CKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALCSGPLGIEGGIISN  QQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLNKKGLINAWTAAE  NDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKI  AYSNDGKTWAMYKVKGTNEDMVFRGNIDNNTPYANSF</p>

		<p>TPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSGCSEPLG  MKSQHIQDYQITASSIFRTLNMDFMFTWEPRKARLDKQG  KVNAWTSQGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKDFG  HVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGNF  DNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLRSELLGC</p>
71 =133	FP1777	<p>DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV  EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY  VCKCPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYS  CECPGEFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKAL  VLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAEN  CDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERN  ECFLQHKDDNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKK  YLYEIARRHPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKA  ACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKA  WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLL  ECADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLLEKSHCIA  EVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG  MFLYEYARRHPDYSVLLLRRLAKTYETTLEKCCAAADP  HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCELFEQLGEYKFQN  ALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEA  KRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL  VNRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER  QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC  CKADDKETCFAEEGKKLVACSGPLGIEGGIISNQQITASS  THRALFGLQKWYPYARLNKKGLINAWTAAENDRWP  WIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYSNDG  KTWAMYKVKGTNEDMVFRGNIDNNTPYANSFTPPIKAQ  YVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSG</p>
72	FP1069	<p>DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV  EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY  VCKCPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYS  CECPGEFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKAL  VLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAEN  CDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERN  ECFLQHKDDNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKK</p>

		<p>             YLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKA              ACLLPKLELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKA              WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLL              ECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIA              EVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG              MFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADP              HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQN              ALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEA              KRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL              VNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER              QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC              CKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALCSGPLGIEGGIISN              QQITASSTHRALFGLQKWYPYARLNKKGLINAWTAAE              NDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKI              AYSNDGKTWAMYKVKGTNEDMVFRGNIDNNTPYANSF              TPPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSG           </p>
<p>73 =121</p>	<p>FP261</p>	<p>             LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYA              GNHCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYL              QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF              GDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKD              DNPNLPRLVPRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR              HPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLD              ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQ              RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLLECADDRAD              LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP              ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR              HPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD              EFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK              VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDY              LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL              EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE              LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF              AEEGKKLVACVEPLGMENGNANSQIAASSVRVTFLGLQ              HWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRM              WVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDFIHD           </p>



		VNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTS CHTACTLRFELLGCELNG
74 =119	FP262	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYA GNHCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYL QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCCKSLHTLF GDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKD DNPNLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR HPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLD ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQ RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRAD LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR HPDYSVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD EFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKK VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDY LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF AEEGKKLVAASQAALCVEPLGMENGNANSQIAASSVR VTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQ VNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAYS L NG HEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQ YVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNG
75	Полноразмерн ый MFG-E8 [L76M]	MPRPRLLAALCGALLCAPSLLVALDICKNPCHNGGLCE EISQEVRGDVFPSTCTCLKGYAGNHCETKCV EPLGME NGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVN AWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASH EYLKAFKVAYS L NGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKN AVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELN GCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYA RLDKQGNFNWVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIIT QGARNFGSVQFVASYKVAYSND SANWTEYQDPRTGSS KIFPGNWDNHSKKNL FETPILARYVRILPV AWHNRIAL RLELLGC
76	PS-	CVEPLGMENGNANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARL

	связывающий домен MFG-E8 с [L76M]	NRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLRLRRMWVTGVVTQ GASRLASHEYLKAFKVAYSLNGHEFDFIHDVNKKHKEF VGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRF ELLGCELNGCANPLGLKNNNSIPDKQITASSSYKTWGLHL FSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSS KEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQ DPRTGSSKIFPGNWDNHSKKNLFFETPILARYVRILPVA WHNRIALRLELLGC
77	EGF- связывающий домен EDIL-3 (EGF-подобные домены 1-2-3)	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY VCKCPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYS CECPGEFMGRNCQYK
96	EGF- связывающий домен EDIL-3 (EGF- подобный домен 1)	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV EVASDEEEPT
97	EGF- связывающий домен EDIL-3 (EGF- подобный домен 2)	SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFN GIHCQH
98	EGF- связывающий домен EDIL-3 (EGF- подобный домен 3)	NINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMGRNCQY K
99	EGF- связывающий домен EDIL-3 (EGF-подобные	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY VCKCPRGFNGIHCQH

	домены 1 и 2)	
100	EGF- связывающий домен EDIL-3 (EGF- подобный домен 2 и 3)	SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFN GIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMG RNCQYK
101	EGF- связывающий домен EDIL-3 (EGF- подобный домен 1 и 3)	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV EVASDEEEPTNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGE FMGRNCQYK
78	PS- связывающий домен EDIL-3	CSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLN KKGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGA KRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTTNEDMVFR GNIDNNTPYANSFTPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMEL LGCELSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMFT WEPRKARLDKQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPT KVTGIITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQD EKQRKDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSW YGRITLRSELLGCTEEE
79	TEEE- усеченный PS- связывающий домен EDIL-3	CSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLN KKGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGA KRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTTNEDMVFR GNIDNNTPYANSFTPIKAQYVRLYPQVCRRHCTLRMEL LGCELSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNMDFMFT WEPRKARLDKQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPT KVTGIITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQD EKQRKDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSW YGRITLRSELLGC
80	EGF-подобный домен 1-2-3 [EDIL3]_HSA[ A626-	DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY VCKCPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYS CECPGEFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKAL

	<p>L633]удаленны й_C1_C2[MFG- E8] He-M 3163</p>	<p>VLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAEN CDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERN ECFLQHKDDNPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKK YLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKA ACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKA WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHG DLL ECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIA EVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG MFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADP HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELF EQLGEYKFQN ALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEA KRMPCAEDYLSVVLNQLC V LHEKTPVSDRVTKCCTESL VNR RPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNIAN SQIAA SSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDN PWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAY SLNGHEFDFIHDV NKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPV EAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKN NSIPDKQITASSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNA WVAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQF VASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSH KKNLFETPILARYVRILPVAWHNR IALRLELLGC</p>
102	<p>EGF-подобный домен 1[EDIL3]_HSA[ A626- L633]удаленны й_C1_C2[MFG- E8]</p>	<p>DICDPNPCENGGICLPGLADGFSFSCECPDGFTDPNCSSVV EVASDEEEPTDAH KSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQH KDDNPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKA WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHG DLL ECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIA EVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELF EQLGEYKFQNALLVRY</p>

		<p>TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCA  EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF  SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA  LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKE  TCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNANSQIAASSVRVTF  GLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLL  RRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFD  FIHDV NKKHKEFVGNWNKNAVHVNL FETPVEAQYVRL  YPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SIPDKQIT  ASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFN AWWAGSYG  NDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVA  YSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNL FET  PILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC</p>
103	<p>EGF-подобный  домен  2[EDIL3]_HSA[  A626-  L633]удаленны  й_C1_C2[MFG-  E8]</p>	<p>SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFN  GIHCQHDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQ  QSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFG  DKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKDD  NPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLK KYLYEIARRHP  YFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL  RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARLSQRF  PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLA  KYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPAD  LPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHP  DYSVVLRLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVDEF  KPLVEEPQNLIKQNC ELFQ LGEYKFQNAL LVRYTKKVP  QVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLS  VVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEV  DETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELV  KHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAE  EGKKLVACVEPLGMENGNANSQIAASSVRVTFGLQHW  VPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRM  WVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFD  FIHDV NKKHKEFVGNWNKNAVHVNL FETPVEAQYVRL  YPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SIPDKQIT  ASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFN AWWAGSYG  NDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVA</p>

		WLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSN DSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSKKNLFFETPILAR RYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
104	EGF-подобный домен 3[EDIL3]_HSA[ A626- L633]удаленны й_C1_C2[MFG- E8]	NINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMGRNCQY KDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFED HVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPE LLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLDELRLDEGKA SSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFA EVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICEN QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAA DFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVV LLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEE PQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPT LVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQL CVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQATALVELVKHKPK ATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKL VACVEPLGMENGNIAANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPEL ARLNAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGV VTQGASRLASHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDIFIHDVNKKH KEFVGNWNKNAVHVNLFFETPVEAQYVRLYPTSCHTACT LRFELGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWG LHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVD LGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWT EYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSKKNLFFETPILARYVRILP VAWHNRIALRLELLGC
105	EGF-подобный домен 1- 2[EDIL3]_HSA[ A626- L633]удаленны й_C1_C2[MFG- E8]	DICDPNPCENGGICLPLGLADGFSCECPDGFTDPNCSSVV EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY VCKCPRGFNGIHCQHDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALV LIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNE CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAC

		<p>LLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWA  VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLEC  ADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEV  ENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFL  YEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADPHEC  YAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALL  VRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRM  PCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNR  RPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK  KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKA  DDKETCFAEEGKKLVACVEPLGMENGNIAN SQIAASSVR  VTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQ  VNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNG  HEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNL FETPVEAQ  YVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNN SIP  DKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWV  AGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVA  SYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKK  NLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC</p>
106	<p>EGF-подобный  домен 2-  3[EDIL3]_HSA[  A626-  L633]удаленны  й_C1_C2[MFG-  E8]</p>	<p>SAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGYVCKCPRGFN  GIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGEFMG  RNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ  QSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFG  DKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQHKDD  NPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHP  YFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL  RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFP  KAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLA  KYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPAD  LPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHP  DYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEF  KPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVP  QVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLS  VVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEV  DETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELV</p>

		<p>KHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF  EGKKL VACVEPLGMENGNIA NSQIAASSVRVTFLGLQH  WVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNL LRRM  WVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAYS LINGHEFD  FIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNL FETPVEAQYVRLYPTS  CHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQITASSS  YKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYGNDQ  WLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVA  YSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNL FETPILA  RYVRILPVAWHNRIALRLELLGC</p>
107	<p>EGF-подобный  домен 1-  3[EDIL3]_HSA[  A626-  L633]удаленны  й_C1_C2[MFG-  E8]</p>	<p>DICDPNPCENGGICLPGLADG SFSCECPDGFDPNCSSVV  EVASDEEEPTNINECEVEPCKNGGICTDLVANYSCECPGE  FMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQ  YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLH  TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCA KQEPERNECFLQH  KDDNP NLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK  LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARL  SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR  ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE  MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY  ARRHPDYSVLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK  VFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELQGEYKFQNAL LVRY  TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMPCA  EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF  SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA  LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKE  TCFAEEGKKL VACVEPLGMENGNIA NSQIAASSVRVTFL  GLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNL L  RRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAYS LINGHEFD  FIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNL FETPVEAQYVRL  YPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNSIPDKQIT  ASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAWVAGSYG  NDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVA  YSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNL FET</p>



		PILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
81	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 80	<p>gacatctgcgacccaatccttgcgagaatggcggcatttgtctgcctggactggccgat  ggcagcttcttctgtgaatgccccgatggcttcacagacccaattgcagctctgtgtgg  aagtggccagcgacgaggaagaacctacaagcgctggccccctgcacaccaatccatg  tcataatggcggaacctgcgagatcagcgaggcctacagaggcgataccttcatcggt  acgtgtgcaagtgccccagaggcttcaatggcatccactgccagcacaacatcaacgag  tgcgaggtggaacctgcaagaacggcggcatctgtaccgacctggtggccaattactct  tgcgagtgccctggcgagttcatgggcagaaactgccagtacaaggacgccacaaga  gcgaggtggcccacagattcaaggacctggcgaaagagaacttcaaggccctggtgct  gatcgccctcgctcagtatctccagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtcaa  cgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgagagcgccgagaactgtgac  aagagcctgcacacactgttcggcgacaagctgtgtaccctggccacactgagagaaac  ctacggcgagatggccgactgctgtgccaagcaagagcccagagaaaacgagtgttc  ctccagcacaaggatgacaacccaacctgcctagactcgtcggcctgaagtggatgt  gatgtgcaccgcttccagacaacgaggaaaccttctgaagaagtacctgtacgagat  cgccagacggcaccctactttatgcccctgagctgctgttcttcgccaagcggataag  gccgcttcaccgaatgttccagggcgtgataaggctgcctgtctgctgcctaagctg  gacgagctgagagatgagggcagaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgcc  agcctccagaagttcggcgagagagctttaaaggcctgggccgttgcagactgagcca  gagatttctaaggccgagtttggcgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaagggt  gcacaccgagtgctgtcacggcgatctgctggaatgtccgacgatagaccgacctgg  ccaagtatatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtctgcga  gaagcccctgctgaaaagtctactgtatcgccgaagtggaaaacgacgagatgccc  ccgatctgccttctctggctgccgatttctggaagcaaggatgtgtgcaagaactacgc  cgaggccaaaagatgtttctgggcattgttctgtatgagtagccccgcagacccccga  ctattctgtggttctgctgctgcggctggccaagacatacgagacaacctggaaaaatgc  tgcgccgctgccgatcctcacgagtggtatgccaaggtgttcgacgagttcaagccactg  gtggaagaacccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctggggc  agtacaagttccagaatgccctgctcgtcgggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtcca  cacctacactggttgaggtgtcccgaatctgggcaaatggggcagcaagtgttgaag  caccctgaggccaagagaatgccttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaaatca  gctgtgctgctgcacgagaaaacctgtgtccgacagagtgaccaagtctgtaccg  agagcctcgtgaacagaaggcctttagcgccttggaaagtgacgagacatacgtg  cccaaagagttcaacgccgagacattcacctccacgccgatactgcacctgtccgag  aaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgagctggttaagcacaagccc</p>

		<p>aaggccaccaagaacagctgaagccgtgatggacgacttcgccgcctttgtcgagaa  gtgctgcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaagagggcaagaaactggt  ggcctgtgtggaaccctcggcatggaaaacggcaatcgcgaatagccagattgccg  ccagcagcgtcagagtacattctgggactgcaaacactgggtgcccagctggctaga  ctgaatagagccggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataaccct  ggattcaagtgaacctgctgcccgtatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgaa  gcagactggcctctcacgagtacctgaaggccttfaaggtggcctacagcctgaacggc  cacgagttcacttcaccagcgtgaacaagaagcacaagagttgtcggaactgg  aacaagaacgccgtgcacgtgaacctgtcagacacctgtggaagcccagctacgtcg  gctgtacctacaagctgtcacaccgcctgcactctgagattcgaactgctgggatgca  gctgaacggctgtgctaactctctgggcctgaagaacaacagcatccccgataagcagat  caccgccagctccagctataagacatggggcctgcacctgttcagctggaaccctcttac  gccagactggacaagcagggcaacttcaatgcttgggtggccggcagctacggcaatg  atcagtggtgcaagtggatctgggcagcagcaagaagtgcagggcatcatcaccaa  ggggccagaattcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaagtggcctactcaa  cgacagcggcaactggaccgagtatcaggaccctagaaccggcagctccaagatctcc  ccggcaattgggacaaccacagccacaagaagaatctcttcagactcccactctggcc  agatatgtcggattctgcctgtggcctggcacaacagaatcgcctgagactggaactg  ctcggctgt</p>
108	<p>Нуклеиновая  кислота под  Seq ID NO: 102</p>	<p>gacatctgcgaccccaaccctgcgagaacggcggcatctgcctgcccggcctggccc  acggcagcttcagctgcgagtgcggcgacggcttcaccgaccccaactgcagcagcgt  ggtggaggtggccagcagcagggaggagcccaccgacggccacaagagcaggtg  gcccaccggtcaaggacctgggcgaggagaacttcaaggccctggtgctgatcgcctt  cgcccagctacctgcagcagagccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtg  accgagttcgccaagacctgcgtggccgacgagagcggcgagaactgcgacaagagc  ctgcacacctgttcggcgacaagctgtgcacctggccaccctgcgggagacctacg  gcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagcccagcggaacgagtgttctctgc  agcacaaggacgacaaccccaacctgccccggctggtgcggcccaggtggacgtga  tgtgaccgccttcacgacaacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacgagatcg  cccggcggcaccctactctacccccgagctgctgttcttcgccaagcgggtacaagg  ccgccttcaccgagtgtgccaggccggcacaaggccgcctgctgcccgaact  ggacgagctgcgggacgagggcaaggccagcagcggcaagcagcggctgaagtgc  gccagcctgcagaagttcggcgagcgggcttcaaggcctgggcccgtggcccggctg  agccagcgggtccccaaaggccgagttcggcgaggtgagcaagctggtgaccgacctga  ccaaggtgcacaccgagtgctgccacggcgacctgctggagtgcggcagcaccggg</p>

		<p> ccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaagga  gtgctgcgagaagcccctgctggagaagagccactgcatcgccgaggtggagaacga  cgagatgcccggacctgccagcctggccgccgacttcgtggagagcaaggacgt  gtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttctgggcatgttctgtacgagtacg  cccggcggcaccgactacagcgtgggtgctgctgctgctgctggccaagacctacga  gaccacctggagaagtgtgctgcccggccgacccccacgagtgtacgccaaggt  gttcgacgagttcaagcccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgc  gagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaacgcctgctggtgctgacac  caagaaggtgccccaggtgagcaccaccctggtggaggtgagccggaacctggg  caaggtgggcagcaagtgtgcaagcaccggaggccaagcggatgacctgcccga  ggactacctgagcgtggtgctgaaccagctgtgctgctgctgacgagaagacccccgtga  gagaccgggtgaccaagtgtgcaccgagagcctggtgaaccggcggccctgcttcag  cgccctggaggtggacgagacctacgtgccaaggagttcaacgccgagacctcacct  tccacgccgacatctgcacctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagcagaccg  ccctggtggagctggtgaagcacaagcccaagccaccaaggagcagctgaaggccg  tgatggacgacttcgccccttcgtggagaagtgtgcaaggccgacgacaaggagac  ctgcttcgcccaggagggaagaagctggtggcctgctggtgagccctgggcatggag  aacggcaacatcgccaacagccagatcgccgccagcagcgtgcccgtgaccttctgg  gcctgcagcactgggtgcccagctggcccggctgaaccggcggcctggtgaacg  cctggacccccagcagcaacgacgacaaccctggatccaggtgaacctgctgcccg  gatgtgggtgaccggcgtggtgaccaggggcggcagccggctggccagccacgagta  cctgaaggccttcaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcacttcatccacga  cgtgaacaagaagcacaaggagttcgtggcaactggaacaagaacgccgtgacgtg  aacctgttcgagacccccgtggaggcccagctgctgcccgtgtaccccaccagctgcca  caccgctgcacctgcccgttcgagctgctgggctgagagctgaacggctgcccac  cccctgggcctgaagaacaacagcatccccgacaagcagatcacgccagcagcagct  acaagacctggggcctgcacctgttcagctggaacccagctacgcccggctggacaa  gcagggcaactcaacgcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctgca  ggtggacctgggcagcagcaaggaggtgaccggcatcatcaccaggggcggccgga  acttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaggtggcctacagcaacgacagcgc  caactggaccgagtaccaggacccccggaccggcagcagcaagatcttccccgcaa  ctgggacaaccacagccacaagaagaacctgttcgagacccccatcctggcccgtac  gtcgggatctgcccgtggcctggcacaaccggatcgccctgcccgtggagctgctgg  gctgc </p>
109	Нуклеиновая	agcggccggcccctgcaccccaaccctgccacaacggcggcacctgcgagatcagc

кислота      под Seq ID NO: 103	gaggcctaccggggcgacaccttcacggctacgtgtgcaagtgccccggggctcaa cggcatccaactgccagcacgacgcccacaagagcgaggtggcccaccggtcaagga cctgggagaggagaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgccagtagctgcagc agagccccctcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcgccaagac ctgctggccgacgagagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacacctgttcggc gacaagctgtgcaccgtggccacctgcgggagacctacggcgagatggccgactgct gcccgaagcaggagcccagcggaacgagtgcttctgcagcacaaggacgacaacc ccaacctgccccggctggtgcggccgaggtggacgtgatgtgcaccgcttcacga caacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccccggcgccacctact tctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcgggtacaaggccgcttcaccgagtgt gccaggccgcccacaaggccgctgctgctgccaagctggacgagctgcgggacg agggcaaggccagcagcgccaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcg gcgagcgggctcaaggcctggccgctggccggctgagccagcggttcccaagg ccgagttcggcaggtgagcaagctggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccgagtg ctgccacggcgacctgctggagtgcgccgacgaccgggcccacctggccaagtacatc tgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaggagtgtgcgagaagcccctg ctggagaagagccactgcatcgccgaggtggagaacgacgagatgcccggcacctg cccagcctggccgcccacttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgag gccaaggacgtgttctgggcatgttctgtacgagtacgcccggcgccacccgacta cagcgtggtgctgctgctgctgctgcccgtggccaagacctacgagaccacctggagaagtgt gcccggccgcccacccccacgagtgtacgccaaggtgttcgacgagttcaagccct ggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctggg gagtacaagttccagaacgccctgctggtgcggtacaccaagaaggtgccccaggtga gcacccccacctggtggaggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagcaagtgt gcaagcaccgagggccaagcggatgcctgcgccgaggactacctgagcgtggtgc tgaaccagctgtgctgctgcacgagaagacccccgtgagcgaccgggtgaccaagt ctgcaccgagagcctggtgaaccggcgccctgcttcagcgccctggaggtggacgag acctacgtgccaaggagttaacgccgagaccttcacctccacgccgacatctgcacc ctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgcccgtggtggagctggtgaag cacaagcccaaggccaccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccg ttcgtggagaagtgtgcaaggccgacgacaaggagacctgcttcgccgaggaggca agaagctggtggcctgctggtgagcccctgggcatggagaacggcaacatgcccaaca gccagatgcccggcagcagcgtgcgggtgaccttctgggctgcagcactgggtgcc cgagctggcccggctgaaccggccggcatggtgaacgctggacccccagcagcaa cgacgacaaccttgatccaggtgaacctgctgcggcgatgtgggtgaccggcgtg
------------------------------------	---

		<p>gtgaccagggcgccagccggctggccagccacgagtacctgaaggcctcaaggtg  gcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcacccagcgtgaacaagaagcaca  ggagttcgtgggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacccc  gtggaggccagctacgtgcggctgtacccaccagctgccacaccgctgcacctgc  ggttcgagctgctgggctgcgagctgaacggctgcgccaacccctgggcctgaagaa  caacagcatccccgacaagcagatcaccgccagcagcagctacaagacctggggcct  gcacctgttcagctggaacccagctacgcccggctggacaagcagggcaactcaac  gcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggtgcaggtggacctgggcagc  agcaaggaggtgaccggcatcatcaccagggcggccggaacttcggcagcgtgcag  ttcgtggccagctacaaggtggcctacagcaacgacagcgccaactggaccgagtacc  aggacccccggaccggcagcagcaagatctccccggcaactgggacaaccacagcc  acaagaagaacctgttcgagacccccatcctggcccgtacgtgcggatcctgccgtg  gcctggcacaaccggatcgcctgcggctggagctgctgggctgc</p>
110	<p>Нуклеиновая  кислота под  Seq ID NO: 104</p>	<p>aacatcaacgagtgcgaggtggagccctgcaagaacggcggcatctgaccgacctgg  tggccaactacagctgcgagtgccccggcagttcatggccggaactgccagtacaa  ggacgcccaagagcggaggtggcccaccggtcaaggacctgggcgaggagaactt  caaggccctggtgctgatcgccttcgcccagctacctgcagcagagccccttcgaggacc  acgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcgccaagacctgcgtggccgacgagag  cgccgagaactgcgacaagagcctgcacacctgttcggcgacaagctgtgcaccgtg  gccacctgcgggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagccc  gagcggaacgagtgcttctgcagcacaaggacgacaacccaacctgccccggctg  gtcggccccgaggtggacgtgatgtgcaccgcttcacgacaacgaggagaccttct  gaagaagtacctgtacgagatcggccggcggcaccctacttctacccccgagctgc  tgttcttcgccaagcggfacaaggccgcttcaccgagtgctgccaggccgccaag  ggcgctgcctgctgcccagctggacgagctcggggacgagggcaaggccagcag  cgccaagcagcgggtgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggcttca  ggcctgggcccgtggcccggctgagccagcgggtcccccaaggccgagttcggcaggt  gagcaagctggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccacggcgacctg  ctggagtgcccgacgaccgggcccacctggccaagtacatctgcgagaaccaggac  agcatcagcagcaagctgaaggagtgctgcgagaagcccctgctggagaagagccact  gcatcgccgaggtggagaacgacgagatgcccggcacctgcccagcctggccgccc  acttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttctg  ggcatgttctgtacgagtacggccggcggcaccgactacagcgtggtgctgctgct  gggctggccaagacctacgagaccacctggagaagtgtgcgcccggccgaccc  ccacgagtgctacgccaaggtgttcgacgagttcaagcccctggtggaggagccccag</p>

		<p> aacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaa  cgccctgctggtgcggtacaccaagaaggtgccccaggtgagcaccaccctggtg  gaggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagcaagtgtgcaagcaccgccagggc  caagcggatgcctgcgccgaggactacctgagcgtggtgctgaaccagctgtgcgtg  ctgcacgagaagacccccgtgagcgaccgggtgaccaagtgtgcaccgagagcctg  gtgaaccggcggccctgcttcagcgcctggaggtggacgagacctacgtgccaagg  agttcaacgccgagaccttcacctccacgccgacatctgcacctgagcgagaaggag  cggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggcc  accaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtggagaagtgt  gcaaggccgacgacaaggagacctgcttcgccgaggagggcaagaagctggtggcct  gctgggagccccctgggcatggagaacggcaacatgccaacagccagatcgccgcca  gcagcgtgcccgtgaccttctggcctgcagcactgggtgcccagctggcccggct  gaaccggcggcatggtgaacgcctggacccccagcagcaacgacgacaaccctg  gatccaggtgaacctgctgcggcggatgtgggtgaccggcgtggtgaccaggggcgc  agccggctggccagccacgagtacctgaaggcctcaaggtggcctacagcctgaacg  gccacgagttcgacttcaccacgacgtgaacaagaagcacaaggagttcgtgggcaac  tggacaagaacccgtgcacgtgaacctgttcgagacccccgtggaggcccagtagc  tgcggctgtacccaccagctgccacaccgctgcacctcggttcgagctgtgggc  tgcgagctgaacggctgcgcaacccccctgggctgaagaacaacagcatccccgaca  agcagatcaccgccagcagcagctacaagacctggggcctgcacctgttcagctggaa  ccccagctacgccggctggacaagcagggaactcaacgcctgggtggccggcag  ctacggcaacgaccagtggctgcaggtggacctgggcagcagcaaggaggtgaccgg  catcatcaccaggggcggccggaacttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaag  gtggcctacagcaacgacagcgccaactggaccgagtaccaggacccccggaccggc  agcagcaagatctccccggcaactgggacaaccacagccacaagaagaacctgttcg  agacccccatctggcccgttacgtcggatcctgcccgtggcctggcacaaccggatc  gccctgcccgtggagctgtgggctgc </p>
111	<p> Нуклеиновая  кислота под  Seq ID NO: 105 </p>	<p> gacatctgcgaccccaaccctgcgagaacggcggcatctgcctgcccggcctggccg  acggcagcttcagctgcgagtgccccgacggcttcaccgaccccaactgcagcagcgt  ggtggaggtggccagcgacgaggaggagcccaccagcgccggccctgcaccccc  accctgccacaacggcggcacctgcgagatcagcgaggcctaccggggcgacacct  tcatcggctacgtgtgcaagtgccccggggctcaacggcatcactgccagcagcagc  gcccacaagagcaggtggcccaccggftcaaggacctgggcgaggagaactcaag  gccctggtgctgatcgcttcgccagctacctgcagcagagccccctcgaggaccagt  gaagctggtgaacgaggtgaccgagttcccaagacctgcgtggccgacgagagcgc </p>

	<p>cgagaactgcgacaagagcctgcacacacctgttcggcgacaagctgtgcaccgtggcc acctgctgggagacctacggcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagcccgag cggaacgagtgttctcctgcagcacaaggacgacaacccaacctgccccggctgtgctc ggcccaggtggacgtgatgtcaccgccttccacgacaacgaggagaccttctgaa gaagtacctgtacgagatcggcggcgaccctacttctacgccccgagctgctgtt cttcgccaagcgggtacaaggccgcttaccgagtgctgccaggccgcccacaaggcc gcctgcctgctgccaagctggacgagctgcgggacgagggcaaggccagcagcgc caagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaagttcggcgagcgggcttcaaggc ctgggcccgtggcccggctgagccagcgggtccccaaggccgagttcggcaggtgag caagctggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccgagtgctgccacggcgacctgctg gagtgccgacgaccggccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagc atcagcagcaagctgaaggagtgtcgcgagaagcccctgctggagaagagccactgca tcgccgaggtggagaacgacgagatgcccggacctgcccagcctggccgcccactt cgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttctgggc atgttctgtacgagtacgcccggcgccaccgactacagcgtggtgctgctgctgcg gctggccaagacctacgagaccacctggagaagtgtcgcgcccggccgacccccca cgagtgtacgccaaggtgttcgacgagttcaagcccctggtggaggagccccagaac ctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtaagaagttccagaacgc cctgctggtgcggtacaccaagaaggtgccccaggtgagcaccaccctggtggag gtgagccggaacctgggcaaggtggcagcaagtgtgcaagcaccgaggccaa gctgatgccctgcgcccaggactacctgagcgtggtgctgaaccagctgtgcgtgctgc acgagaagacccccgtgagcagccgggtgaccaagtgtgaccgagagcctggtga accggcggccctgcttcagcgcctggaggtggacgagacctacgtgcccaggagtt caacgccgagaccttacctccacgccgacatctgaccctgagcagaaggagcgg cagatcaagaagcagaccgcccctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggccacc aaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgccttcgtggagaagtgtgca aggccgacgacaaggagacctgcttcgccgaggaggcaagaagctggtggcctgcg tgagcccctggcatggagaacggcaacatcgccaacagccagatgccgcccagca gctgcgggtgaccttctggcctgcagcactgggtgcccagctggcccggctgaa ccgggcccggcatggtgaacgcctggacccccagcagcaacgacgacaacccctggat ccaggtgaacctgctgcggcggatgtgggtgaccggcgtggtgaccagggcgccag ccggctggccagccacgagtacctgaaggccttcaaggtggcctacagcctgaacggc cacgagttcacttaccacgacgtgaacaagaagcacaaggagttcgtgggcaactg gaacaagaacgcccgtcacgtgaacctgttcgagacccccgtggaggcccagctacgtg cggctgtaccccaccagctgccacaccgctgcacctgcggttcgagctgctgggctg</p>
--	--

		<p>cgagctgaacggctgcgccaacccccctgggcctgaagaacaacagcatccccgacaa  gcagatcaccgccagcagcagctacaagacctggggcctgcacctgttcagctggaac  cccagctacccccggctggacaagcagggcaactcaacgcctgggtggccggcagct  acggcaacgaccagtggctgcaggtggacctgggcagcagcaaggaggtgaccggc  atcatcaccaggcgccccggaacttcggcagcgtcagttcgtggccagctacaaggt  ggcctacagcaacgacagcgccaactggaccgagtaccaggacccccggaccggca  gcagcaagatctccccggcaactgggacaaccacagccacaagaagaacctgttcga  gacccccatctggccccgtacgtgcggatcctgccctggcctggcacaaccggatc  gccctgcccgtggagctgctgggctgc</p>
112	<p>Нуклеиновая  кислота под  Seq ID NO: 106</p>	<p>agcggccggcccctgcacccccaacccctgccacaacggcggcacctgcgagatcagc  gaggcctaccggggcgacaccttcacggctacgtgtgcaagtgcccccggggttcaa  cggcatccactgccagcacaacatcaacgagtgcgaggtggagccctgcaagaacgg  cggcatctgaccgacctggtggccaactacagctgcgagtgccccggcgagttcatgg  gccggaactgccagtacaaggacgccacaagagcgaggtggcccaccggttcaagg  acctggcgaggagaactcaaggccctggtgctgatcgccttcgccagctacctgcag  cagagccccctcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggtgaccgagttcccaaga  cctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgcgacaagagcctgcacacctgttcgg  cgacaagctgtgaccgtggccacctgcgggagacctacggcgagatggccgactg  ctgcgccaagcaggagcccagcggaacgagtgtctcctgcagcacaaggacgacaa  ccccaacctgccccggctggtgcggccccgaggtggacgtgatgtcaccgccttcac  gacaacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccccggcggcacccct  acttctacgccccgagctgctgttcttcgccaagcgggtacaaggccgcttcaccgagt  gctgccaggccgccgacaaggccgctgctgctgcccagctggacgagctgcggg  acgagggcaaggccagcagcggcaagcagcggctgaagtgcgccagcctgcagaag  ttcggcgagcgggcttcaaggcctgggccgtggccccggctgagccagcggttcccc  aggccgagttcccgaggtgagcaagctggtgaccgacctgaccaaggtgcacaccg  agtgtgccacggcgacctgctggagtgcgccgacgaccggccgacctggccaagt  acatctcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaggagtgtgcgagaagc  ccctgctggagaagagccactgcatcggcaggtggagaacgacgagatgccccgg  acctgcccagcctggccgccacttcgtggagagcaaggacgtgtgcaagaactacgc  cgaggccaaggacgtgtcctgggcatgttctgtacgagtagccccggcggcaccccc  actacagcgtggtgctgctgctgcggctggccaagacctacgagaccacctggagaa  gtgctgcgccgccgccccacagctgctacgccaaggtgttcgacgagttcaag  cccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagc  tggcgagtagcaagttccagaacgccctgctggtgcggtacaccaagaaggtgcccc</p>



		<p> ggtgagcaccaccctggtggaggtgagccggaacctgggcaaggtgggcagcaa  gtgctgcaagcaccgagggccaagcggatgcctgcgccgaggactacctgagcgt  ggtgctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaagacccccgtgagcgaccgggtgacc  aagtgctgaccgagagcctggtgaaccggcgccctgcttcagcgccctggaggtgg  acgagacctacgtgcccaaggagttcaacgccgagaccttcacctccacgccgacatct  gcacctgagcgagaaggagcggcagatcaagaagcagaccgccctggtggagctg  gtgaagcacaagcccaaggccaccaaggagcagctgaaggccgtgatggacgacttc  gccgccttcgtggagaagtgtgcaaggccgacgacaaggagacctgcttcgccgagg  agggcaagaagctggtggcctgcgtggagccccctgggcatggagaacggcaacatcg  ccaacagccagatcgccgccagcagcgtgcgggtgaccttctgggcctgcagcactg  ggtgcccagctggcccggctgaaccgggcccggcatggtgaacgctggacccccag  cagcaacgacgacaaccctggatccaggtgaacctgctgcggcggtatgtgggtgacc  ggcgtggtgaccagggcgccagccggctggccagccacgagtacctgaaggccttc  aaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcacttcatccacgacgtgaacaagaa  gcacaaggagttcgtgggcaactggaacaagaacgccgtgacgtgaacctgttcgag  acccccgtggaggcccagctacgtgcggctgtaccccaccagctgccacaccgcctgca  ccctgcggttcgagctgctgggctgcgagctgaacggctgcgccaacccccctgggcct  gaagaacaacagcatccccgacaagcagatcaccgccagcagcagctacaagacctg  gggcctgcacctgttcagctggaacccccagctacgcccggctggacaagcagggaac  ttcaacgctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggtgcaggtggacctgg  gcagcagcaaggaggtgaccggcatcatcaccagggcgcccggaacttcggcagcg  tgagttcgtggccagctacaaggtggcctacagcaacgacagcgccaactggaccga  gtaccaggacccccggaccggcagcagcaagatcttccccggaactgggacaacca  cagccacaagaagaacctgttcgagacccccatctggccccgtacgtcggatcctgc  cctggcctggcacaaccggatcgccctgcggctggagctgctgggctgc </p>
113	<p> Нуклеиновая  кислота под  Seq ID NO: 107 </p>	<p> gacatctgcaccccaaccctgcgagaacggcgccatctgcctgcccggcctggccg  acggcagcttcagctgcgagtgccccgacggcttcaccgaccccaactgcagcagcgt  ggtggaggtggccagcgacgaggaggagcccaccaatcaacgagtcgaggtgg  agccctgcaagaacggcgccatctgcaccgacctggtggccaactacagctgcgagtg  ccccggcgagttcatgggccgaactgccagtacaaggacgcccacaagagcgaggt  ggcccaccggttcaaggacctggggcgaggagaacttcaaggccctggtgctgatgcct  tcgcccagttacctgcagcagagcccccttcgaggaccacgtgaagctggtgaacgaggt  gaccgagttcgccaagacctgcgtggccgacgagagcgccgagaactgcgacaagag  cctgcacacctgttcggcgacaagctgtgaccgtggccacctgcgggagacctacg  gcgagatggccgactgctgcgccaagcaggagcccgagcggaacgagtgcttctgc </p>

	<p> agcacaaggacgacaaccccaacctgccccggctggtgcggcccaggtggacgtga  tgtgcaccgcctccacgacaacgaggagaccttctgaagaagtacctgtacgagatcg  cccggcggcaccctacttctacccccgagctgctgttcttcgccaagcgggtacaagg  ccgccttcaccgagtctgccaggcccgacaaggccgctgctgctgcccagct  ggacgagctgcgggacgagggcaaggccagcagcgcgaagcagcggctgaagtgc  gccagcctgcagaagttcggcgagcgggccttcaaggcctgggcccgtggcccggctg  agccagcgggtccccaaggccgagttcggcgaggtgagcaagctggtgaccgacctga  ccaaggtgcacaccgagtctgccacggcgacctgctggagtgcgccgacgaccggg  ccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaagga  gtgctgcgagaagcccctgctggagaagagccactgcatcgccgaggtggagaacga  cgagatgccccggcaccctgcccagcctggccgccgacttctgagagcaaggacgt  gtgcaagaactacgccgaggccaaggacgtgttctgggcatgttctgtacgagtacg  cccggcggcaccctgactacagcgtgggtgctgctgctgcccgtggccaagacctaga  gaccacctggagaagtgctgcgccgccgacccccacgagtgtacccaaggt  gttcgacgagttcaagcccctggtggaggagccccagaacctgatcaagcagaactgc  gagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaacgcctgctggtgcggtacac  caagaaggtgccccaggtgagcaccctgggtggaggtgagccggaacctggg  caaggtgggcagcaagtgtgcaagcaccggaggccaagcggatgccctgcgccga  ggactacctgagcgtggtgctgaaccagctgtgcgtgctgcacgagaagccccctga  gcgaccgggtgaccaagtgtgcaccgagagcctggtgaaccggcggccctgctcag  cgccctggaggtggacgagacctacgtgccaaggagttcaacgccgagacctcacct  tccacgccgacatctgaccctgagcagagaaggagcggcagatcaagaagcagaccg  ccctggtggagctggtgaagcacaagcccaaggccaccaaggagcagctgaaggccg  tgatggacgacttcgccgccttcgtggagaagtgtgcaaggccgacgacaaggagac  ctgcttcgccgaggagggaagaagtgtggcctgctgagccccctgggcatggag  aacggcaacatcgccaacagccagatcgccgccagcagcgtgcgggtgaccttctgg  gctgcagcactgggtgcccagctggccccgctgaaccggcggcctggtgaacg  cctggacccccagcagcaacgacgacaaccctggatccaggtgaacctgctgcggcg  gatgtgggtgaccggcgtggtgaccaggggcggcagccggctggccagccacgagta  cctgaaggccttcaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcacttcatccacga  cgtgaacaagaagcacaaggagttcgtgggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtg  aacctgttcgagacccccgtggaggccagctacgtgcggctgtacccaccagctgcca  caccgctgcacctgcgggtcagctgctgggctgcgagctgaacggctgcgccaac  cccctgggcctgaagaacaacagcatccccgacaagcagatcaccgccagcagcagct  acaagacctggggcctgcacctgttcagctggaacccagctacgccccgctggacaa </p>
--	--

		gcagggcaactcaacgcctgggtggccggcagctacggcaacgaccagtggctgca ggtggacctgggcagcagcaaggaggtgaccggcatcatcaccagggcgccccgga acttcggcagcgtgcagttcgtggccagctacaaggtggcctacagcaacgacagcgc caactggaccgagtaccaggacccccggaccggcagcagcaagatctccccggcaa ctgggacaaccacagccacaagaagaacctgttcgagacccccatcctggccccgtac gtgcggtacctgcccgtggcctggcacaaccggatcgcctgcggtggagctgctgg gctgc
82	EGF[MFG- E8]_HSA[A626 - L633]удаленны й_C1_C2[EDIL 3]	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA GNHCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYL QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF GDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKD DNPNLPRLVPRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR HPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLD ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQ RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRAD LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP ADLPSLAADFVESKDVKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR HPDYSVVLRLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD EFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDY LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTCCTESLVNRRPCFSAL EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF AEEGKKLVACSGPLGIEGGIISNQQITASSTHRALFGLQK WYPYYARLNKKGLINAWTAAENDRWPIQINLQRKMR VTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVK GTNEDMVFRGNIDNNTPYANSFTPIKAQYVRLYPQVCR RHCTLRMELLGCELSGCSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFR TLNMDMFTWEPRKARLDKQGVNAWTSQHNDQSQWL QVDLLVPTKVTGIITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDG EHWTVYQDEKQRKDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYAR HIRILPWSWYGRITLRSELLGC
83	Нуклеиновая кислота под Seq ID NO: 82	ctggacatctgtagcaagaaccttgcacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg caaccactgcgagacaagatgcccacaagagcgaggtggccccagattcaagat

	<p>ctgggcgaagagaacttcaaggccctggtgctgatcgccctcgtcagtatctccagcag  agcccttfcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg  tgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgaca  agctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgcc  aagcaagagcccagagaaaacgagtgtctcctccagcacaaggacgacaaccccaac  ctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgcttccacgacaacgag  gaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgcc  ctgagctgctgttcttcgccaagcgggtataaggccgcttaccgaatgttccaggccg  ctgataaggctgcctgtctgtgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaaagcc  agctctgccaagcagagactgaaatgccagcctccagaagttcggcgagagagcttt  taaggcctgggcccgttccagactgagccagagatttctaaggccgagtttccgaggt  gtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgtgtcacggcgatctgt  ggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagc  atcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgtggaaaagtctactgtat  cgccgaggtggaaaacgacgagatgctgccgatctgctagcctggctgccgatttcg  tgaaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtttctgggcatg  tttctgtatgagtacgcccgcagacaccccactattctgtggttctgctgctgcggctggc  caaaacctacgagacaacctggaaaaatgtgcgccgctgccgatcctcacgagtgtt  atgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctgatcaag  cagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctgctcgt  gcggtacaccaagaaaagtgcctcaggtgtccacacctactggttgaggtgtcccgga  atctgggcaaagtgggcagcaaggttgcaagcaccctgaggccaagagaatgccttg  gccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacccc  tgttccgacagagtgaccaagtctgtaccgagagcctcgtaacagaaggccttgctt  tagcgccctggaagtggacgagacatactgcccgaagagttcaacgccgagacattca  ccttccacgccgacatctgacacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagac  agccctggtcgagctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggcc  gtgatggacgacttcgccgcttctgcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaagagac  atgcttcgccgaagagggcaagaaactggtggcctgttctggccctctgggcatcgaag  gcgcatcatcagcaatcagcagatcaccgccagcagcaccacagagcactgtttggc  ctgcaaaagtggfatacctactacgcccggctgaacaagaaggcctgattaacgctg  gacagccgccgagaatgacagatggcctggattcagatcaacctccagcgggaagatg  agagtgaccggcgtatcacacagggcgcaaaagagaatcggtcccctgagatcatcaa  gagctacaagatcgcttacagcaacgacggcaagacctggccatgtacaaagtgaag  ggcaccaacgaggacatggtgtccggggcaacatcgacaacaacaccccttacgcca</p>
--	--

		<p>acagcttcacccctcctatcaaggccagctacgtgctggctgtaccctcaagtgtgcagaa  ggcactgtaccctgagaatggaactgctgggctgccaactgtctggctgttctgagccact  gggaatgaagtccggccacatccaggactaccagattaccgctccagcatcttcagaa  ccctgaacatggatatgttcacctgggagccccggaaggccagactggataagcaggg  aaaagtgaatgectggaccagcggccacaacgaccagtctcaatggctgcaagtggac  ctgctggtgectaccaaagtaccggaatcatcaccaaggcctaaggatttcggccac  gtgcagttctgggctcctacaagctggcctactccaatgatggcgagcactggaccgtg  taccaggacgagaagcagcgggaaggataagggtgtccagggaacttcgataacgata  cccaccggaagaacgtgatcgaccctccaatctacgccagacacatcagaatcctgcctt  ggtcttggtacggcagaatcacctgagatccgagctgctgggatgc</p>
115	EGF-C1-His6	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVKRGDVFPSYTCCLKGYA  GNHCETKCVPLGMENGNIAANSQIAASSVRVTFLGLQH  WVPELARNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLRRM  WVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFDIHD  VNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTS  CHTACTLRFELGCELNGHHHHH</p>
116	Нуклеиновая кислота 115	<p>ctggacatctgtagcaagaaccttgcacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caacctgcgagacaaaatgtgtggaacctcgcatgaaaacggcaatcgccea  atagccagatcgccggcagcagctcagagtacatttctgggactgcaaacctgggtg  ccagagctggccagactgaatagagccggcatggttaacgcctggacaccagcagca  acgacgacaacctggattcaagtgaacctgctgcccgtatgtgggtcacaggtgtg  ttacacagggcgcaagcagactggccagccacgagatctgaaggccttaaggtggcc  tacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaagaagcacaaga  gttcgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtgg  aagccagtagctgcccgtgtacctacaagctgtcacaccgctgcacactgagattcg  agctgctgggctgtgaactgaatggccaccaccaccatcaccac</p>
117 =147	EGF-HSA-C1 C1	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVKRGDVFPSYTCCLKGYA  GNHCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ  YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH  TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECF LQH  KDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA  RRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK  LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKAWAVARL  SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR</p>

		<p>ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE  MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY  ARRHPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK  VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRY  TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCA  EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF  SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA  LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKE  TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCVEPLG  MENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLRNAGM  VNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVVTQGASRLA  SHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDIHDVNKKHKEFVGNWN  KNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCE  LNG</p>
118	Нуклеиновая кислота 117	<p>ctggacatctgtagcaagaaccctgccacaacggcgccctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaaggatctgatgccacaagagcgaggtggcccacagattc  aaggatctggcggaagagaacttcaaggccctggtgctgacgccttcgctcagtatctc  cagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaa  gacctgtgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcg  gcgacaagctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactg  ctgtgccaaagcaagagcccagagaaacgagtgcttctccagcacaaggacgacaac  cccaacctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgac  aacgaggaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctacttt  tatgccctgagctgctgttcttcgccaagcggataaggccgccttaccgaatgttgc  aggccgctgataaggctgctgtctgctgcttaagctggacgagctgagagatgagggc  aaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgccagcctccagaagttcggcgaga  gagctttaaggcctgggccgtgccagactgagccagagatttctaaggccgagtttgc  cgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgctgtcacggcg  atctgctggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccag  gacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctgaaaagtctc  actgtatcggcgaggtgaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggctgcc  gattcgtggaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgagccaaggtgtgttctg  ggcatgttctgtatgagtaccccgcagacaccccgactattctgtgttctgctgctgcg  gctggccaaaacctacgagacaacctggaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacg</p>

		<p>           agtgttatccaaggtgttcgacgagtcaagcctctggtggaagaaccccagaacctga            tcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctg            ctctgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggtgaggtgtcc            cggaatctgggcaaagtgggcagcaaggttgcaagcacctgaggccaagagaatgc            ctgcccaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaa            cccctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctctgaacagaaggcct            tgccttagcgcctggaagtggacgagacatactgcccagaagagttcaacgccgagac            attcacctccacgccgacatctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagc            agacagccctggtcagctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaa            ggccgtgatggacgacttcgccgctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaag            agacatgcttcgccgaagagggaagaaactggtggtgctcctctcaggtgctctcgga            ctggtggaagcggaggaaagtggtggatctggcggatctgtgtggaacccctcggcat            ggaaaacggcaatatcgccaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtgacattct            gggactgcaacactgggtgccgagctggctagactgaatagagccggcatggtcaac            gccctggacaccagcagcaacgacgataatccctggattcaagtgaacctgctgcggcg            tatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgcaagcagactggccagccacgagtatct            gaaggccttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgt            gaacaagaagcacaagagttgtcgcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaac            ctgttcgagacacctgtggaagcccagtagtgcggtgtacctacaagctgtcacacc            gcctgcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggc         </p>
119 =74	EGF-HSA-C1	<p>           LDICKSNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA            GNHCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQFAQYL            QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF            GDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKD            DNPNLPRLVPRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR            HPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAAACLLPKLD            ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQ            RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRAD            LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP            ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR            HPDYSVLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD            EFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKK            VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDY            LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL            EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE         </p>

		<p>LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF  AEEGKKLVAASQAALCVEPLGMENGNANSQIAASSVR  VTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWIQ  VNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAAYSLNG  HEFDFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQ  YVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNG</p>
120	Нуклеиновая кислота 119	<p>ctggacatctgtagcaagaaccctgccacaacggcggcctgtgcgaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaaggatgccacaagagcgaggtggcccacagattcaaggat  ctgggcgaagagaactcaaggcctggtgctgatcgccttcgctcagtatctccagcag  agcccttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg  tgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgaca  agctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgcc  aagcaagagcccgagagaaacgagtgtctcctccagcacaaggacgacaaccccaac  ctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgag  gaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctacttttatgcc  ctgagctgctgttcttcgccaagcggataagccgccttcaccgaatgttgccaggccg  ctgataagctgcctgtctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaaagcc  agctctgccaagcagagactgaaatgccagcctccagaagttcggcgagagagcttt  taaggcctgggccgttgccagactgagccagagatttctaaggccgagttgccgaggt  gtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgtgtcacggcgatctgct  ggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagc  atcagcagcaagctgaaagagtgtcgcgagaagccccctgtgaaaagtctcactgtat  cgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggctgccgatttcg  tggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgttttctgggcatg  ttctgtatgagtacggccgacacccccactattctgtggttctgctgctgcggctggc  caaaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacgagtgtt  atgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctgatcaag  cagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtagcaagttccagaatgcctgctcgt  gcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggttgaggtgtcccgga  atctgggcaaaagtgggcagcaaggttgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgc  gccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacccc  tgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtaacagaaggccttgctt  tagegcctggaagtggacgagacatactgccc aaagattcaacgccgagacattca  ccttcacgccgacatctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagac</p>



		<p>agccctggctgagctggtaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggcc  gtgatggacgacttcgccgctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaagagac  atgcttcgccgaagagggaagaactggggctgcttctcaggccgctctgtgtgga  acccctcggcatggaaaacggcaatcgcgaatagccagattgccgccagcagcgtca  gagtgacatttctgggactgcaaacactgggtgcccgagctggctagactgaatagagcc  ggcatggtcaacgcctggacaccagcagcaacgacgataatccctggattcaagtga  cctgctgcggcgtatgtgggtcacaggtgtgttacacaggcgcgaagcagactggcca  gccacgagtatctgaaggccttaagggtgcctacagcctgaagccacgagttcact  tcatccacgacgtgaacaagaagcacaagagtttgcggcaactggaacaagaacgcc  gtgcacgtgaacctgttcgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtacctaca  agctgtcacaccgctgactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggc</p>
121 =73	FP135	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVKRGDVFPSYTCCTCLKGYA  GNHCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYL  QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF  GDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHKD  DNPNLPRLVKPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR  HPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLD  ELRDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFKAWAVARLSQ  RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRAD  LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP  ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR  HPDYSVLLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFD  EFKPLVEEPQNLKQNCLEFELGELYKFNALLVRYTKK  VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDY  LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL  EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE  LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF  AEEGKKLVACVEPLGMENGNANSQIAASSVRVTFGLGQ  HWVPELARLNRAAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRM  WVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLNGHEFDIHD  VNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTS  CHTACTLRFELGCELNG</p>
122	Нуклеиновая кислота 121	<p>ctggacatctgtagcaagaaccttgcacacggcggcctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaagatgcccacaagagcgaggtggcccacagattcaagat</p>

	<p>ctgggcgaagagaacttcaaggccctggtgctgatcgccttcgctcagtatctccagcag  agcccttfcgaggaccacgtgaagetggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg  tgtggccgatgagagcggcgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgaca  agctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgcc  aagcaagagcccagagaaaacgagtgttctcctccagcacaaggacgacaacccaac  ctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgccttcacgacaacgag  gaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatcgccagacggcaccctacttttatgcc  ctgagctgctgttcttcgccaagcgggtataaggccgccttcaccgaatgttgccaggccg  ctgataaggctgcctgtctgtgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaaagcc  agctctgccaagcagagactgaaatgccagcctccagaagttcggcgagagagcttt  taaggcctgggcccgttccagactgagccagagatttctaaggccgagtttggcgaggt  gtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgtgtcacggcgatctgt  ggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagc  atcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgtggaaaagtctactgtat  cgccgaggtggaaaacgacgagatgctgcccgatctgctagcctggctgccgatttcg  tgaaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtttctgggcatg  tttctgtatgagtacgcccgcagacaccccactattctgtggttctgctgctgcggctggc  caaaacctacgagacaacctggaaaaatgtgcgccgtgccgactctcacgagtgtt  atgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctgatcaag  cagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctgctcgt  gcggtacaccaagaaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccgga  atctgggcaaagtgggcagcaaggttgcaagcaccctgaggccaagagaatgccttgc  gccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacccc  tgttccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcctt  tagcgccctggaagtggacgagacatactgcccgaagagttcaacgccgagacattca  ccttccacgccgacatctgacacctgtccgagaaaagagcggcagatcaagaagcagac  agccctggtcgagctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggcc  gtgatggacgacttcgccgccttctgcgagaagtgtgcaaggccgacgacaagagac  atgcttcgccgaagagggcaagaaactggtggcctgtgtggaacccctcgcatggaaa  acggcaatatcgccaatagccagattgccgccagcagctcagagtacattctggga  ctgcaaacactgggtgcccgagctggctagactgaatagagccggcatggtcaacgcctg  gacaccagcagcaacgacgataatccctggattcaagtgaacctgctgcggcgtatgt  gggtcacaggtgtgttacacagggcgcaagcagactggccagccagagtatctgaag  gcctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaac  aagaagcacaagagtttgcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgtt</p>
--	--

		cgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggtgtaccctacaagctgtcacaccgct gcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggc
123	hIgG1_FC_DAP А_впадина	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	Нуклеиновая кислота 123	gataagaccacacctgtcctccatgtcctgtccagaactgctcggcgaccctccgtt tctgtttccacctaagcctaaggacaccctgatgatcagcagaaccctgaagtgacctg tgtggtggtggccgtgtctcacgaagatcccgaagtgaagtcaattggtacgtggacgg cgtggaagtgcacaacccaagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcaccta cagagtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtaca agtgaaggtgtccaacaaggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaaggcc aagggccagcctcggaacctcaagtgttacactgctcctctagccgggacgagctgac caaaaatcaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggtttacccttccgatatgccgtg gaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctctgtgctgg acagcgacggctcattcttctggtgtccaagctgacagtggacaagagcagatggcagc agggcaactgttcagctgttctgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccaga agtctctgtctctgagccccggcaaa
125	EGF_hIgG1_FC _DAPA_высту п_С1	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVKRGDVFPSYTCTCLKGYA GNHCETKGSCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGSGGSGGSGGSCVEPLGMENGNIAANSQIAAS SVRVTFGLQLHWVPELARLNLRAGMVNAWTPSSNDDNP WIQVNLLRRMWVTGVVVTQGASRLASHEYLKAFKVAYS LNGHEFDIFIHDVNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVE AQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNNS IPDKQITASSYKRWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFNAW VAGSYGNDQWLQVDLGSSKEVTGIITQGARNFGSVQFV ASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSK

		KNLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
126	Нуклеиновая кислота 125	<p>ctggacatctgtagcaagaaccctgccacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaagggcagcgataagaccacacctgtcctccatgtctgctc  cagaactgctcggcggaccctccgtttctgtttccacctaagcctaaggacaccctgat  gatcagcagaaccctgaagtgacctgtgtggtggtggccgtgtctcacgaagatcccg  aagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaahtgcacaacgccaagaccaagcct  agagaggaacagtacaacagcacctacagagtgggtgccgtgctgacctgctgcacca  ggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctggccgct  cctatcgagaaaaccatctctaaggccaaggccagcctcgggaacctcaggtttacac  cctgcctccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtccctgtggtgctgtgtaa  gggcttctaccttccgatatgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaaca  actacaagaccacacctctgtgctggacagcgacggctcatttctctgtacagcaagct  gacagtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttctgtgatcacg  aggccctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctctgagccctggcaaaggcgga  agcgggtggaagcggaggatctggcggatctgtgtggaaccctcggcatgaaaacg  gcaatatcgcaatagccagatgccgccagcagcgtcagagtacatttctgggactg  caactgggtgccagagctggccagactgaatagagccggcatggttaacgcctgga  caccagcagcaacgacgacaaccctggattcaagtgaacctgctcgggcgtatgtgg  gtcacaggtgtgttacacagggcgcaagcagactggccagccacgagtatctgaaggc  ctftaagggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttccacgacgtgaacaa  gaagcacaagagttcgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcg  agacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtaccctacaagctgtcacaccgctgc  aactgagattcgagctgctgggctgcgagctgaatggctgtgctaactctctgggctg  aagaacaatagcatccccgacaagcagatcaccgctccagcagctataagacatggg  gctgcacctgtttagctggaaccctagctacgccagactggacaagcagggaaactca  atgcctgggtggccggcagctacggcaatgatcaatggctgcaagtgacctgggcag  cagcaagaagtaccggcatcattaccagggcgctagaaatttcggcagcgtgcagt  tcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccagatcag  gacctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagccaca  agaagaatctgttcgaaaccctatctctggccagatatgtgcgcattctgccctggcctg  gcacaacagaattgccctgagactggaactgctgggatgc</p>
127	hIgG1_FC_DAP A_выступ	<p>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT  CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN  STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKT</p>

		ISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	Нуклеиновая кислота 127	gataagaccacacactgtcctccatgtcctgtccagaactgtcggcgaccctccgtt tctgtttccacctaagcctaaggacaccctgatgatcagcagaaccctgaagtacctg tgtggtggggcctgtctcacgaagatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacgg cgtggaagtgcacaacccaagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcaccta cagagtgggtgcccgtgtgaccgtgtgcaccaggattggctgaacggcaaagagtaca agtgaaggtgtccaacaaggccctggccgctcctatcagaaaaacctcttaaggcc aagggccagcctcgggaacctcaggtttacaccctgcctccatgccgggaagagatgac caagaatcaggtgtccctgtggtgctgtcaagggttctaccctccgatatgccgtg gaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctctgtctgg acagcgacggctcattctctgtacagcaagctgacagtggacaagagcagatggcag cagggaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgagccctgcacaaccactacaccag aagtctctgtctctgagccccggcaaa
129	EGF_hIgG1_FC _ДАРА_впадин а_С1	LDICKNPNCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA GNHCETKGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGSGGSGGSGGSCVEPLGMENGNANSQIAASSV RVTFLGLQHWVPELARLN RAGMVNAWTPSSNDDNPWI QVNLLRRMWVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVA YSLN GHEFDFIHDV NKKHKEFVGNWNKN AVHVNLFETPVEA QYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCELNGCANPLGLKNSI PDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYARLDKQGNFN AWV AGSYGNDQWLQVDL GSSKEVTGIITQGARNFGSVQFVA SYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKIFPGNWDNHSHKK NLFETPILARYVRILPVAWHNRIALRLELLGC
130	Нуклеиновая кислота 129	ctggacatctgtagaagaaccttgcacaacggcggcctgtgcaagagatttcaa gaagtggggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg caaccactgcgagacaaagggcagcgataagaccacacctgtcctccatgtcctgctc cagaactgtcggcgaccctccgttttctgtttccacctaagcctaaggacaccctgat

		<p>gatcagcagaaccctgaagtacctgtgtggtggccgtgtctcacgaagatccc  aagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcct  agagaggaacagtacaacagcacctacagagtgggtgccgtgctgaccgtgctgcacca  ggattggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctggccgt  cctatcgagaaaaccatcttaaggccaaggccagcctcgggaacctcaagtctgtac  actgcctcctagccgggacgagctgaccaaaaatcaggtgtccctgagctgcgccgtga  agggctttaccctccgatacgcctggaatgggagagcaatggccagcctgagaaca  actacaagaccacacctctgtgctggacagcgacggctcattcttctggtgtccaagct  gacagtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacg  aggccctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctctgagccctggcaaaggcggga  agcgggtggaagcggaggatctggcggatctgtgtggaaccctcggcatgaaaacg  gcaatatcgccaatagccagatcggccagcagcgtcagagtacattctgggactg  caacactgggtgccagagctggccagactgaatagagccggcatggttaacgcctgga  caccagcagcaacgacgacaaccctggattcaagtgaacctgctgcggcgtatgtgg  gtcacaggtgtgttacacagggcgcaagcagactggccagccagagtatctgaaggc  ctttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgtgaacaa  gaagcacaagagttcgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgttcg  agacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtacctacaagctgtcacaccgcctgc  aactgagattcagctgctgggctgcgagctgaatggctgtgtaacctctgggcctg  aagaacaatagcatccccgacaagcagatcaccgcctccagcagctataagacatggg  gcctgcacctgttagctggaaccctagctacgccagactggacaagcagggaaactca  atgcctgggtggccggcagctacggcaatgatcaatggctgcaagtgacctgggcag  cagcaaagaagtgaccggcatcattaccaggggcgctagaaatttcggcagcgtgcagt  tcgtggccagctacaaagtggcctactccaacgacagcgccaactggaccgagtatcag  gacctagaaccggcagctccaagatctccccggcaattgggacaaccacagccaca  agaagaatctgttcgaaaccctatcctggccagatatgtgcgcattctgccctggcctg  gcacaacagaattgccctgagactggaactgctgggatgc</p>
131	EGF(RGE)_HS A[A626- L633]удаленны й_C1	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRFGEVFPSTCTCLKGYA  GNHCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYL  QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF  GDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKD  DNPNLPRLVPRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR  HPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLD  ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQ  RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRAD</p>

		<p>LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP  ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR  HPDYSVLLLLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFD  EFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK  VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDY  LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL  EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE  LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF  AEEGKKLVACVEPLGMENGNANSQIAASSVRVTFGLGQ  HWVPELARLNRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRM  WVTGVVTQGASRLASHEYLKAFKVAAYSLNGHEFDIHD  VNKKHKEFVGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTS  CHTACTLRFELLGCELNG</p>
132	Нуклеиновая кислота 131	<p>ctggacatctgtagcaagaaccctgccacaacggcggcctgtgcgaagatcagtc  agaagtgcggggcgaagtcttcccagctacacctgtacctgtctgaaggctatgccg  caaccactgcgagacaaaggatgcccaagagcgaggtggcccacagattcaaggat  ctgggcgaagagaactcaaggccctggtgctgatcgccttcgctcagtatctccagcag  agcccttgcgaggaccactgaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg  tgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgaca  agctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgcc  aagcaagagcccgagagaaacgagtgttctccagcacaaggacgacaacccaac  ctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgctttcacgacaacgag  gaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctactttatgcc  ctgagctgctgttcttcgccaagcggataaggccgcttcaccgaatgttccaggccg  ctgataaggctgcctgtctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaaagcc  agctctgccaagcagagactgaaatgccagcctccagaagttcggcgagagagcttt  taaggcctggccggttccagactgagccagagatttctaaggccgagtttccgaggt  gtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgtgtcacggcgatctgct  ggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctcgagaaccaggacagc  atcagcagcaagctgaaagagtgtgcgagaagcccctgctggaaaagtctcactgat  cgccgaggtggaaaacgacgagatgctgcccgatctgctagcctggctgccgatttcg  tggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgttctgggcatg  ttctgtatgagtacgcccgcagacaccccactattctgtggttctgctgctgcggtggc  caaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacgagtgtt  atgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctgatcaag</p>

		<p>cagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgcctgtcgt  gcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccgga  atctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacctgaggccaagagaatgccttg  gccgaggattatctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaaacct  gtgtccgacagagtaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcttt  agcgccttgaagtggacgagacatactgcccagaagagtcaacgccgagacattca  ccttcacgccgacatctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagac  agccttggctgagctggttaagcacaagcccaaggccaccaaagaacgctgaaggcc  gtgatggacgacttcgccgctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaagagac  atgcttcgccgaagagggaagaactggtggcctgtgtggaacctcggcatggaaa  acggcaatatgccaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtgacatttctggga  ctgcaacactgggtgccgagctggctagactgaatagagccggcatgtgaacgcctg  gacaccagcagcaacgacgataatccctggattcaagtgaacctgctgcggcgtatgt  gggtcacaggtgttttacacagggcgcaagcagactggccagccagagtatctgaag  gccttaaggtggctacagcctgaacggccacgagttcacttccacgacgtgaac  aagaagcacaagagtttgcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaacctgtt  cgagacacctgtggaagcccagctacgtgcggctgtacctacaagctgtcacaccgct  gcactctgagattcgaactgctgggatgcgagctgaacggc</p>
133 =71	EGF[EDIL3]_H SA[A626- L633]удаленны й_C1[EDIL3]	<p>DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV  EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY  VCKCPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYS  CECPGFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKAL  VLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAEN  CDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERN  ECFLQHKDDNPNLPRLV RPEVDVMCTAFHDNEETFLKK  YLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKA  ACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERA FKA  WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLL  ECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIA  EVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG  MFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADP  HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELGEYKFQN  ALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEA  KRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL  VNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER</p>



		<p>QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC          CKADDKETCFAEEGKKLVACSGPLGIEGGIISNQQITASS          THRALFGLQKWYPYARLNKKGLINAWTAAENDRWP          WIQINLQRKMRVTGVITQGAKRIGSPEYIKSYKIAYSNDG          KTWAMYKVKGTNEDMVFRGNIDNNTPYANSFTPIKAQ          YVRLYPQVCRRHCTLRMELLGCELSG</p>
134	<p>Нуклеиновая кислота 133</p>	<p>gacatctgcgacccaatccttgcgagaatggcggcatttctgcctggactggccgat          ggcagcttcttctgaatgccccgatggcttcacagacccaattgcagctctgtgggg          aagtggccagcgacgaggaagaacctacaagcgctggcccctgcacaccaatccatg          tcataatggcggaaacctgcgagatcagcgaggcctacagaggcgataccttcacggct          acgtgtgcaagtgccccagaggcttcaatggcatccaactgccagcacaacatcaacgag          tgcgaggtggaacctgcaagaacggcggcatctgtaccgacctggtggccaattactct          tgcgagtgccctggcgagttcatgggcagaaactgccagtacaaggacgccacaaga          gcgaggtggccacagattcaaggacctggcggaagagaactcaaggccctggtgct          gatgccttcgctcagtatctccagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtcaa          cgaagtgaccgagttcccaagacctgtgtggccgatgagagcggcagaactgtgac          aagagcctgcacacactgtcggcgacaagctgtgtaccgtggccacactgagagaaac          ctacggcgagatggccgactgctgtccaagcaagagcccagagaaaacgagtgtctc          ctccagcacaaggatgacaacccaacctgcctagactcgtcggcctgaagtggatgt          gatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaacctcctgaagaagtacctgtacgagat          cgccagacggcaccctacttttatgccctgagctgctgttcttcgcaagcggataag          gccgcctcaccgaatgttccagggcgtgataaggtgcctgtctgctgcctaagctg          gacgagctgagagatgagggcaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgcc          agcctccagaagttcggcgagagagctttaaggcctgggccgttgcagactgagcca          gagattcctaaggccgagtttccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaagg          gcacaccgagtgctgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagaccgacctgg          ccaagtatatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtctgcga          gaagcccctgctggaaaagtctactgtatgccgaagtggaaaacgacgagatgccc          ccgatctgccttcttggctgccgatttctggaagcaaggatgtgtgcaagaactacgc          cgaggccaaagatgtgttctgggcatgttctgtatgagtacccccgacacccccga          ctattctgtggttctgctgctgcggctggccaagacatacagacaaacctggaaaaatgc          tgcgccgctgccgatcctcacgagtggtatgccaaggtgttcgacgagttcaagccactg          gtggaagaaccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctggggcg          agtacaagttccagaatgccctgctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtcca          cacctacactggttgaggtgtcccgaatctgggcaagtgggcagcaagtggtgcaag</p>

		<p>cacctgaggccaagagaatgccttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgctgctgcacgagaaaaacctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgcctttagcgcctggaagtggacgagacatacgtgccccaaagagttcaacgccgagacattcacctccacgccgatatctgaccctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggtcgagctggtaagcacaagccc aaggccaccaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgcctttgtcgagaa gtgctgcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaagagggcaagaaactggtggcctgttctggccctctgggcatcgaaggcggcatcatcagcaatcagcagatcacccgagcagcaccacagagcactgtttggcctgcaaaagtggatccctactacgcccggctgaacaagaaggcctgattaacgcctggacagccgccgagaatgacagatggccctggattcagatcaacctccagcgggaagatgagagtgaccggcgttatcacacagggcgaagagaatcggctcccctgagtacatcaagagctacaagatgcctacagcaacgacgcaagacctgggcatgtacaaagtgaaggccaccaacgaggacatggtgttccggggcaacatcgacaacaacaccttacgccaacagcttccccctctatcaaggcccagtagtgcggctgtaccctcaagtgtgcagaaggcactgtaccctgagaatggaactgctgggctgcgaactgtctggc</p>
135	EGF[EDIL3]_H SA[A626- L633]удаленны й_C2[EDIL3]	<p>DICDPNPCENGGICLPGLADGSFSCECPDGFTDPNCSSVV EVASDEEEPTSAGPCTPNPCHNGGTCEISEAYRGDTFIGY VCKCPRGFNGIHCQHNINECEVEPCKNGGICTDLVANYS CECPGEFMGRNCQYKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKAL VLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAEN CDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQEPERN ECFLQHKDDNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKK YLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKA ACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKA WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLL ECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIA EVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLG MFLYEYARRHPDYSVLLLR LAKTYETTLKCCAAADP HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCSELFELGEYKFQN ALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEA KRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL VNRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKER QIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGKKLVACSEPLGMKSGHIQDYQITAS</p>

		<p>SIFRTLNMDMFTWEPRKARLDKQGKVNAWTSGHNDQS          QWLQVDLLVPTKVTGIITQGAKDFGHVQFVGSYKLAYS          NDGEHWTVYQDEKQRKDKVFQGNFDNDTHRKNVIDPPI          YARHIRILPWSWYGRITLRSELLGC</p>
136	<p>Нуклеиновая кислота 135</p>	<p>gacatctgcgacccaatccttgcgagaatggcggcatttctctgctggactggccgat          ggcagcttcttctgtgaatgccccgatggcttcacagacccaattgcagctctgtgggg          aagtggccagcgacgaggaagaacctacaagcgctggcccctgcacaccaatccatg          tcataatggcggaacctgcgagatcagcgaggcctacagaggcgataccttcatcggt          acgtgtgcaagtgccccagaggcttcaatggcatcactgccagcacaacatcaacgag          tgcgaggtggaacctgcaagaacggcggcatctgtaccgacctggtggccaattactct          tgcgagtgccctggcgagttcatggcgagaaactgccagfacaaggacgccacaaga          gcgaggtggccacagattcaaggacctggcggaagagaactcaaggcctggtgct          gatcgcttgcctcagtatctccagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtcaa          cgaagtgaccgagttcgccaagacctgtgtggccgatgagagcggcagaactgtgac          aagagcctgcacacactgttcggcgacaagctgtgtacctggccacactgagagaaaac          ctacggcgagatggccgactgctgtccaagcaagagcccagagaaaacgagtgtctc          ctccagcacaaggatgacaacccaacctgcctagactcgtcggcctgaagtggatgt          gatgtgcaccgccttcacgacaacgaggaaaccttctgaagaagtacctgtacgagat          cggcagacggcaccctactttatgccctgagctgctgttcttcgccaagcggataag          gccgccttcaccgaatgttccagggcgtgataaggetgctgtctgctgcttaagctg          gacgagctgagagatgagggcaagccagctctgccaagcagagactgaaatgcgcc          agcctccagaagtgcggcgagagagctttaaggcctggccggttcagactgagcca          gagattcctaaggccgagtttccgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggt          gcacaccgagtgctgtcacggcgatctgctggaatgtgccgacgatagaccgacctgg          ccaagtatatctgcgagaaccaggacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgcga          gaagcccctgctgaaaagtctactgtatcgccgaagtggaaaacgacgagatggcc          ccgatctgccttctctggctgccgatttctgtgaaagcaagatgtgtgcaagaactacgc          cgaggccaaagatgtttctgggcatgtttctgtatgagtacgcccgcagacaccccg          ctattctgtggttctgctgctgcggctggccaagacatacagacaaacctggaaaaatgc          tgcgccgctgccgatctcacgagtgttatgccaaggtgttcgacgagttcaagccactg          gtggaagaaccccagaacctgatcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctggggcg          agtacaagttccagaatgcctgctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtcca          cacctacactggttgaggtgtcccgaatctgggcaaaagtgggcagcaagtgtgcaag          caccctgaggccaagagaatgccttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaaatca          gctgtgcgtgctgcacgagaaaacctgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccg</p>

		<p>agagcctcgtgaacagaaggccttgctttagcgccttgaagtggacgagacatacgtg  cccaaagagttcaacgceggagacattcacctccacgccgatatctgaccctgtccgag  aaagagcggcagatcaagaagcagacagccctggcgcagctggttaagcacaagccc  aaggccaccaagaacagctgaaggccgtgatggacgacttcgccgctttgtcgagaa  gtgctgcaaggccgacgacaaaagagacatgcttcgccgaagagggcaagaaactggt  ggcctgttctgagccactgggcatgaagtctggccacatccaggattaccagatcaccgc  cagcagcatcttcagaaccctgaacatggatatgtcacctgggagccccggaaggcca  gactggataagcagggaaaagtgaacgcctggaccagcggccacaatgaccagtctca  gtggctgcaagtggacctgctggtgcctaccaaaagtaccggcatcatcacagggcg  caaaggatttcggccacgtgcagtttggggcagctacaagctggcctacagcaacgatg  gcgagcactggacagtgtaccaggacgagaagcagcgggaaggataaggtgtccagg  gcaacttcgacaacgacaccaccggaagaacgtgatcgacctctatctacccccg  cacatcagaatcctgccttggcttggtagggccgatcacctgagaagcagctgctt  ggatgt</p>
137	EGF_HSA[A62 6- L633]удаленны й_C2	<p>LDICKNPCHNGGLCEEISQEVVRGDVFPSTCTCLKGYA  GNHCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIFAQYL  QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF  GDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFQHKD  DNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR  HPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLD  ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQ  RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRAD  LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP  ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR  HPDYSVLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD  EFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKK  VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDY  LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL  EVDETYVPKEFNAETTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE  LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCF  AEEGKKLVACANPLGLKNNSIPDKQITASSYKRWGLHL  FSWNPSYARLDKQGNFNAAVWAGSYGNDQWLQVDLGGSS  KEVTGIITQGARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQ  DPRTGSSKIFPGNWDNHSHKKNLFETPILARYVRILPVA  WHNRIALRLELLGC</p>

138	Нуклеиновая кислота 137	<p>ctggacatctgtagcaagaaccttggcacaacggcggcctgtgcaagagatttctca  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaggatgccacaagagcgaggtggcccacagattcaaggat  ctgggcgaagagaacttcaaggccctgggtctgatcgccttcgctcagtatctccagcag  agcccttfcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg  tgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagacctgcacacctgttcggcgaca  agctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgcc  aagcaagagcccgagagaaacgagtgtctctccagcacaaggacgacaacccaac  ctgcctagactcgtgcgaccgaagtggatgtgatgtgcaccgctttcacgacaacgag  gaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctactttatgcc  ctgagctgctgttcttcgccaagcgggtataaggccgcttcaccgaatgttggcaggccg  ctgataaggctgcctgtctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaagcc  agctctgccaagcagagactgaaatgccagcctccagaagttcggcgagagagcttt  taaggcctgggcccgttggcagactgagccagagatttctaaggccgagtttggcagggt  gtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgctgtcacggcgatctgt  ggaatgtgccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagc  atcagcagcaagctgaaagagtgtcgcgagaagcccctgctgaaaagtctcactgtat  cgccgaggtggaanaacgacgagatgctgcccgatctgcttagcctgggtgccatttcg  tggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtgttctgggcatg  tttctgtatgagtacgcccgcagacaccccgaactattctgtgttctgctgctgcggctggc  caaacctacgagacaacctggaaaaatgctgcgccgctgccgatcctcacgagtgtt  atgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctgatcaag  cagaactgcgagctgttcgagcagctgggcgagtacaagttccagaatgccctgctcgt  gcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctacactggttgaggtgtcccgga  atctgggcaaaagtgggcagcaagtgtgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgc  gccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgcgtgctgcacgagaaaacccc  tgtgtccgacagagtgaccaagtctgtaccgagagcctcgtaacagaaggccttgcct  tagcgccttgaagtggacgagacatactgtcccaagagttcaacgccgagacattca  cctccacgccgacatctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagac  agccctggtcagctggtaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggcc  gtgatggacgacttcgccctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaagagac  atgcttcgccgaagagggcaaaaactggtggcctgtgctaacctctgggcctgaaga  acaacagcatccccgataagcagatcaccgccagcagcagctataagacatggggcct  gcacctgtcagctggaaccttcttacgccagactggacaagcagggcaacttcaatgc  ttgggtggccggcagctacggcaatgatcagtggtgcaagtggacctgggcagcagc</p>
-----	-------------------------	--

		<p>aaagaagtgcaggcatcatcaccaggggcgaagaaattcggcagcgtgcagttcgt  ggccagctacaaggtggcctacagcaacgatagcgccaactggaccgagatcaggac  cctagaaccggcagctccaagatctccccggcaactgggacaaccacagccacaaga  agaatctgttcgagacacctcctggccagatactgctggattctgctgtggcctggc  acaacagaatcgcctgagactggaactgctgggctgt</p>
139	EGF_HSA[A62 6-L633]	<p>LDICSKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSYTCTCLKGYA  GNHCETKDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQFAQYL  QQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF  GDKLCTVATLRETYGEMADCCAQKQEPERNECFLQHKD  DNPNLPRLVPRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARR  HPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKAAACLLPKLD  ELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQ  RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRAD  LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMP  ADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARR  HPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD  EFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKK  VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDY  LSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSAL  EVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVE  LVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCF  AEEGKKLVA</p>
140	Нуклеиновая кислота 139	<p>ctggacatctgtagcaagaaccttgcacacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa  gaagtgcggggcgacgtttccccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg  caaccactgcgagacaaggatgccacaagagcgaggtggcccacagattcaaggat  ctgggcgaagagaactcaaggccctggtgctgatcgcttcgctcagatctccagcag  agcccttfcgaggaccactggaagctggtcaacgaagtgaccgagttcgccaagacctg  tgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcggcgaca  agctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactgctgtgcc  aagcaagagcccagagaaacgagtgcttctccagcacaaggacgacaacccaac  ctgcctagactcgtgcgacccgaagtggatgtgatgtgcaccgcttccagcacaacgag  gaaaccttctgaagaagtacctgtacgagatgccagacggcaccctactttatgcc  ctgagctgctgttcttcgccaagcggataagccgcttaccgaatgttggcaggccg  ctgataaggctgcctgtctgctgcctaagctggacgagctgagagatgagggcaaagcc  agctctgccaagcagagactgaaatgccagcctccagaagttcggcgagagagcttt</p>

		<p>taaggcctgggcccgttgccagactgagccagagatttctaaggccgagtttgccgaggt  gtccaagctcgtgaccgatctgacaaaggtgcacaccgagtgtgtcacggcgatctgt  ggaatgtccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccaggacagc  atcagcagcaagctgaaagagtgtgtgcgagaagccccctgtggaagctcactgtat  cgccgaggtggaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggctgccgatttcg  tggaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgaggccaaggatgtttctgggcatg  tttctgtatgagtacgcccgcagacacccccgactattctgtggttctgtgtgcggctggc  caaaacctacgagacaacctggaaaaatgtgcgccgtgccgatcctcacgagtgtt  atgccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaaccccagaacctgatcaag  cagaactgcgagctgttcgagcagctgggagtagacaagttccagaatgcctgtcgt  gcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggtgaggtgtcccgga  atctgggcaaagtgggcagcaagtgttgcaagcacctgaggccaagagaatgccttgc  gccgaggattacctgagcgtggtgtgaatcagctgtgcgtgtgcacgagaaaacccc  tgtgtccgacagagtgaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggccttgctt  tagcgccttggagtgagcagacatactgccccaaaggttcaacgccgagacattca  ccttccacgccgacatctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagcagac  agccctggtcagctggttaagcacaagcccaaggccaccaagaacagctgaaggcc  gtgatggacgacttcgccgctttgtcgagaagtgtgcaaggccgacgacaagagac  atgcttcgccgaagagggcaaaaactggtggct</p>
141	PS- связывающий домен C1 MFG-E8	<p>CVEPLGLENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARL  NRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQ  GASRLASHEYLKAFKVAYSLNGHEFDFIHDVNKKHKEF  VGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRF  ELLGCELNG</p>
142	PS- связывающий домен C1 MFG-E8 [L76M]	<p>CVEPLGMENGNANIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARL  NRAGMVNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQ  GASRLASHEYLKAFKVAYSLNGHEFDFIHDVNKKHKEF  VGNWNKNAVHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRF  ELLGCELNG</p>
143	PS- связывающий домен C2 MFG-E8	<p>CANPLGLKNNSIPDKQITASSSYKTWGLHLFSWNPSYAR  LDKQGNFNAWVAGSYGNDQWLQVDLGSSEKVTGIIQ  GARNFGSVQFVASYKVAYSNDSANWTEYQDPRTGSSKI  FPGNWDNHSKKNLNFETPILARYVRILPVAWHNRIALRL  ELLGC</p>
144	PS-	<p>CSGPLGIEGGIISNQITASSTHRALFGLQKWYPYYARLN</p>

	связывающий домен C1 EDIL-3	KKGLINAWTAAENDRWPWIQINLQRKMRVTGVITQGA KRIGSPEYIKSYKIAYSNDGKTWAMYKVKGTNEDMVFR GNIDNNTPYANSFTPIKAQYVRLYPQVCCRHLRME LGCELSG
145	PS- связывающий домен C2 EDIL-3	CSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNDMDMFTWEPRKAR LDKQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQ GAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKD KVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLR SELLGCTEEE
146	TEEE- усеченный PS- связывающий домен C2 EDIL-3	CSEPLGMKSGHIQDYQITASSIFRTLNDMDMFTWEPRKAR LDKQGKVNAWTSGHNDQSQWLQVDLLVPTKVTGIITQ GAKDFGHVQFVGSYKLAYSNDGEHWTVYQDEKQRKD KVFQGNFDNDTHRKNVIDPPIYARHIRILPWSWYGRITLR SELLGC
147 =117	Белковая последовательн ость FP133	LDICKNPCHNGGLCEEISQEVRGDVFPSTCTCLKGYA GNHCETKGS DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQ YLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLH TLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAQEPERNECFLQH KDDNPNLPRLV RPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIA RRHPYFYAPELFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFAKAWAVARL SQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDE MPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFNALLVRY TKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCA EDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCF SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGSGGSGGSGGSCVEPLG MENGNIANSQIAASSVRVTFLGLQHWVPELARLN RAGM VNAWTPSSNDDNPWIQVNLLRRMWVTGVVTQGASRLA SHEYLKAFKVA YSLNGHEFDFIHDVNKKHKEFVGNWN KNAHVNLFETPVEAQYVRLYPTSCHTACTLRFELLGCE



		LNG
148	Последовательность нуклеиновой кислоты FP133	ctggacatctgtagcaagaaccttgccacaacggcggcctgtgcaagagatttctcaa gaagtgcggggcgacgtttcccagctacacctgtacatgtctgaagggtacgccgg caaccactgcgagacaaaaggatctgatgccacaagagcgaggtggcccacagattc aaggatctggcggaagagaactcaaggccctgggtctgatcgccttcgctcagtatctc cagcagagcccttcgaggaccacgtgaagctggtaacgaagtgaccgagttcgccaa gacctgtgtggccgatgagagcgccgagaactgtgataagagcctgcacacctgttcg gcaacaagctgtgtacagtggccacactgagagaaacctacggcgagatggccgactg ctgtgccaaagcaagagcccagagaaaacgagtgcttccctccagcacaaggacgacaac cccaacctgcttagactcgtgcgaccgaagtggatgtgatgtgaccgccttcacgac aacgaggaaaccttctgaagaagctgtacgagatgccagacggcaccctacttt tatgccctgagctgctgttctcgccaagcgggtataaggccgcttaccgaatgttgc aggccgctgataaggctgctgtctgctgctaagctggacgagctgagagatgagggc aaagccagctctccaagcagagactgaaatgcgccagcctccagaagttcggcgaga gagctttaaggcctgggcccgtgccagactgagccagagatttctaaggccgagttgc cgaggtgtccaagctcgtgaccgatctgacaaggtgcacaccgagtgctgtcacggcg atctgtggaatgtccgacgatagagccgacctggccaagtacatctgcgagaaccag gacagcatcagcagcaagctgaaagagtgtgagagaagccctgctgaaaagtctc actgtatcgccgaggtgaaaacgacgagatgcctgccgatctgcctagcctggctgcc gatttcgtgaaagcaaggacgtgtgcaagaactacgccgagcccaaggatgtgttctg ggcatgttctgtatgagtaccccgcagacacccgactattctgtgttctgctgtcg gctggccaaaacctacgagacaacctgaaaaatgtgcccgtgccgatcctcacg agtgttatccaaggtgttcgacgagttcaagcctctggtggaagaacccagaacctga tcaagcagaactgcgagctgttcgagcagctggcgagfacaagttccagaatgccctg ctcgtgcggtacaccaagaaagtgcctcaggtgtccacacctactggtgaggtgtcc cggaatctgggcaaagtggcgagcaagtgtgcaagcacctgagccaagagaatgc cttgcgccgaggattacctgagcgtggtgctgaatcagctgtgctgctgcacgagaaaa cccctgttccgacagagtaccaagtgtgtaccgagagcctcgtgaacagaaggcct tgctttagcgccttggaaagtggacgagacatactgccc aaagagttcaacgccgagac attcacctccacgccgacatctgcacctgtccgagaaagagcggcagatcaagaagc agacagccctggtcagctggttaagcacaagcccaaggccaccaaaagaacagctgaa ggccgtgatggacgacttcgccgcttctcgagaagtgtgcaaggccgacgacaaaag agacatgcttcgccgaagggcaagaaactggtggtgctcctctcaggtgctctcgga cttgggtggaagcggaggaaagtgtggtgatctggcggatctgtgtggaaccctcggcat ggaaaacggcaatatcgccaatagccagattgccgccagcagcgtcagagtgacattct

	<pre> gggactgcaacactgggtgcccagctggctagactgaatagagccggcatggtaac gcctggacacccagcagcaacgacgataatccctggattcaagtgaacctgctcgggc tatgtgggtcacaggtgtgttacacagggcgcaagcagactggccagccacgagtatct gaaggccttaaggtggcctacagcctgaacggccacgagttcgacttcatccacgacgt gaacaagaagcacaagagttgtcggcaactggaacaagaacgccgtgcacgtgaac ctgttcgagacacctgtggaagcccagtagctgctggctgtaccctacaagctgtcacacc gcctgcactctgagattcgaactgctgggatgagctgaacggc </pre>
--	---

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 усеченные PS-связывающие домены, такие как усеченный вариант домена V IgSF TIM4 или усеченный вариант домена GLA из вариантов мостикового белка GAS6.

#### **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: (а) 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 солубилизирующих доменов. Чаще вставляемые последовательности соединяют с сигнальными последовательностями перед включением в вектор. Векторы, которые обеспечивают экспрессию связывающих доменов и солубилизирующего 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, вирусомы, иммунолипосомы, конъюгаты поликатион:нуклеиновая кислота, депротенинизированную 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 секреторируемого 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 гидроксилатапите, 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 микрофильтрацией. 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 инъекцию 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 полиортоэферы 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 (АКИ), 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 АКІ или полиорганной недостаточности, острых ожогов, респираторного дистресс-синдрома взрослых, заживления ран, восстановления сухожилий и в лечении 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, остеопороз, остеопороз 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  $\alpha\beta3$ . 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 легких (ALI), например, острого повреждения легких, вызванного вдыханием или аспирацией токсичных экзогенных или эндогенных соединений или лекарственных средств; повреждения легких, вызванного отеком легких, 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 перекрытие. 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 TAFI-93; аскомицином, характеризующимся иммуносупрессивными свойствами, например ABT-281, ASM981 и т. д.; кортикостероидами; циклофосфамидом; азатиоприном; лефлуномидом; мизорибинном; микофенолата мофетиллом; 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. анакинра 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 АОI. 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 солубилизирующий домен, при этом солубилизирующий домен вставлен между интегрин-связывающим доменом и PS-связывающим доменом,

и при этом PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант.

2. Слитый белок по варианту осуществления 1, где PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант по меньшей мере одного PS-связывающего

домена, приведенного в таблице 2.

3. Слитый белок по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант PS-связывающего мотива MFG-E8 или EDIL3.

4. Слитый белок по варианту осуществления 3, где PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант PS-связывающего мотива MFG-E8.

5. Слитый белок по варианту осуществления 4, где PS-связывающий домен представляет собой домен дискоидина.

6. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где PS-связывающий домен представляет собой домен C1.

7. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где PS-связывающий домен не содержит домен C2.

8. Слитый белок для усиления эффероцитоза, содержащий интегрин-связывающий домен, фосфатидилсерин (PS)-связывающий домен и солубилизирующий домен, где солубилизирующий домен вставлен между интегрин-связывающим доменом и PS-связывающим доменом, и при этом PS-связывающий домен представляет собой домен C1.

9. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где интегрин-связывающий домен связывается с одним или несколькими интегринами.

10. Слитый белок по варианту осуществления 9, где интегрин-связывающий домен связывается с интегрином  $\alpha\beta3$ , и/или  $\alpha\beta5$ , и/или  $\alpha8\beta1$ .

11. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где интегрин-связывающий домен содержит мотив аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD).

12. Терапевтический слитый белок формулы EGF - S - C (формула I), где

(i) EGF представляет собой интегрин-связывающий домен, при этом интегрин-связывающий домен связывается с одним или несколькими интегринами,

(ii) S представляет собой солубилизирующий домен, и

(iii) C представляет собой усеченный PS-связывающий домен.

13. Терапевтический слитый белок по варианту осуществления 12, где интегрин-связывающий домен связывается с интегрином  $\alpha\beta3$ , и/или  $\alpha\beta5$ , и/или  $\alpha8\beta1$ .

14. Терапевтический слитый белок по варианту осуществления 12 или варианту осуществления 13, где интегрин-связывающий домен содержит мотив аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD).

15. Терапевтический слитый белок по любому из вариантов осуществления 12-14, где интегрин-связывающий домен представляет собой EGF-подобный домен MFG-E8, EDIL3 или белок, содержащий интегрин-связывающий домен, приведенный в таблице 1.

16. Терапевтический слитый белок по любому из вариантов осуществления 12-15, где усеченный PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант PS-связывающего домена, приведенного в таблице 2.

17. Терапевтический слитый белок по любому из вариантов осуществления 12-16,

где PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант PS-связывающего мотива MFG-E8 или EDIL3.

18. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 12-16, где PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант PS-связывающего мотива MFG-E8.

19. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 12-18, где PS-связывающий домен представляет собой домен дискоидина.

20. Терапевтический слитый белок по любому из вариантов осуществления 11-16, где усеченный PS-связывающий домен содержит любой из домена C1 и/или домена C2 PS-связывающего домена, приведенного в таблице 2.

21. Терапевтический слитый белок по любому из вариантов осуществления 11-18, где усеченный PS-связывающий домен представляет собой домен C1.

22. Терапевтический слитый белок по любому из вариантов осуществления 11-21, где усеченный PS-связывающий домен не содержит домен C2.

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

24. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где солубилизирующий домен опосредованно соединен с интегрин-связывающим доменом и/или PS-связывающим доменом с помощью линкера.

25. 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.

26. 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.

27. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где интегрин-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность, выбранную из 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; или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

28. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где PS-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 141 или SEQ ID NO: 142 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

29. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где PS-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью

последовательности с ней.

30. 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.

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

32. Терапевтический слитый белок, содержащий MFG-E8 и солюбилизирующий домен, где MFG-E8 содержит от N-конца к С-концу: EGF-подобный домен, домен C1 или домен C2, и содержит последовательность MFG-E8 человека дикого типа (SEQ ID NO: 1) или его функционального варианта.

33. Слитый белок по варианту осуществления 32, где солюбилизирующий домен вставлен между EGF-подобным доменом и доменом C1 или C2.

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

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

36. Слитый белок, при этом слитый белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

37. Слитый белок, при этом слитый белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

38. Слитый белок, при этом слитый белок содержит аминокислотную последовательность, выбранную из: SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137 или SEQ ID NO: 147; или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

39. Слитый белок, при этом слитый белок содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 147 или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с ней.

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

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

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

с. обеспечивает защиту от полиорганного повреждения в модели острой ишемии почек.

d. уменьшает бремя заболеваний в модели фиброза печени.

41. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая аминокислотную последовательность по любому из вариантов осуществления 36-39.

42. Вектор клонирования или экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 41.

43. Вирусный вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 41, предпочтительно вирусный вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 41, получен из AAV.

44. Вирусный вектор в соответствии с вариантом осуществления 43, где вектор вводится субъекту, например человеку, нуждающемуся в этом.

45. Вирусный вектор в соответствии с вариантом осуществления 43 для применения в лечении и/или предупреждении заболеваний, приведенных в данном документе.

46. Рекомбинантная клетка-хозяин, подходящая для продуцирования терапевтического слитого белка, содержащая один или несколько векторов клонирования или экспрессии в соответствии с вариантом осуществления 42 и необязательно секреторные сигнальные последовательности.

47. Рекомбинантная клетка-хозяин по варианту осуществления 46, где клетка-хозяин представляет собой, например, прокариотическую, дрожжевую клетку, клетку насекомого или млекопитающего.

48. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, где экспрессия белка в клетке-хозяине приводит в результате к выходу, составляющему по меньшей мере 10 мг/л.

49. Слитый белок по любому из предыдущих вариантов осуществления, 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).

50. Фармацевтическая композиция, содержащая слитый белок по любому из вариантов осуществления 1-40 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

51. 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 1-40.

52. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 1-40 для применения в лечении или предупреждении воспалительного нарушения или воспалительного поражения органов у индивидуума, нуждающегося в этом.

53. Способ по варианту осуществления 51 или применение по варианту



осуществления 52, 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.

54. Способ по варианту осуществления 51 или применение по варианту осуществления 52, где слитый белок вводят в комбинации с другим терапевтическим средством.

55. Способ или применение по варианту осуществления 54, где другое терапевтическое средство представляет собой иммуносупрессивное средство, иммуномодулирующее средство, противовоспалительное средство, антиоксидант, противоинфекционное средство, цитотоксическое средство или противораковое средство.

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

57. Слитый белок по варианту осуществления 56, где солюбилизирующий домен вставлен между EGF-подобным доменом и доменом C1.

58. Слитый белок по варианту осуществления 56, где солюбилизирующий домен вставлен между EGF-подобным доменом и доменом C2.

59. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 56-58, где солюбилизирующий домен представляет собой HSA, D3 HSA или Fc-IgG или их функциональный вариант.

60. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 56-59, где слитый белок содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID, приведенных в таблице 4.

61. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая слитый белок по любому из вариантов осуществления 56-60.

62. Вирусный вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 61, предпочтительно вирусный вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 60, получен из AAV.

63. Вирусный вектор в соответствии с вариантом осуществления 62, где вектор вводится субъекту, например человеку, нуждающемуся в этом.

64. Вирусный вектор в соответствии с вариантом осуществления 62 для применения в лечении и/или предупреждении заболеваний, приведенных в данном документе.

65. Вектор клонирования или экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту в соответствии с вариантом осуществления 61.

66. Рекомбинантная клетка-хозяин, подходящая для продуцирования терапевтического слитого белка, содержащая один или несколько векторов клонирования

или экспрессии в соответствии с вариантом осуществления 65 и необязательно секреторные сигнальные последовательности.

67. Рекомбинантная клетка-хозяин по варианту осуществления 66, где клетка-хозяин представляет собой, например, прокариотическую, дрожжевую клетку, клетку насекомого или млекопитающего.

67. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 56-60, где экспрессия белка в клетке-хозяине приводит к выходу, составляющему по меньшей мере 10 мг/л.

69. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 56-60, 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 C-концевых доменов C 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 C-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 <sub>D</sub> (нМ)	n	K <sub>D</sub> (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 (ИМАС) или хроматографии с использованием захвата белком А или захвата антителом к HSA.

После захвата меченого his белка с помощью ИМАС, отфильтрованную кондиционированную среду смешивали со смолой ИМАС (GE Healthcare), уравновешенной с помощью 1% тритона и 20 мМ NaPO<sub>4</sub>, 0,5 Мн NaCl, 20 мМ имидазола, pH 7,0. Смолу трижды промывали 15 колоночными объемами 20 мМ NaPO<sub>4</sub>, 0,5 Мн NaCl, 20 мМ имидазола, pH 7,0, до того, как белок элюировали 10 колоночными объемами

элюирующего буфера (20 мМ NaPO<sub>4</sub>, 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. 2С, 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

<b>Белок</b>	<b>Экспрессия после захвата His (мг/л)</b>	<b>Конечный выход после использования His и SEC (мг/л)</b>
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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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 диссоциацией лантанидного флюоресцентного 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- $\alpha$ -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 сольбилизирующего 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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -фосфатидилсерин зависимым от концентрации образом. Значения IC<sub>50</sub>, полученные для слитых белков, означают, что значения силы связывания L- $\alpha$ -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- $\alpha$ -фосфатидилсеринном, 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 $\alpha v$

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 мМ HEPES, 10% FBS, Pen/Strep, 1 мМ пирувата Na, 50 мкМ  $\beta$ -меркаптоэтанола. Клетки отсоединяли за день до эксперимента на адгезию. Клетки метили с помощью 3 мкг/мл сложного ацетоксиметилового эфира 2',7'-бис-(2-карбоксиитил)-5-(-6)-карбоксийфлуоресцеина (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 мМ  $MnCl_2$ , 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  $\alpha v$  циленгитидом или 10 мМ 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  $\alpha$ v адгезии (фиг. 5B). Имобилизованный 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 С-концевом положении. Рекомбинантные белки по настоящему изобретению, например FP330, способствуют зависимой от интегрин  $\alpha$ 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 интегринными, способствуют зависимой от интегринов адгезии клеток, и указывают на то, что в белках со вставкой домена HSA С-концевой EGF-подобный домен может иметь функциональные преимущества, обусловленные наличием слитого с С-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<sup>®</sup>-Raque 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  $\beta$ -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  $\beta$ -Мерс, 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<sup>™</sup> 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 мМ HEPES, 10% FBS, Pen/Strep, 0,1 мМ NaPyт, 50 мкМ b-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 рН.

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 пг/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. aureus* 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. aureus* (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. aureus*, 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 Е6-1 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 NEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфонокислоты, Thermo Fischer Scientific, США).

Апоптоз клеток Jurkat Е6-1 индуцировали с использованием рекомбинантного TRAIL человека (R&D Systems, США). Апоптотические клетки метили сложнотетрациклиновым 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% CO<sub>2</sub>/95% влажности в течение дополнительных 16-20 часов.

Количество клеток Jurkat Е6-1 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  $1 \times 10^6$  клеток/мл в среде для культивирования с добавлением рекомбинантного TRAIL человека в конечной концентрации 50 нг/мл. Гибель клеток индуцировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub>/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% CO<sub>2</sub>/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  $5 \times 10^6$  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  $3 \times 10^6$  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% CO<sub>2</sub>/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 EC<sub>50</sub>.

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 T-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 C-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 C-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 солубилизирующего 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. 2B). 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 20000xg 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 мышинового 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 мМ 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×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°C/5% CO<sub>2</sub>/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°C/5% CO<sub>2</sub>/95% влажности на 30 мин. перед добавлением микрочастиц тромбоцитарного происхождения.

Необходимое количество микрочастиц центрифугировали при 20000xg при 4°C в течение 15 мин. и ресуспендировали при плотности  $2 \times 10^8$  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 инактивировали окрашивающей средой с добавлением 10% FBS в течение дополнительных 5 мин. при 37°C. Микрочастицы, меченные pHrodo™ Green, однократно промывали путем центрифугирования при 20000xg при 4°C в течение 15 мин. и количество доводили до  $1 \times 10^8$  частиц/мл в среде для культивирования клеток HUVEC.  $5 \times 10^6$  частиц/лунка, меченые pHrodo™ Green, добавляли к клеткам HUVEC и инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub>/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 400xg (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<sub>50</sub>. 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 VIAcore® 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<sub>m</sub> при 50°C, второй T<sub>m</sub> 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, Дэрнбах, 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, Биллерика, США)) раствора белка измеряли в 384-луночном 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 между доменами HSA и 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 <sup>1</sup>	Линкер	SEQ ID NO:
wtMFG-E8	EGF-C1-C2	-	-	1
FP330	EGF-GS-HSA-линкер-C1-C2	-	линкер (G <sub>2</sub> S) <sub>4</sub> (SEQ ID 62)	42
FP278	EGF-GS-HSA-линкер-C1-C2-His-метка	-	линкер (G <sub>2</sub> S) <sub>4</sub> (SEQ ID 62)	44
FP811	EGF-GS-HSA*-линкер-C1-C2	Делеция: G632 - L633	G <sub>4</sub> S (SEQ ID NO: 64)	54
FP010	EGF-GS-HSA*-линкер-C1-C2	Делеция: G632 - L633	(G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 65)	56
FP816	EGF-HSA-C1-C2	-	-	58
FP138	EGF-GS-HSA*-линкер-C1-C2	Делеция: G632 - L633	линкер (G <sub>2</sub> S) <sub>4</sub> (SEQ ID 62)	52
FP284	EGF-GS-HSA*-линкер-C1-C2	Замена L633V	линкер (G <sub>2</sub> S) <sub>4</sub> (SEQ ID 62)	50
FP776	EGF-HSA*-C1-C2	Делеция: A626 - L633	-	48
FP068	EGF-HSA*-C1-C2	Делеция: G632 - L633	-	46

<sup>1</sup> 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 запатентованной 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.

Дополнительные терапевтические слитые белки получали в соответствии со способами, описанными в примере 1. Например, уровни экспрессии (мг/л), полученные после полного процесса очистки (захват и тонкая очистка), составляют 4,3 для Seq ID 80 и 8,4 для Seq ID 82.

#### **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 НИИ 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 рассекали 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 К (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, Эттлинген, 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<sup>®</sup>, Guerbet, Франция). Endorem<sup>®</sup> 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). 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, МРТ 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 (АКІ) 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. 15А 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. 15В, слитый белок FP330

обеспечивал защиту функции почек зависимым от дозы образом, и аналогичным образом слитый белок FP776 (фиг. 15С), 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<sup>®</sup> 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.

Пример 10. Определение характеристик сконструированных белков MFG-E8-HSA

#### 10.2 Анализ опосредованной интегрином адгезии $\alpha$ v

Слитые белки разбавляли в фосфатно-солевом буфере (PBS), pH 7,4, и 50 мкл указанной концентрации иммобилизовали посредством адсорбции (96-луночный планшет, Nunc Maxisorb) в течение ночи. 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  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  (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  $\beta$ -меркаптоэтанола. 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  $\text{MnCl}_2$ , pH 7,4) и 50000 клеток/лунка оставляли для прикрепления при к. т. на 40 мин. Не прикрепившиеся клетки удаляли путем промываний вручную с помощью буфера 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 BW5147.G.1.4 к иммобилизованным слитым белкам, содержащим EGF-подобный домен. Этот результат указывает на то, что в тестируемых экспериментальных условиях петля RGD в EGF-подобном домене, слитая с HSA слитых белков на основе MFG-E8 или EDIL3/DEL-1, является доступной и позволяет взаимодействовать с клеточными интегринами  $\alpha\text{v}$ .

В совокупности эти данные демонстрируют, что слитые белки по настоящему изобретению связываются с клеточными интегринами, способствуют осуществлению зависимой от интегринов адгезии клеток, и указывают на то, что в белках со вставкой домена HSA сохраняется функциональность.

### 10.3 Анализ эффероцитоза нейтрофилов макрофагами человека

Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) выделяли из лейкоцитарной пленки посредством центрифугирования в градиенте фиколла (Ficoll®-Raque 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 NaPyр, 50 мкМ  $\beta$ -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 NaPyр, 50 мкМ  $\beta$ -Merc, высевали в 96-луночные планшеты черного цвета (Corning, США) в количестве 40000 клеток/лунка 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 в 1% декстране (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 NaPyr, 50 мкМ b-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 FP114 и FP133 (EGF-HSA-C1 на основе MFG-E8 SEQ ID NO: xxx) в отношении восстановления эффероцитоза погибающих нейтрофилов макрофагами человека, обработанными LPS, и способствования таковому изображен на фигуре 13D. Слитые белки обеспечивают повышение уровня интернализации погибающих нейтрофилов человека, меченных pHgodo, в макрофаги по сравнению с уже высокой способностью к эффероцитозу макрофагов M0. На фигуре 13E изображено, что рекомбинантный слитый белок FP147 (EGF\_EGF\_EGF\_HSA\_C1 на основе EDIL/DEL-1) может обеспечивать восстановление нарушенного эндотоксином (липолисахаридом) эффероцитоза умирающих нейтрофилов макрофагами человека. В целом данные показывают неожиданный результат, заключающийся в том, что усеченные по C2 слитые белки, полученные из MFG-E8 или EDIL3/DEL-1, способствуют эффероцитозу с низкой эффективностью *in vitro*.

#### Пример 11. Защита мышей от АКІ

### 11.1 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 НИИ по уходу за лабораторными животными. Тестируемый терапевтический слитый белок вводили либо внутривенно (i.v.), либо внутривенно (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. Терапевтические слитые белки FP135 (EGF-HSA-C1; SEQ ID No: x) тестировали в модели

АКI и вводили в дозе 1,5 мг/кг i.v. за 30 мин. до начала повреждения по типу ишемия-реперфузия. 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 (Axiolab, Швейцария).

Пример 12. EGF\_HSA\_C1 обеспечивает защиту в модели фиброза печени (модель CCL4)

Фиброз печени представляет собой ответ на различные типы поражений, обеспечивающий заживление ран. Если он прогрессирует, это может приводить к циррозу печени, а затем к гепатоцеллюлярной карциноме (HCC). Распространенными причинами фиброза печени в промышленно развитых странах являются злоупотребление алкоголем, инфекции, обуславливающие развитие вирусного гепатита, и метаболические синдромы, связанные с ожирением, резистентностью к инсулину и сахарным диабетом.

Продолжительное поражение приводит в результате к воспалению и отложению белков внеклеточного матрикса (ECM) миофибробластоподобными клетками, которые по сути представляют собой активированные звездчатые клетки печени (HSC). Эти клетки продуцируют альфа-актин гладкой мускулатуры ( $\alpha$ SMA) и откладывают коллаген типов I и III, а также продуцируют матриксные металлопротеиназы (MMP) и тканевые ингибиторы (TIMP). По мере того как заболевание переходит в хроническую форму, состав ECM изменяется от коллагена типов IV и VI, гликопротеинов и протеогликанов до коллагена типов I и III и фибронектина.

Печень способна к регенерации, если повреждение не является тяжелым, при этом соседние зрелые гепатоциты способны замещать апоптотические или некротические клетки. Разрешение фиброза происходит, когда активированные HSC подвергаются апоптозу или возвращаются к фенотипу, свойственному более спокойному состоянию.

Существует несколько доступных *in vivo* моделей, с помощью которых предпринимают попытки имитации различных аспектов заболевания. Модель фиброза печени должна быть способной отражать различные патологические и молекулярные признаки заболевания человека, а также быть простой в регуляции и характеризоваться высокой воспроизводимостью. Модели химически индуцированного фиброза наиболее близки к этим идеальным характеристикам, одной из таких является модель фиброза печени, получаемая с использованием четыреххлористого углерода (CCl<sub>4</sub>) у грызунов. При повторном внутрибрюшинном введении посредством инъекции этого гепатоксина развивается фиброз печени, который демонстрирует высокое сходство с фиброзом печени человека. Кроме того, предупреждение поражения приводит в результате к разрешению фиброза, и, таким образом, модель является обратимой.

В первой фазе фермент CYP2E1 метаболизирует CCl<sub>4</sub> с образованием свободного радикала трихлорметила, который принимает участие в установлении острой фазы реакции, характеризующейся повреждением липидных мембран и внутренних органелл гепатоцитов, что в конечном итоге приводит к некрозу. Кроме того, острый

опосредованный CCl<sub>4</sub> фиброз печени характеризуется активацией клеток Купфера и индукцией воспалительного ответа, что приводит в результате к секреции цитокинов, хемокинов и других провоспалительных факторов. Это, в свою очередь, привлекает и активирует моноциты, нейтрофилы и лимфоциты, что дополнительно способствует некрозу печени с последующим сильным регенеративным ответом, приводящим в результате к значительной пролиферации гепатоцитов и непаренхиматозных клеток печени примерно через 48 часов после первого применения CCl<sub>4</sub>. Гистологический фиброз и рубцовые волокна появляются спустя 2-3 недели во второй фазе заболевания. Третья фаза с обширным фиброзом и массивным накоплением жира в печени и повышенным уровнем триглицеридов и AST в сыворотке крови может наблюдаться через 4-6 недель после повреждения с использованием CCl<sub>4</sub>. Полное разрешение индуцированного CCl<sub>4</sub> фиброза печени у мышей обычно наблюдается в течение нескольких недель после отмены токсина CCl<sub>4</sub>. Лекарственное средство со способностью ускорять разрешение фиброза было бы особенно актуальным для пациентов с подтвержденными заболеваниями. Например, у пациентов с NASH (неалкогольным стеатогепатитом), хронической болезнью почек или склеродермией, у которых подтвержден фиброз, демонстрация разрешения фиброза может стать главной первичной клинической конечной точкой и может позволить не только остановить заболевание, но и восстановить функцию органа. (Yanguas et al 2016 . Experimental models of liver fibrosis. Arch Toxicol. 2016; 90: 1025-1048. doi: 10.1007/s00204-015-1543-4.)

Модель фиброза печени, получаемая с использованием CCL4

Индукцирование заболевания

CCl<sub>4</sub> вводили посредством инъекции внутривентриально 3 раза в неделю в течение 6 недель самцам мышей BALB/c в возрасте 8-12 недель в дозе 500 мкл/кг, сразу после разбавления в оливковом масле (Нидерланды). CCl<sub>4</sub> вводили в общей сложности в течение 6 недель для того, чтобы индуцировать фиброз печени. Обработку EGF\_HSA\_C1 (FP135) начинали либо через 4 недели, либо через 5 недель, либо через 6 недель после обработки CCL4. EGF\_HSA\_C1 (FP135) применяли в дозе 0,8 мг/кг 3 раза в неделю внутривентриально до завершения эксперимента (через 3 дня после прекращения введения CCL4).

Регистрируемые показатели

Ферменты печени, такие как ALT (аланин-трансаминаза) и AST (аспартатаминотрансфераза), измеряли в качестве оценки повреждения печени в образцах сыворотки крови, полученных при остановке введения CCL4 (день 0) и через 3 дня после завершения эксперимента. Анализ ALT и AST проводили на клиническом анализаторе Hitachi M40 в соответствии с инструкцией производителя (Axonlab, Швейцария).

Для количественной оценки содержания коллагена в печени животных проводили анализ на количество гидроксипролина в соответствии с инструкциями производителя с использованием анализа общего коллагена (QuickZyme Biosciences, Нидерланды). Экспрессию генов коллагена COL1A1 и COL1A2 посредством qPCR проводили, как

описано в разделе 9.3.

Соноэластографию применяли в качестве надежного и воспроизводимого неинвазивного способа оценки эластичности (жесткости) печени, и было показано, что она положительно коррелирует с фиброзом печени (Li, R., Ren, X., Yan, F. et al. Liver fibrosis detection and staging: a comparative study of T1ρ MR imaging and 2D real-time shear-wave elastography. *Abdom Radiol* **43**, 1713-1722 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1381-3>). Кроме того, эта методика применяется в клинической практике и может облегчать перенесение результатов из доклинических данных на заболевание печени у человека с фиброзом. Жесткость печени определяли посредством оценки с помощью эластографии сдвиговой волны (SWE) на основе ультразвука: SWE осуществляли на аппарате Aixplorer® (Supersonic Imagine, Экс-ан-Прованс, Франция). Для получения данных мышей анестезировали изофлураном (~1,5%) и помещали на грелку. Ультразвуковой датчик (модель SL25-15, SuperSonic Imagine, полоса пропускания 25 МГц, количество элементов 256) прикрепляли к штативу и приближали к печени для выполнения оценок. Датчик обеспечивал достаточное проникновение волн как для получения данных в В-режиме, так и для SWE.

Для сведения к минимуму артефактов вследствие движения в связи с дыханием, эластограммы получали на выдохе. Получали три эластограммы для каждой мыши и момента времени. Затем на основе трех эластограмм получали среднее значение жесткости. Ультразвуковое исследование длилось в течение примерно 5 мин.

Пример 13. Получение усеченного по C2 MFG-E8 (EGF-C1) и продукта слияния HSA (EGF-HSA-C1); экспрессия и очистка

Способы получения белков, раскрытых в данном документе, описаны ниже.

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 обеспечения временной экспрессии белков. Вкратце, векторами трансфицировали 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 100 мкг вектора экспрессии, кодирующего белок, представляющий интерес. 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% плюроновой кислоты, 4 мМ глутамин и 0,25 мкг/мл антибиотика.

Затем полученные конструкции очищали от бесклеточного супернатанта с применением аффинной хроматографии с иммобилизованными ионами металлов (ИМАС), или захвата антителом к HSA.

После захвата меченого his белка с помощью ИМАС, отфильтрованную

кондиционированную среду смешивали со смолой IMAC (GE Healthcare), уравновешенной с помощью 20 mM NaPO<sub>4</sub>, 0,5 Мн NaCl, 20 mM имидазола, pH 7,0. Смолу трижды промывали 15 колоночными объемами 20 mM NaPO<sub>4</sub>, 0,5 Мн NaCl, 20 mM имидазола, pH 7,0, до того, как белок элюировали 10 колоночными объемами элюирующего буфера (20 mM NaPO<sub>4</sub>, 0,5 Мн NaCl, 500 mM имидазола, pH 7,0).

Когда белок улавливали посредством хроматографии с использованием антитела к HSA, отфильтрованную кондиционированную среду смешивали со 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 mM цитрата, 90 mM NaCl, pH 2,5) и pH нейтрализовали с использованием 1 M TRIS pH 10,0.

В конечном итоге, осуществляли тонкую очистку элюированных фракций посредством эксклюзионной хроматографии (HiPrep Superdex 200, 16/60, GE Healthcare Life Sciences).

Содержание агрегатов отслеживали в процессе очистки посредством аналитической эксклюзионной хроматографии (Superdex 200 Increase 3.2/300 GL, GE Healthcare Life Sciences).

Уровень агрегации после стадии захвата и выход экспрессии после очистки слитого продукта, полученного из усеченного по C2 MFG-E8 и HSA, изображены в таблице 10. Продукт слияния HSA и усеченного по C2 MFG-E8 демонстрирует по меньшей мере 40-кратное улучшение экспрессии по сравнению с MFG-E8, усеченным по C2. Более того, продукт слияния HSA и усеченного по C2 MFG-E8 демонстрирует по меньшей мере в 4 раза меньшую агрегацию по сравнению с MFG-E8, усеченным по C2. Эти данные позволяют предположить, что продукт слияния HSA и усеченного по C2 MFG-E8 демонстрирует лучшие производственные свойства по сравнению с MFG-E8, усеченным по C2. Как следствие, продукт слияния с HSA, по-видимому, лучше подходит для применения в качестве лекарственного средства.

**Таблица 10.** Уровень агрегации после стадии захвата и выход экспрессии после очистки белков EGF-C1 и EGF-HSA-C1

	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Агрегация после стадии захвата (%)</b>	<b>Выход экспрессии после захвата и тонкой очистки (мг/л)</b>
EGF_C1	115	46,7	0,275
EGF_HSA_C1	73	10,8	11,575

Пример 14. Динамическое светорассеяние (DLS) усеченного по C2 MFG-E8 (EGF-C1) и продукта слияния с HSA (EGF-HSA-C1)

Способность к агрегации усеченного по C2 MFG-E8 и продукта слияния с HSA

измеряли посредством динамического светорассеяния (DLS, Wyatt). Динамическое светорассеяние применяли для измерения коэффициентов поступательной диффузии белка в растворе посредством количественной оценки динамических флуктуаций в рассеянном свете. В качестве индикатора образования агрегации измеряли гидродинамический радиус при термическом стрессе в концентрации 3 мг/мл с применением планшет-ридера DynaPro™ (Wyatt Technology Europe GmbH, Дерббах, Германия) в комбинации с программным обеспечением DYNAMICS (версия 7.1.0.25, Wyatt). Параметры раствора белка измеряли в 384-луночной планшете (384-луночный планшет с круглыми лунками, полистирол, Thermo Scientific, Лангензельбольд, Германия).

Как изображено на фигуре 23, усеченный по C2 MFG-E8 демонстрирует в общем более высокий гидродинамический радиус по сравнению со продуктом слияния с HSA (5 нм по сравнению с 80 нм при 25°C). Более того, усеченный по C2 MFG-E8 демонстрирует значительное увеличение гидродинамического радиуса, начиная с 45°C, что указывает на значительное образование агрегации, тогда как продукт слияния с HSA сохраняет тот же гидродинамический радиус по меньшей мере до 55°C. Эти данные свидетельствуют о том, что продукт слияния HSA и усеченного по C2 MFG-E8 является более стабильным и проявляет лучшие биофизические свойства по сравнению с MFG-E8, усеченным по C2. Как следствие, продукт слияния с HSA, по-видимому, лучше подходит для применения в качестве лекарственного средства.

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 солубилизирующий домен, где солубилизирующий домен вставлен между интегрин-связывающим доменом и PS-связывающим доменом, и при этом PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант.
2. Слитый белок по п. 1, где PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант по меньшей мере одного PS-связывающего домена, приведенного в таблице 2.
3. Слитый белок по п. 1 или п. 2, где PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант PS-связывающего мотива MFG-E8 или EDIL3.
4. Слитый белок по п. 3, где PS-связывающий домен представляет собой усеченный вариант PS-связывающего мотива MFG-E8.
5. Слитый белок по п. 4, где PS-связывающий домен представляет собой домен дискоидина.
6. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где PS-связывающий домен представляет собой домен C1.
7. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где PS-связывающий домен не содержит домен C2.
8. Слитый белок для усиления эффероцитоза, содержащий интегрин-связывающий домен, фосфатидилсерин (PS)-связывающий домен и солубилизирующий домен, где солубилизирующий домен вставлен между интегрин-связывающим доменом и PS-связывающим доменом, и при этом PS-связывающий домен представляет собой домен C1.
9. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где интегрин-связывающий домен связывается с одним или несколькими интегринами.
10. Слитый белок по п. 9, где интегрин-связывающий домен связывается с интегрином  $\alpha\nu\beta 3$ , и/или  $\alpha\nu\beta 5$ , и/или  $\alpha 8\beta 1$ .
11. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где интегрин-связывающий домен содержит мотив аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD).
12. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где солубилизирующий домен соединен непосредственно с интегрин-связывающим доменом, с PS-связывающим доменом или с обоими доменами.
13. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где солубилизирующий домен опосредованно соединен с интегрин-связывающим доменом и/или PS-связывающим доменом с помощью линкера.
14. 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.
15. Терапевтический слитый белок, содержащий MFG-E8 и солубилизирующий домен, где MFG-E8 содержит от N-конца к C-концу: EGF-подобный домен, домен C1 или



домен C2, и содержит последовательность MFG-E8 человека дикого типа (SEQ ID NO: 1) или его функционального варианта.

16. Слитый белок по п. 17, где соллюбилизирующий домен вставлен между EGF-подобным доменом и доменом C1 или C2.

17. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где соллюбилизирующий домен представляет собой HSA, D3 HSA или Fc-IgG или их функциональный вариант.

18. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов, где соллюбилизирующий домен содержит сывороточный альбумин человека (HSA) или его функциональный вариант.

19. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов 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.

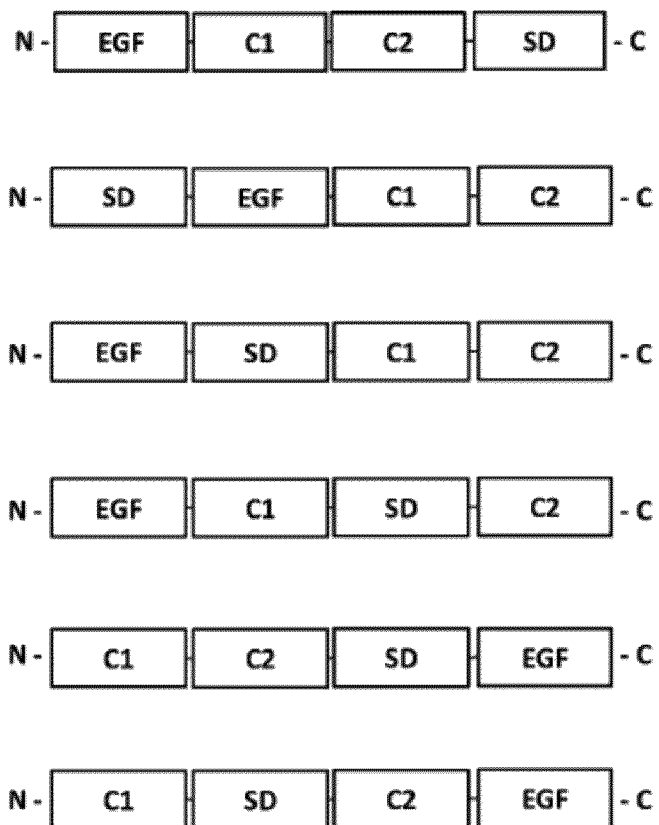
20. Слитый белок по любому из предыдущих пунктов для применения в лечении, или предупреждении или облегчении ингибирования или замедления свертывания крови, при лечении микробиома, воспалительного заболевания кишечника (IBD), поглощения жирных кислот и/или снижении перистальтики желудка, нарушений, зависящих 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 АКІ или полиорганной недостаточности, острых ожогов, респираторного дистресс-синдрома взрослых и детей, в заживлении ран, восстановлении сухожилий и в лечении неврологических заболеваний.

21. Слитый белок для применения по п. 19 или п. 20, где слитый белок вводится в комбинации с другим терапевтическим средством, при этом терапевтическое средство представляет собой иммуносупрессивное средство, иммуномодулирующее средство, противовоспалительное средство, антиоксидант, противомикробное средство, цитотоксическое средство или противораковое средство.

По доверенности

1/30

Фигура 1

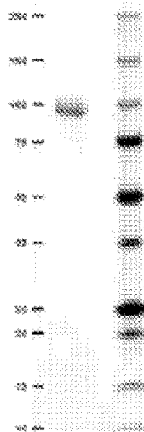


## Фигура 2

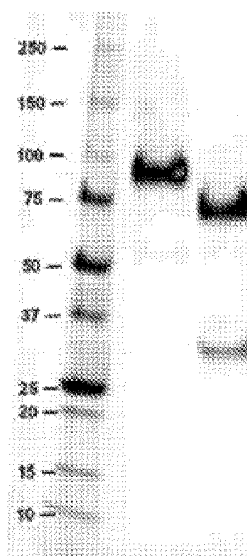
Фиг. 2А:  
EGF-HSA-C1-C2  
(FP330)



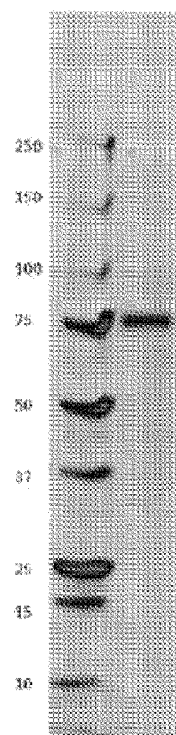
Фиг. 2В:  
EGF-HSA-C1-C2 of EDIL3  
(FP050)



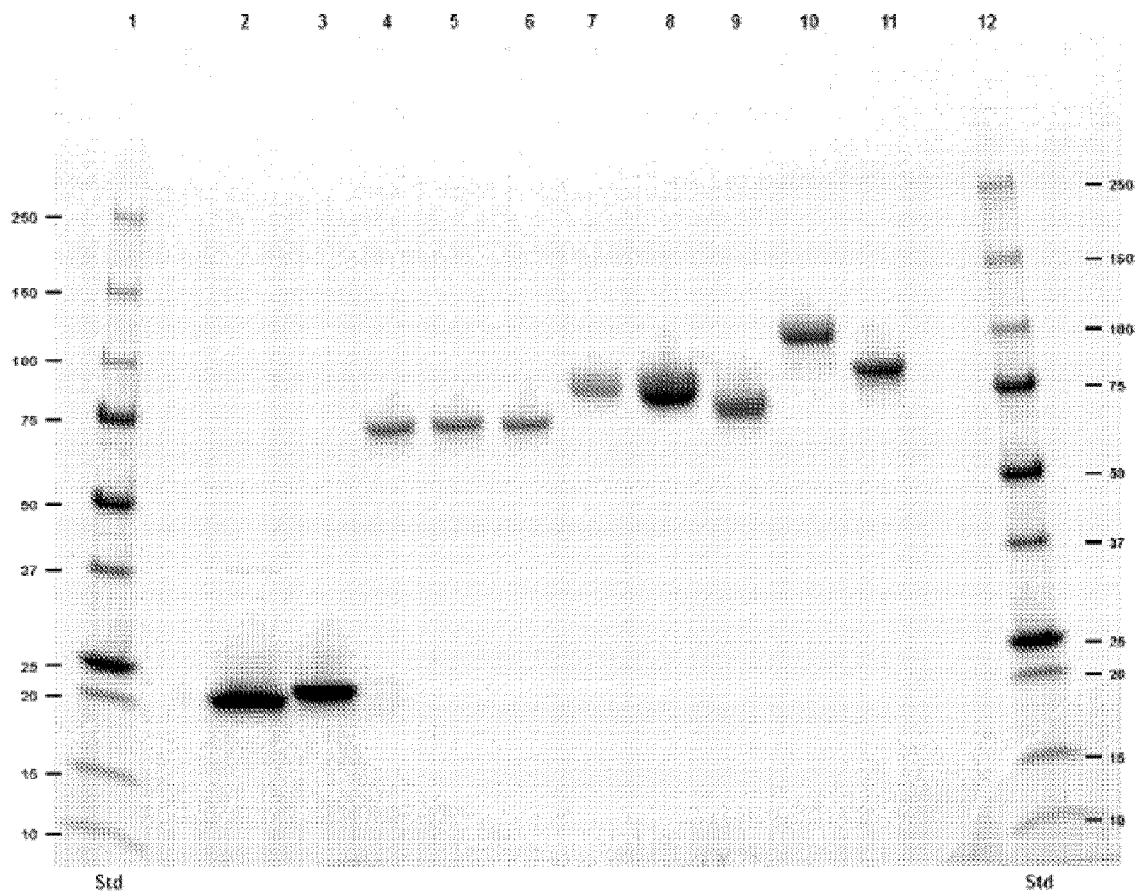
Фиг. 2С:  
EGF-F $\alpha$ (К1Н)-C1-C2  
Невосстановленный и восстановленный  
(FP071 + Fc-IgG1 ("впадина"))



Фиг. 2D:  
EGF-HSA-C1  
(FP250)



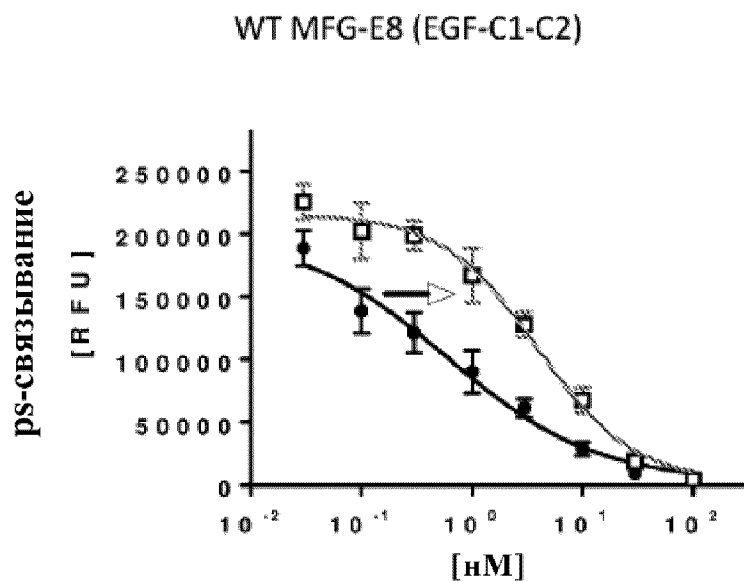
Фиг. 2Е: анализ SDS-PAGE усеченного MFG-E8, слитых вариантов HSA и химерных белков MFG-E8/EDIL-3



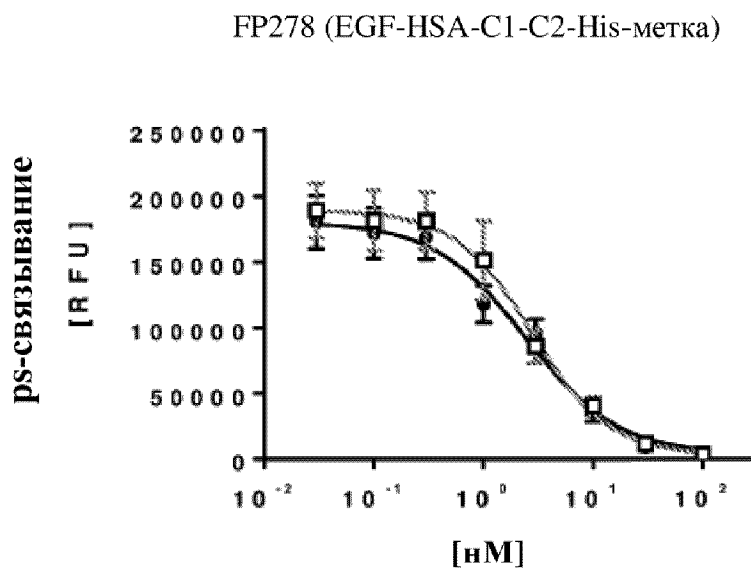
Полоса	Маркер молекулярной массы (Biorad, Precision plus protein)	Масса (кДа)
Полоса 1, 12:	Маркер молекулярной массы (Biorad, Precision plus protein)	
Полоса 2:	His6_EGF[MFG-E8]_C1[MFG-E8]	23,87 кДа
Полоса 3:	EGF[MFG-E8]_C1[MFG-E8]_His6 SEQ ID 115	23,87 кДа
Полоса 4:	EGF[MFG-E8]_HSA_C1[MFG-E8] SEQ ID 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

Фигура 3

Фиг. 3А



Фиг. 3В



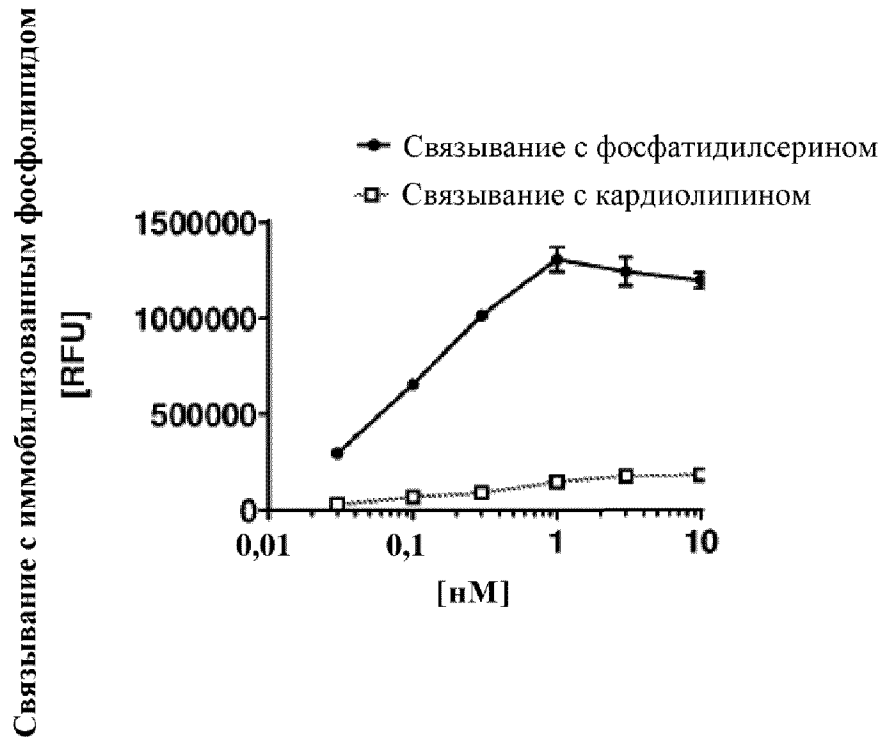
разведение выполнено в

● Несвязывающих  
планшетах

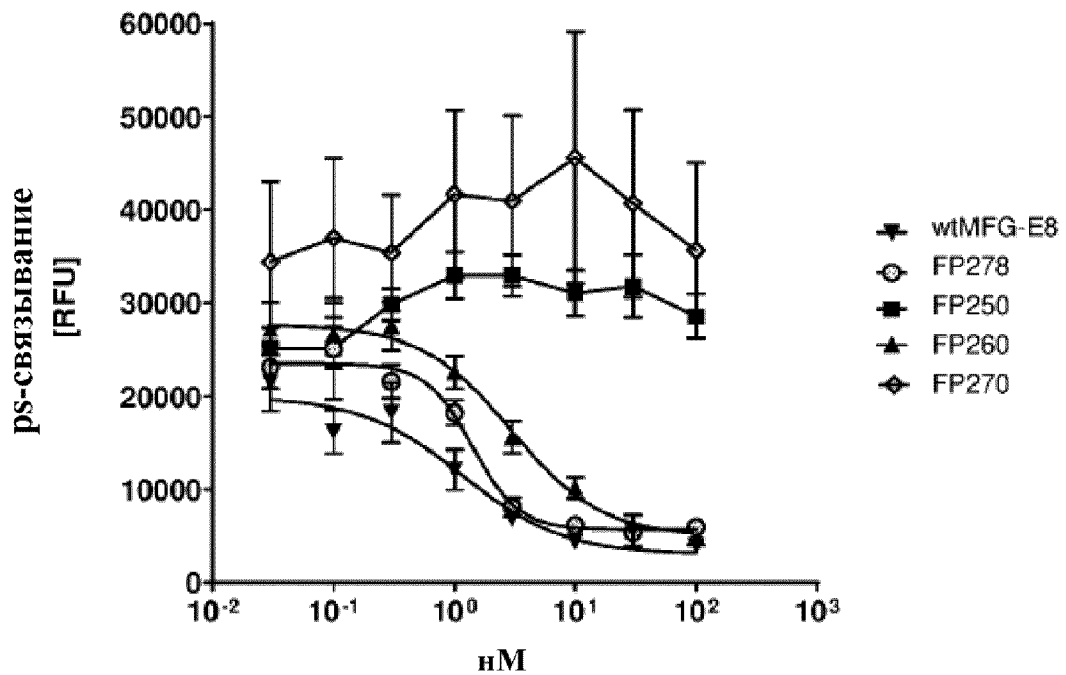
□ Полипропиленовых  
планшетах

Фигура 4

Фиг. 4А

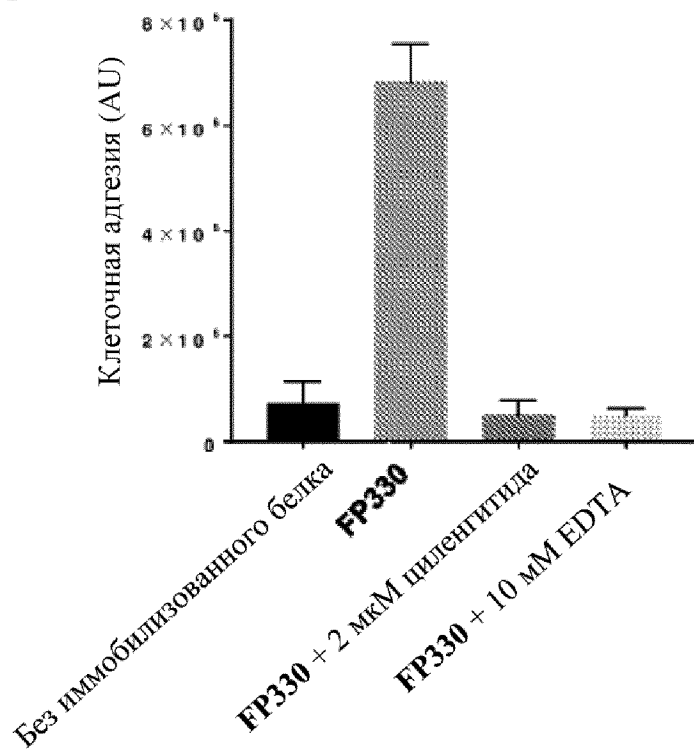


Фиг. 4В

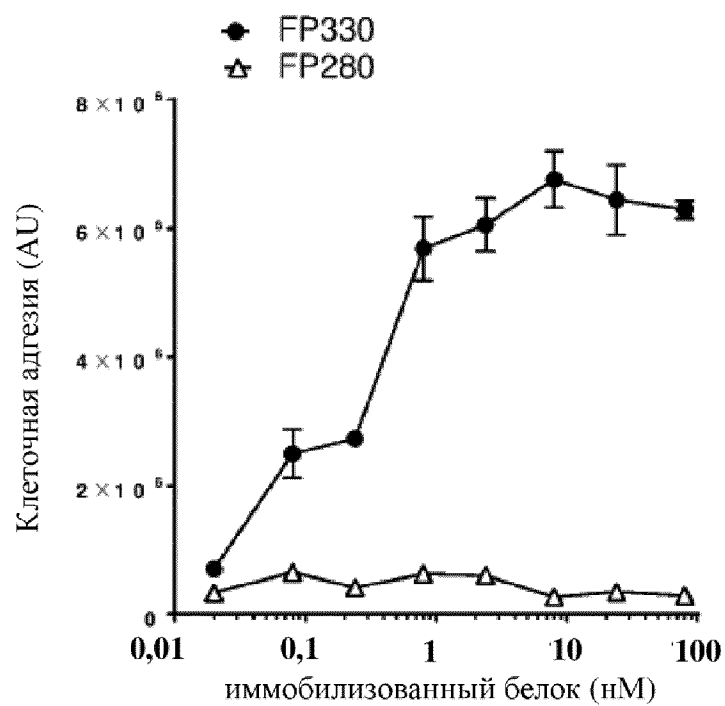


Фигура 5

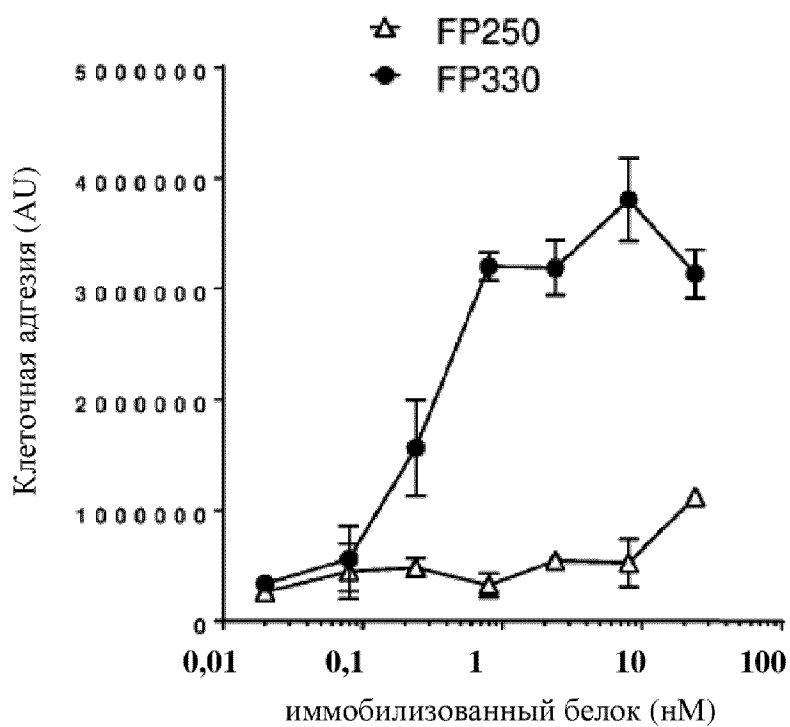
Фиг. 5А



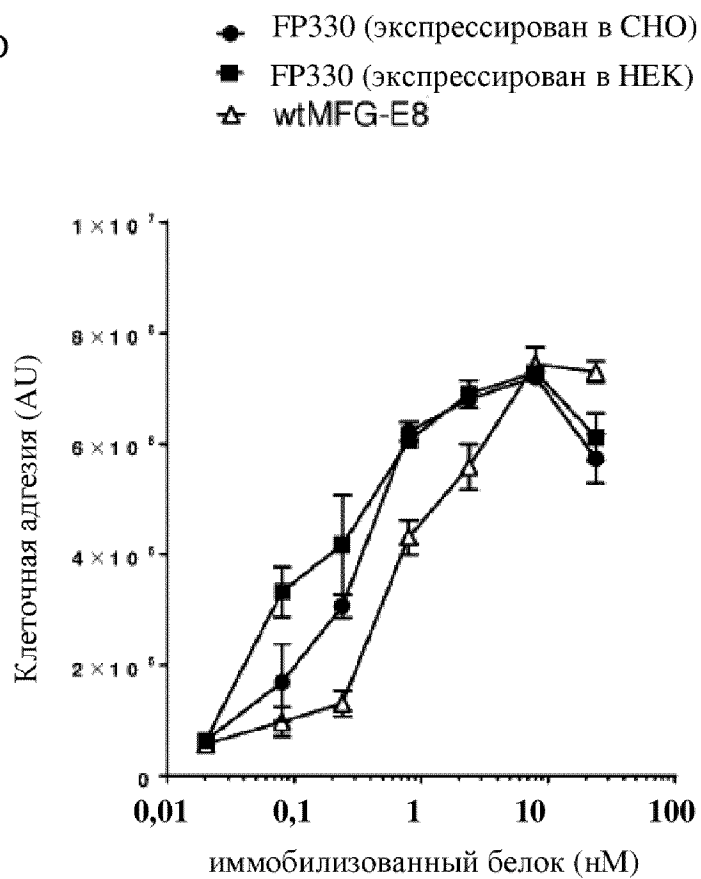
Фиг. 5В



Фиг. 5С

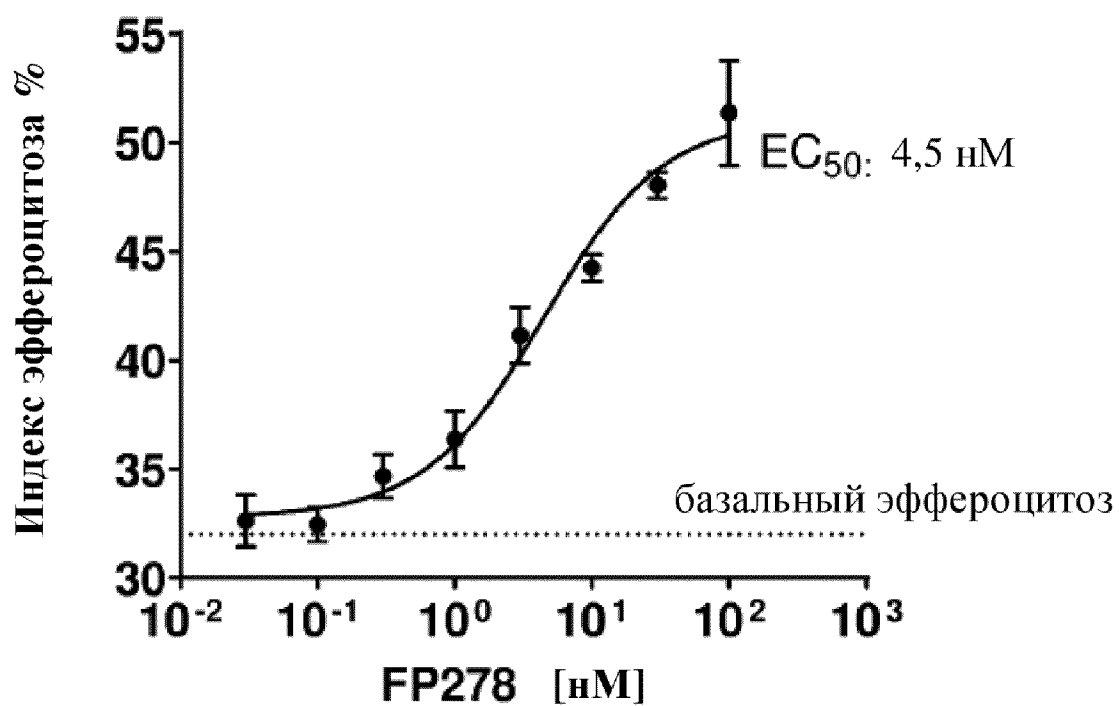


Фиг. 5D



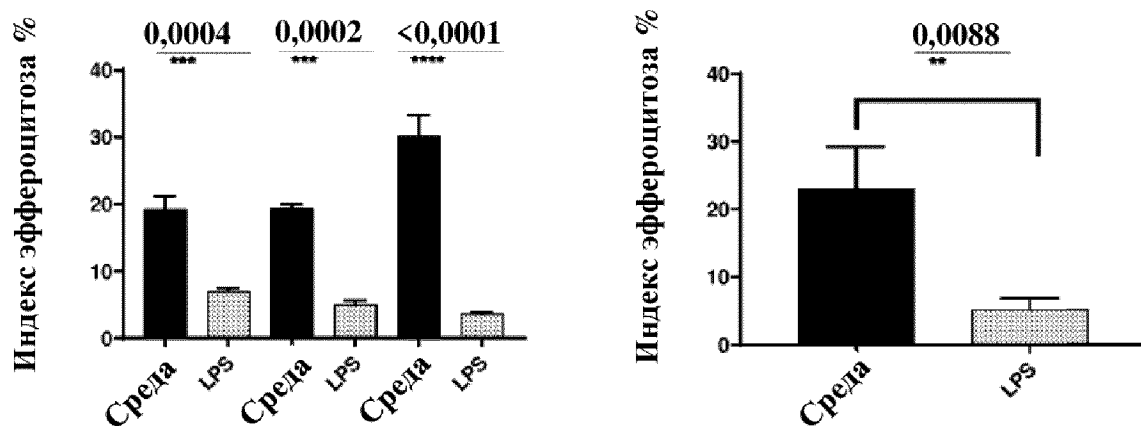


Фигура 6

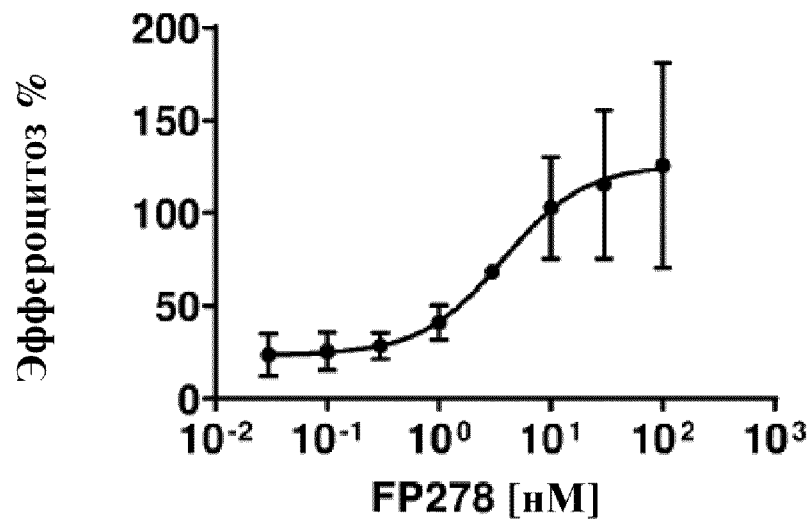


Фигура 7

Фиг. 7А

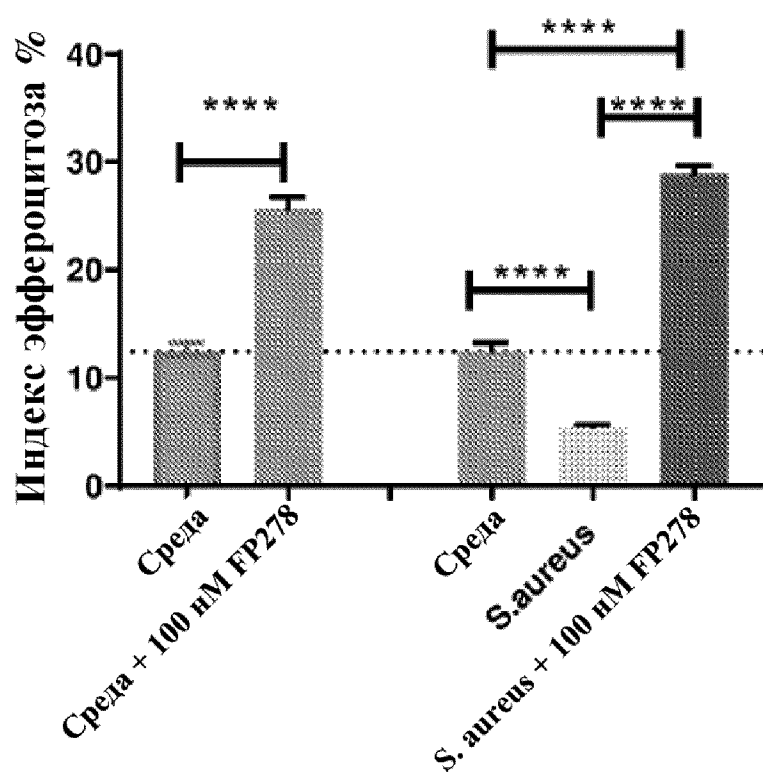


Фиг. 7В

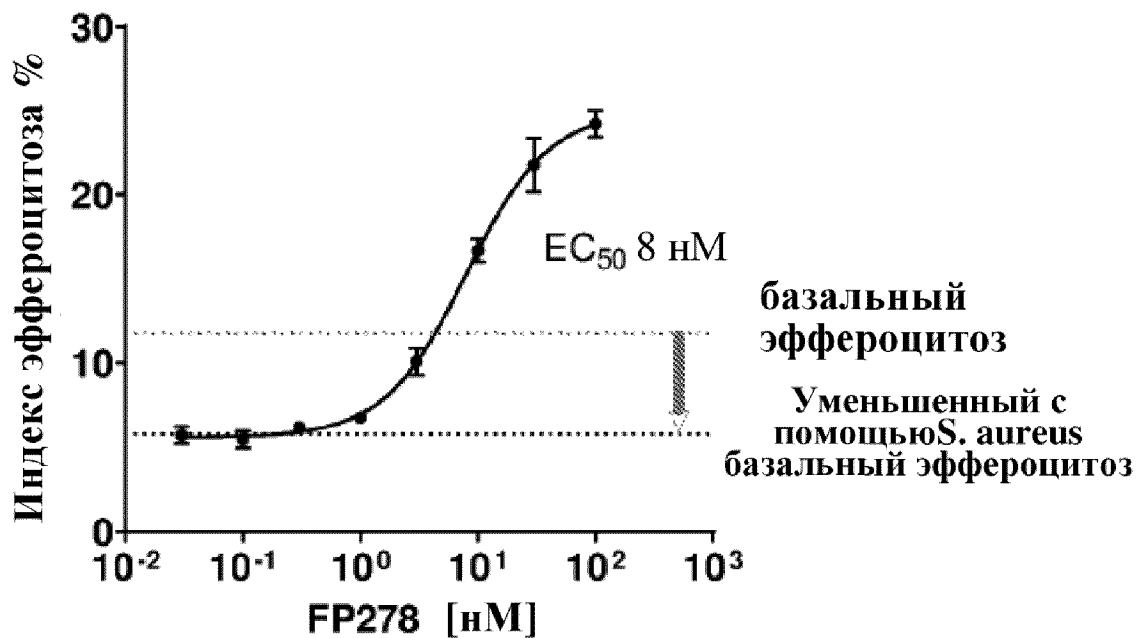


Фигура 8

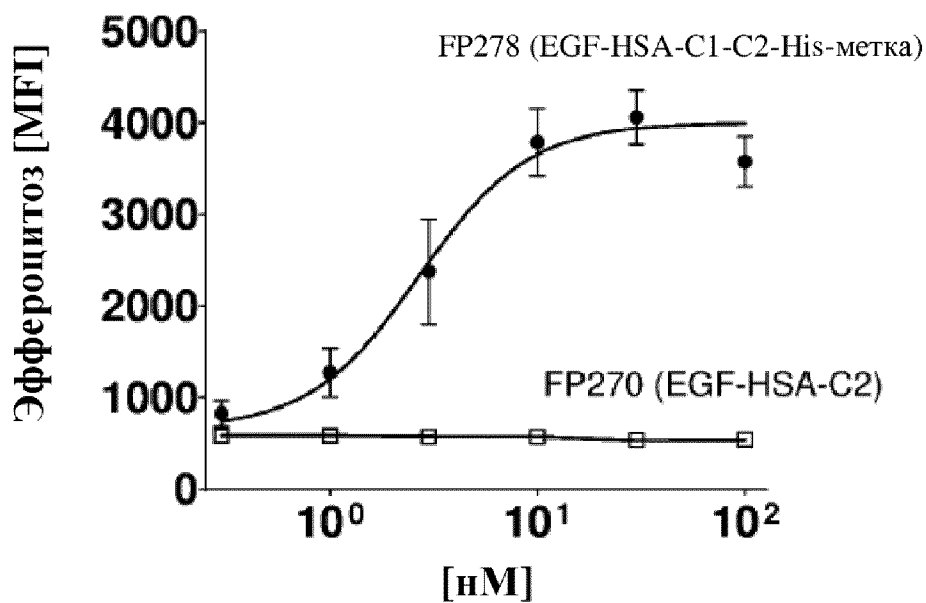
Фиг. 8А



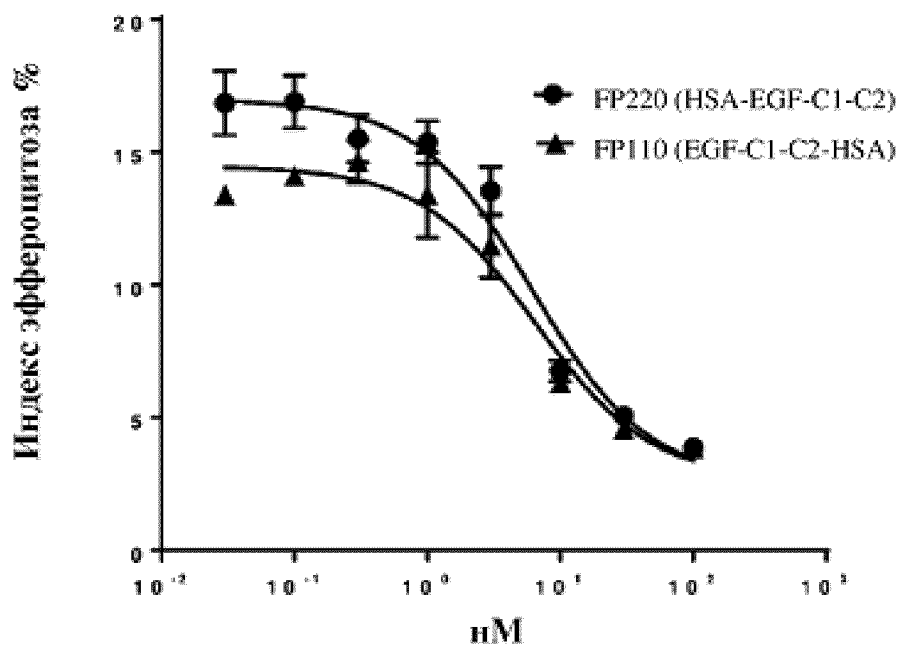
Фиг. 8В



Фигура 9

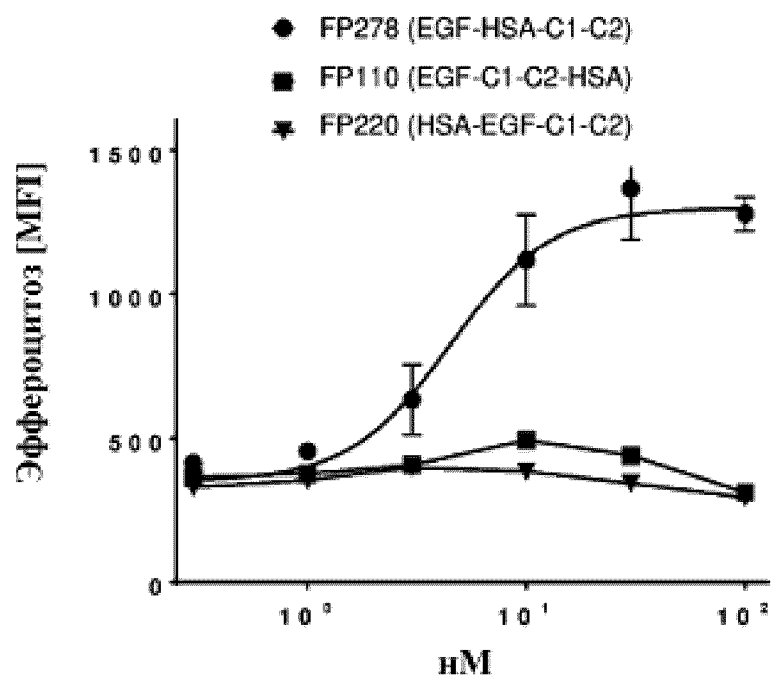


Фигура 10

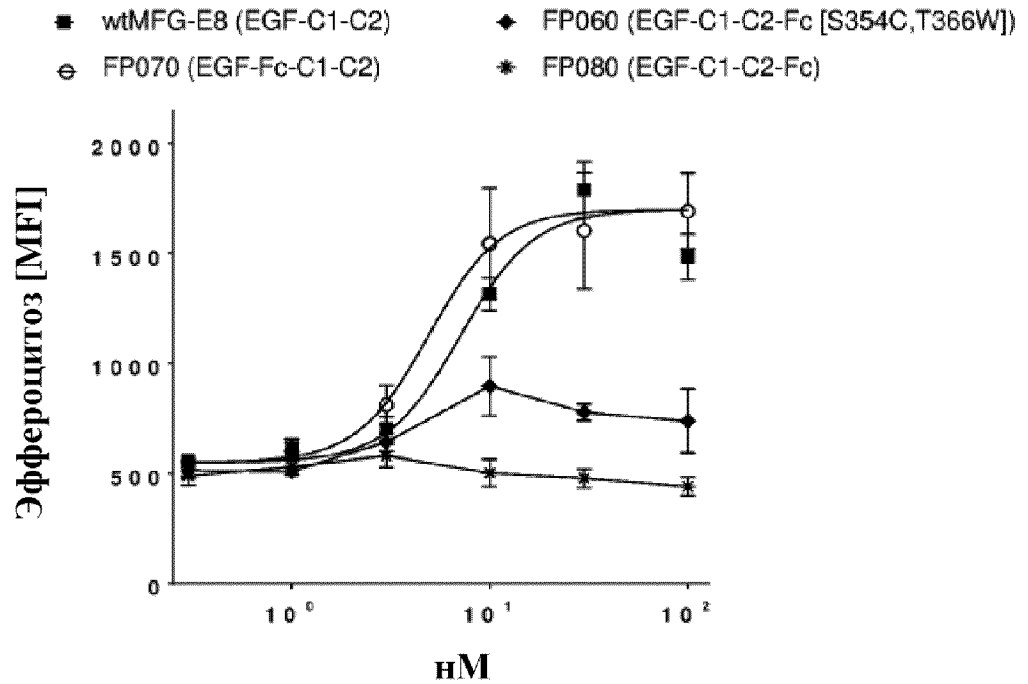


Фигура 11

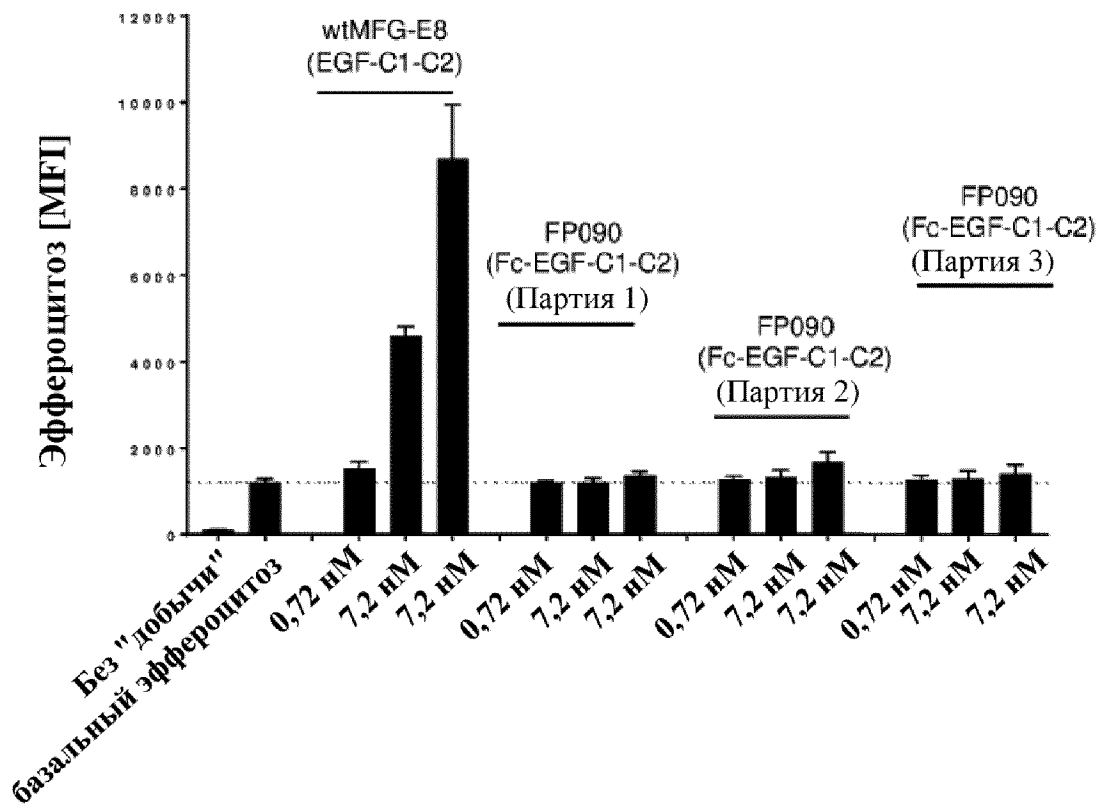
Фиг. 11А



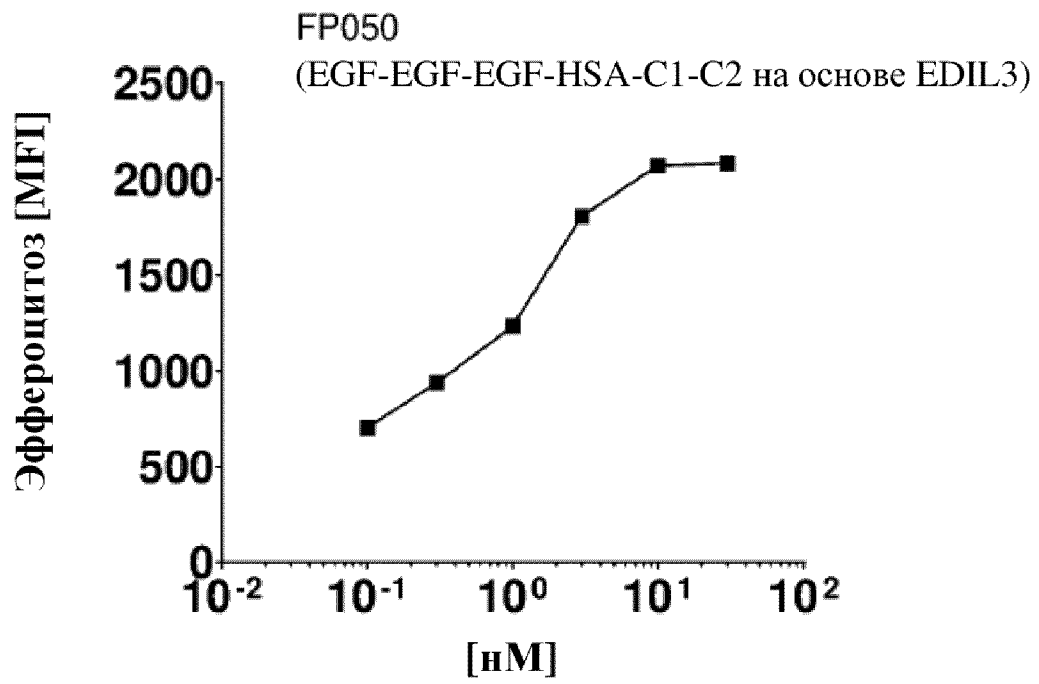
Фиг. 11В



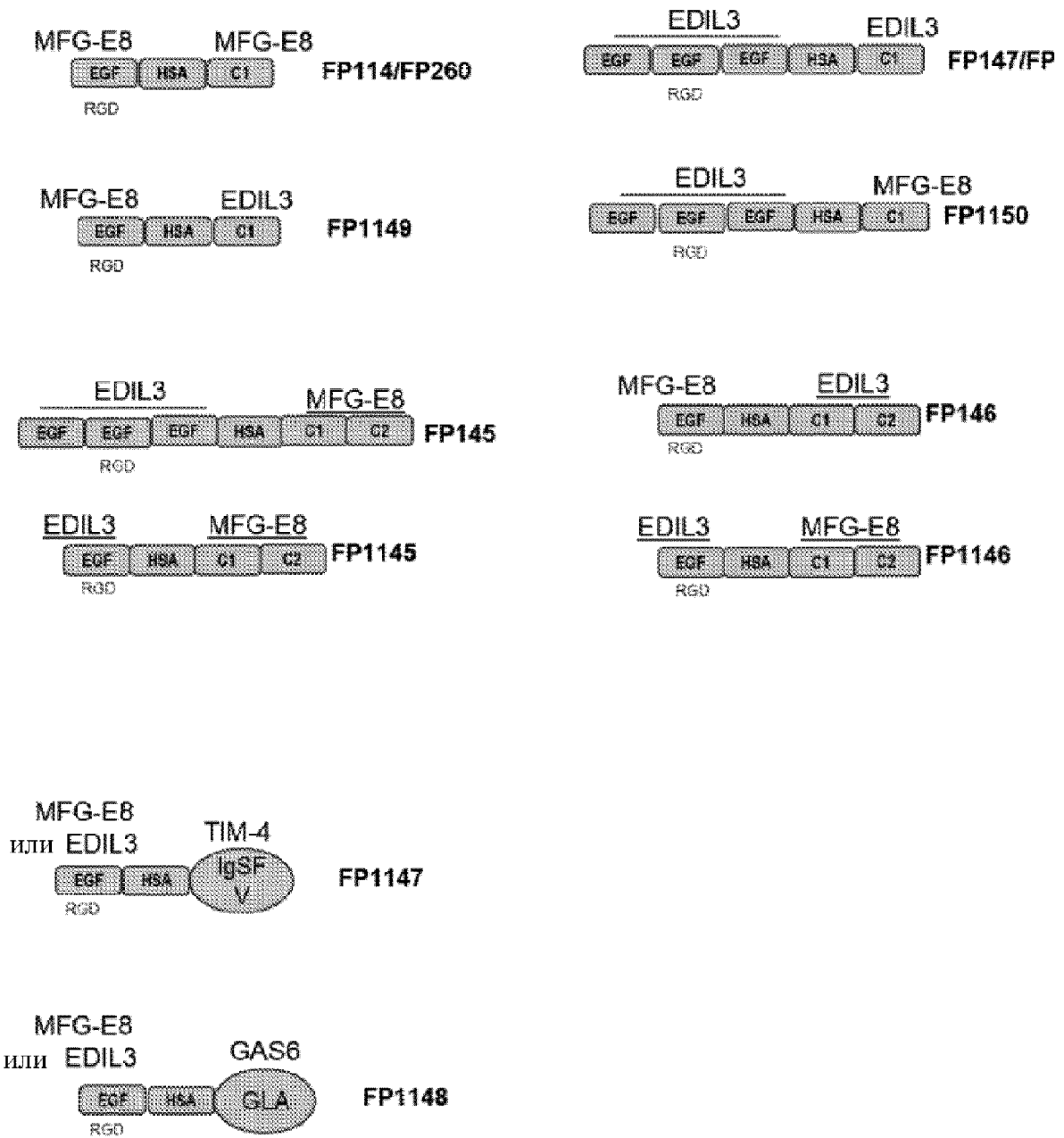
Фиг. 11С



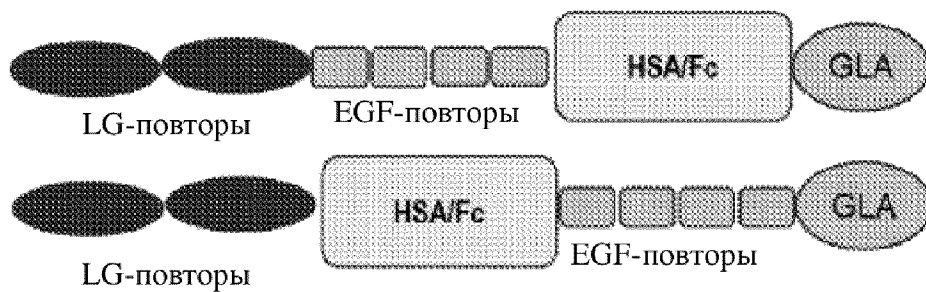
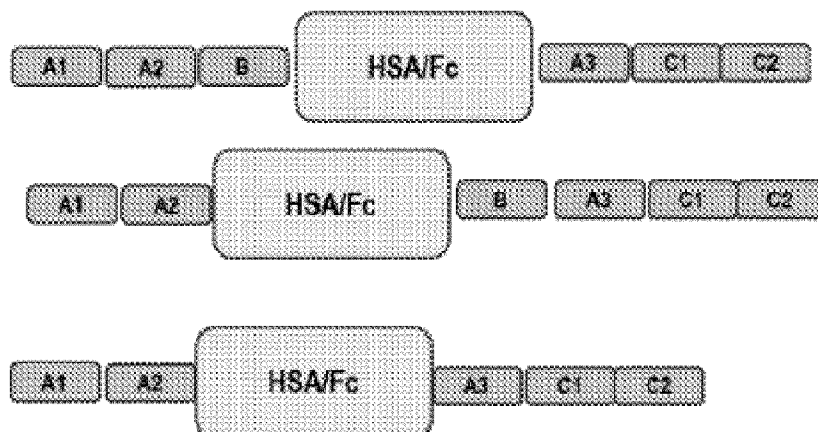
Фиг. 11D



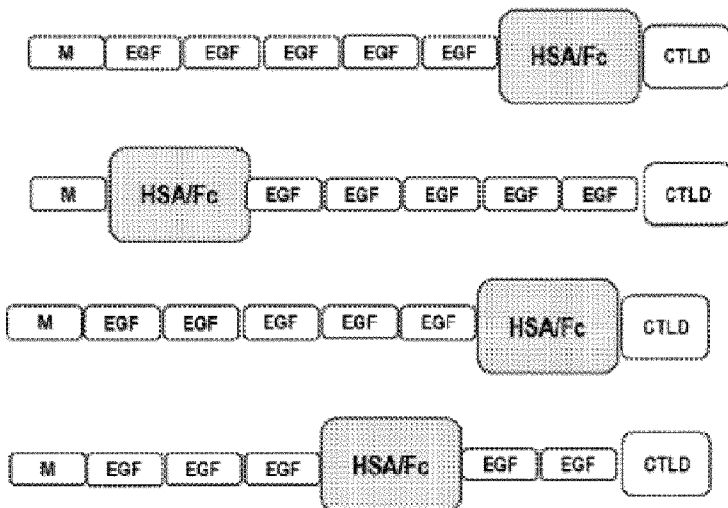
Фиг. 11Е



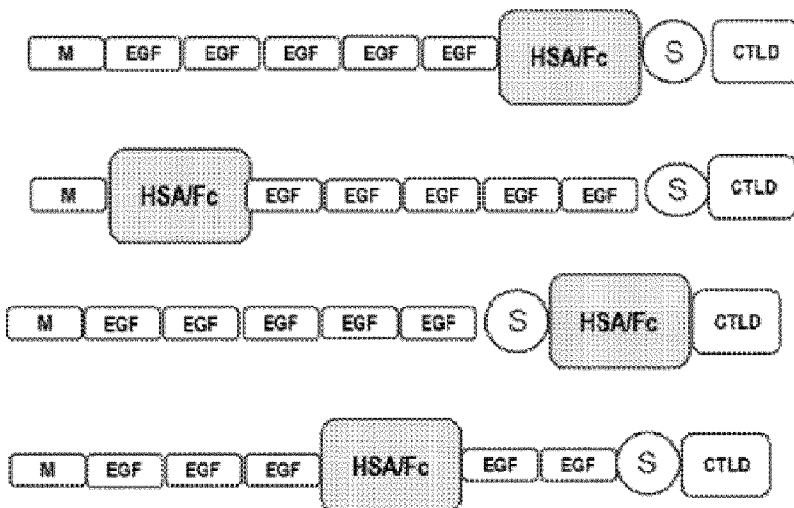


**Слитый белок, содержащий домены GAS6/PROS1****Слитый белок, содержащий домены фактора VIII (модифицированный тироктоког альфа)**

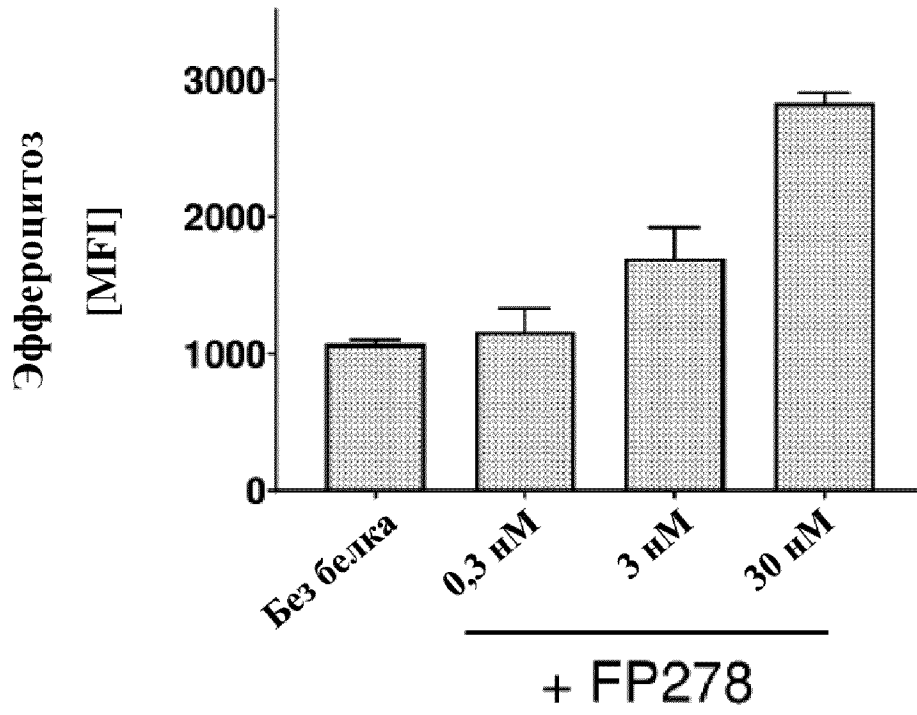
Схематическое изображение примера рекомбинантного слитого белка, содержащего домены тромбомодулина (CD141)



Схематическое изображение примера рекомбинантного слитого белка, содержащего рецептора компонента комплемента C1q (CD93)

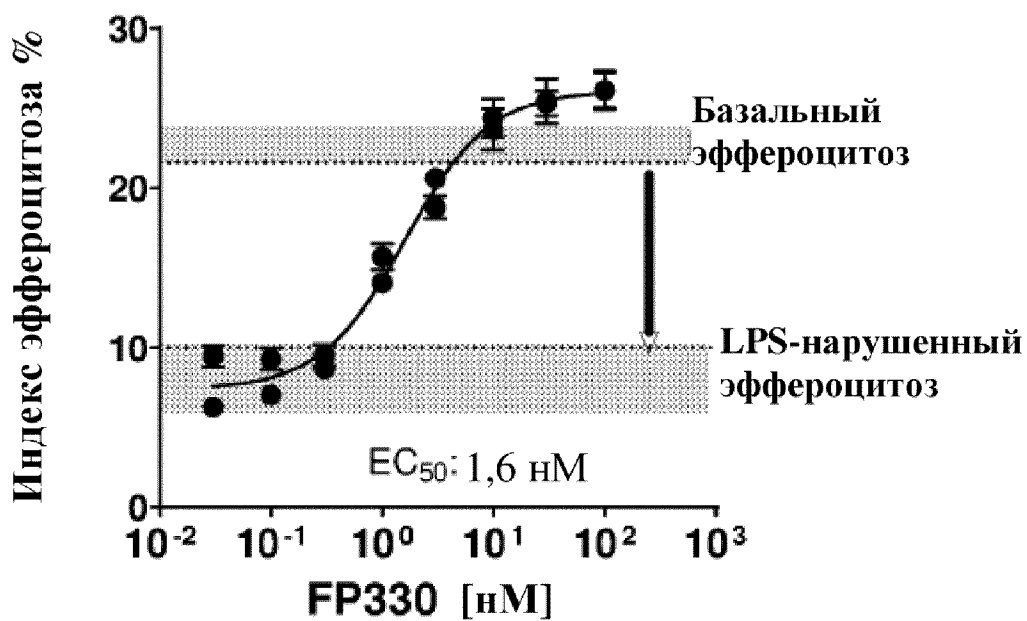


Фигура 12

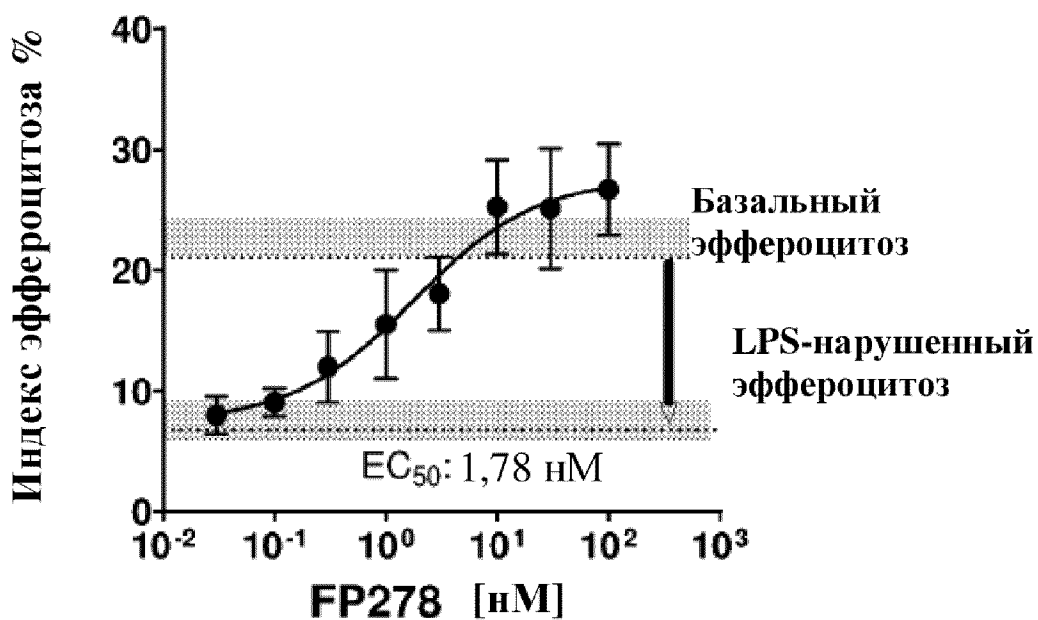


Фигура 13

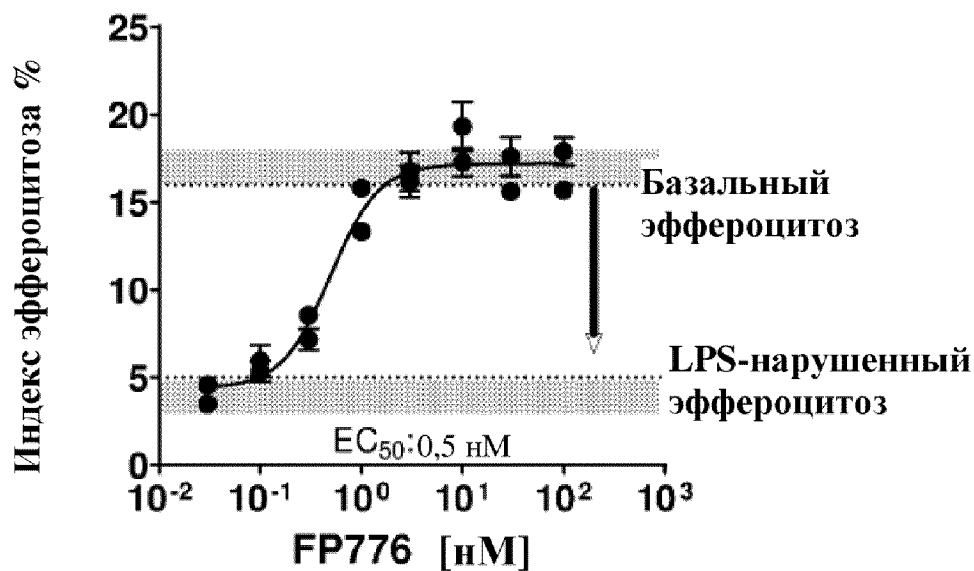
Фиг. 13А



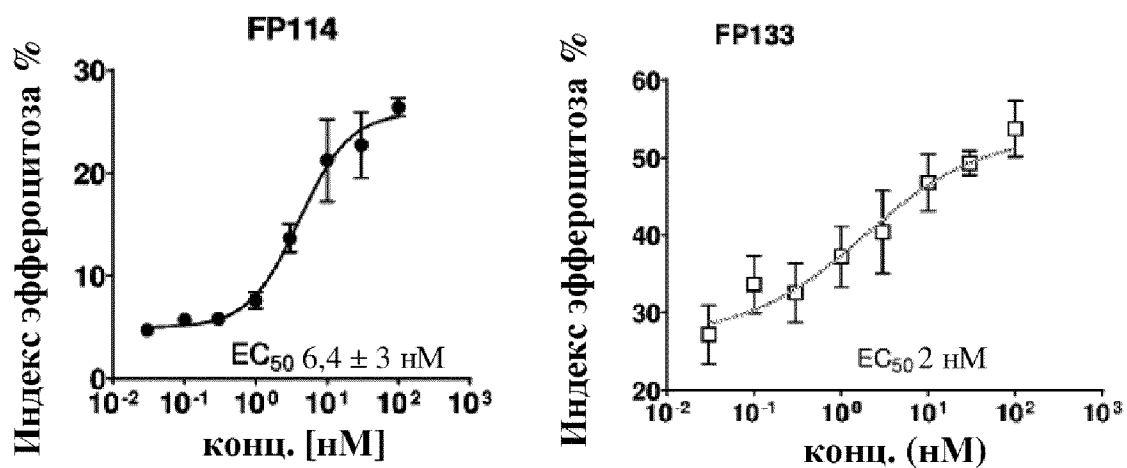
Фиг. 13В



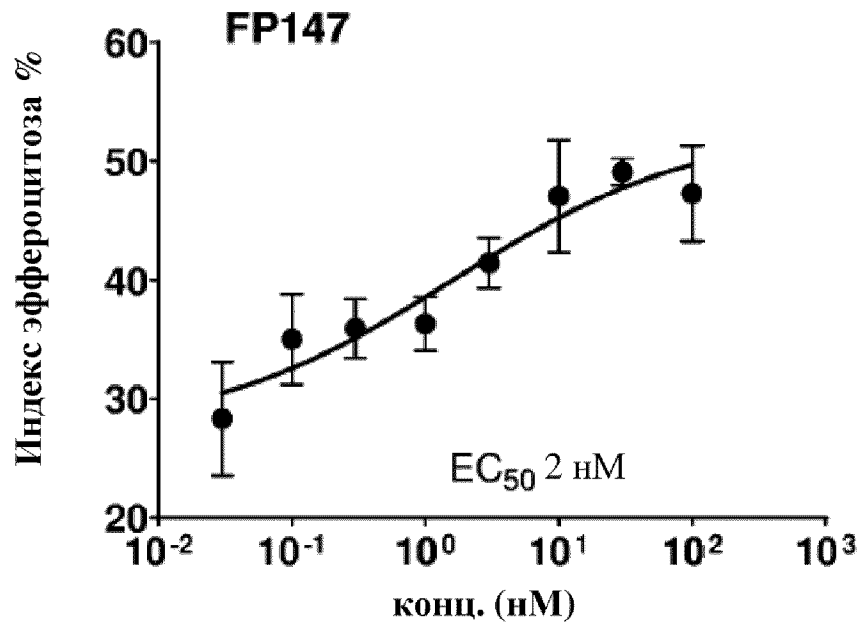
Фиг. 13С



Фиг. 13D

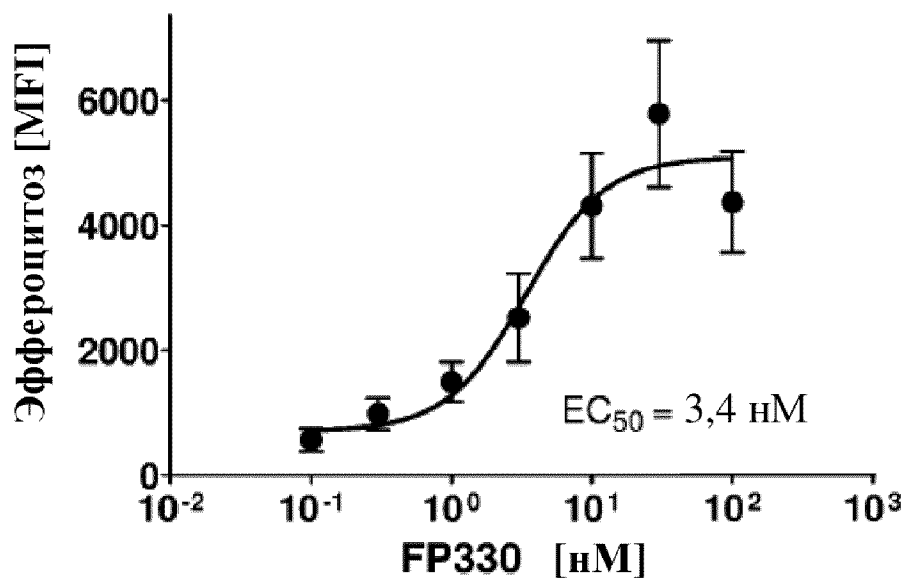


Фиг. 13Е

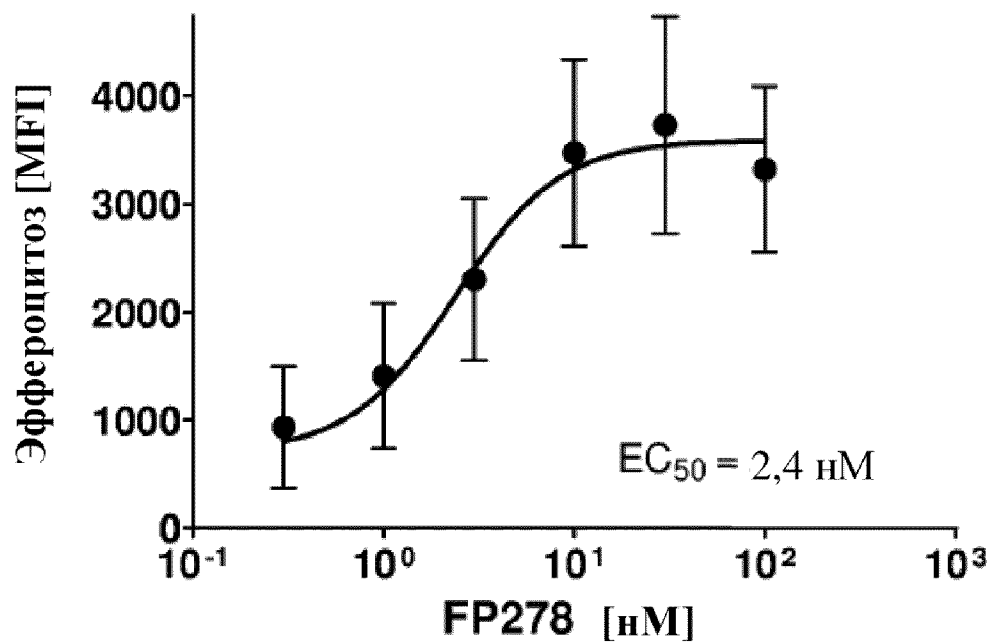


Фигура 14

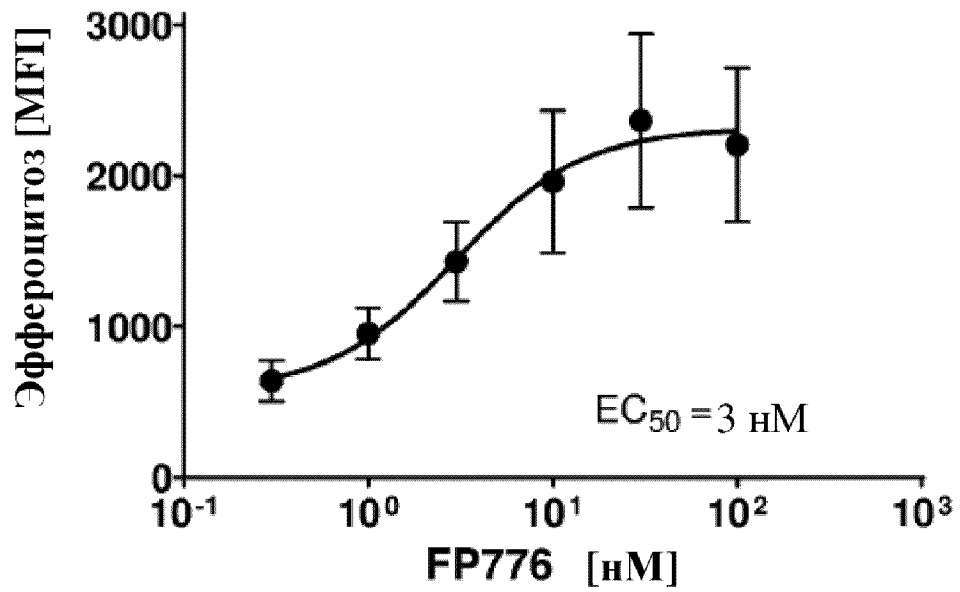
Фиг. 14А



Фиг. 14В

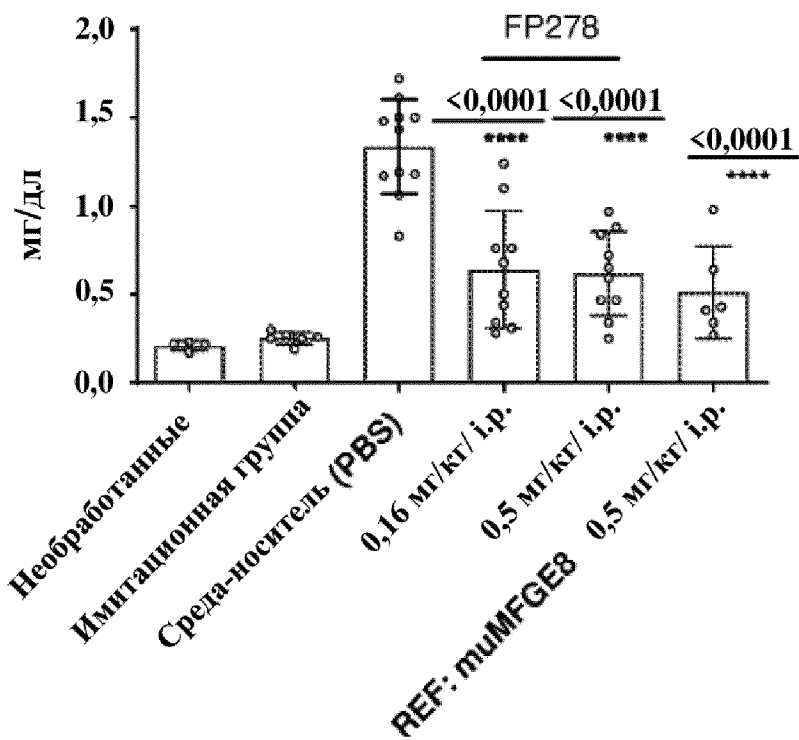


Фиг. 14С



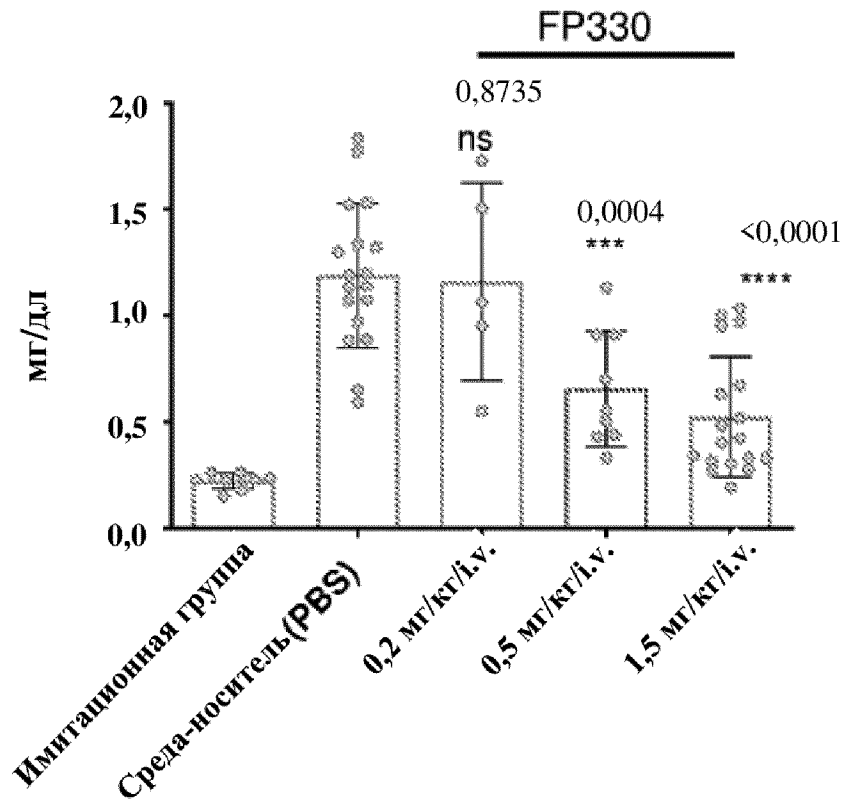
Фигура 15

Фиг. 15А

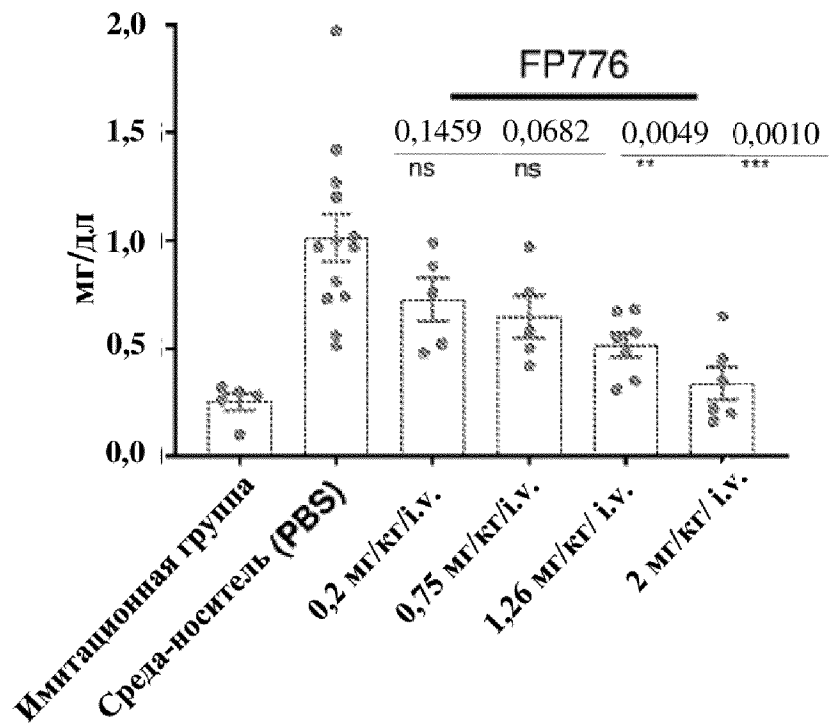




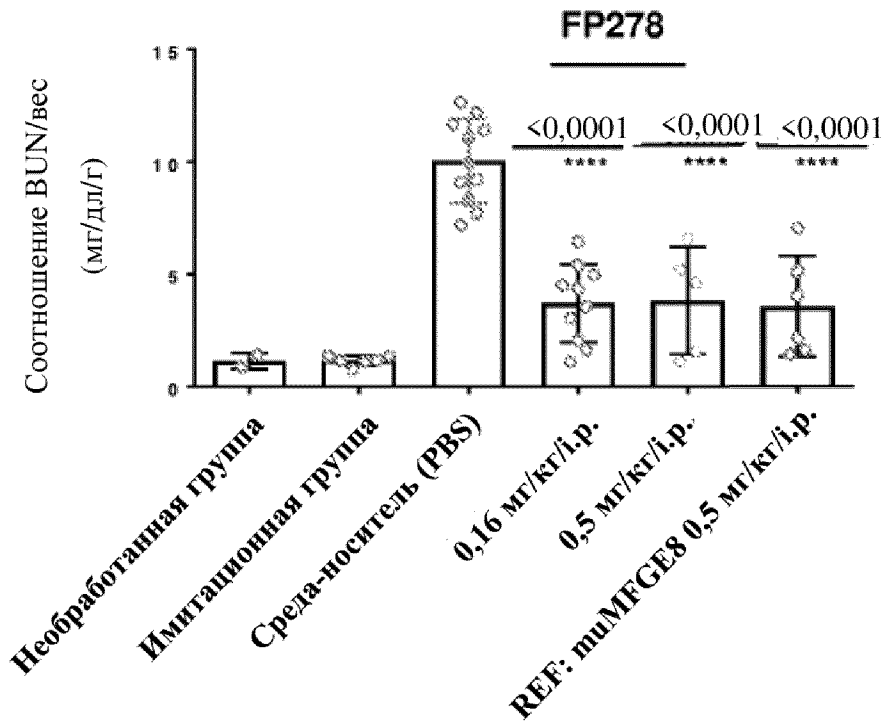
Фиг. 15В



Фиг. 15С



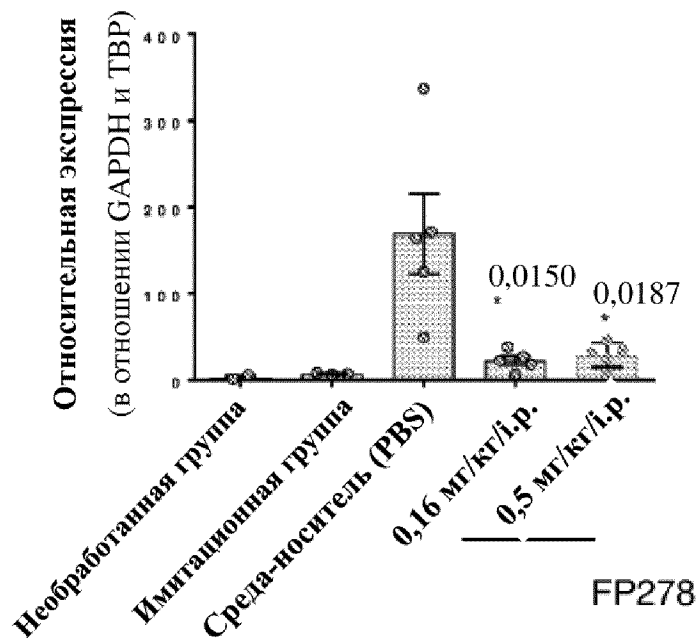
Фигура 16



Фигура 17

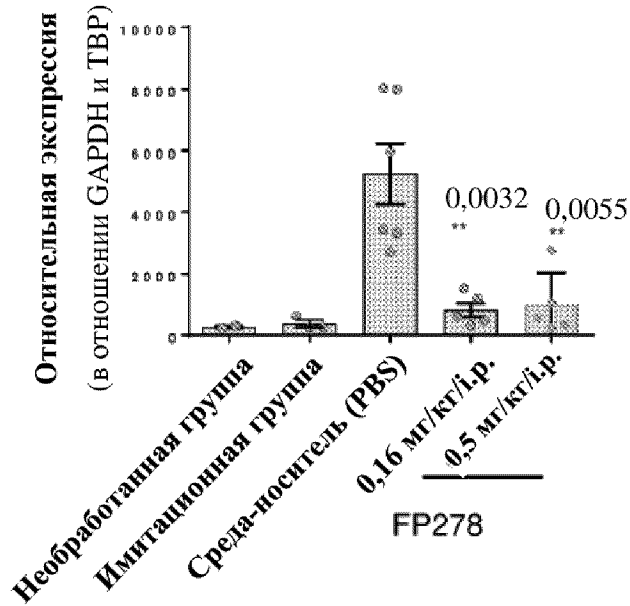
Фиг. 17А

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

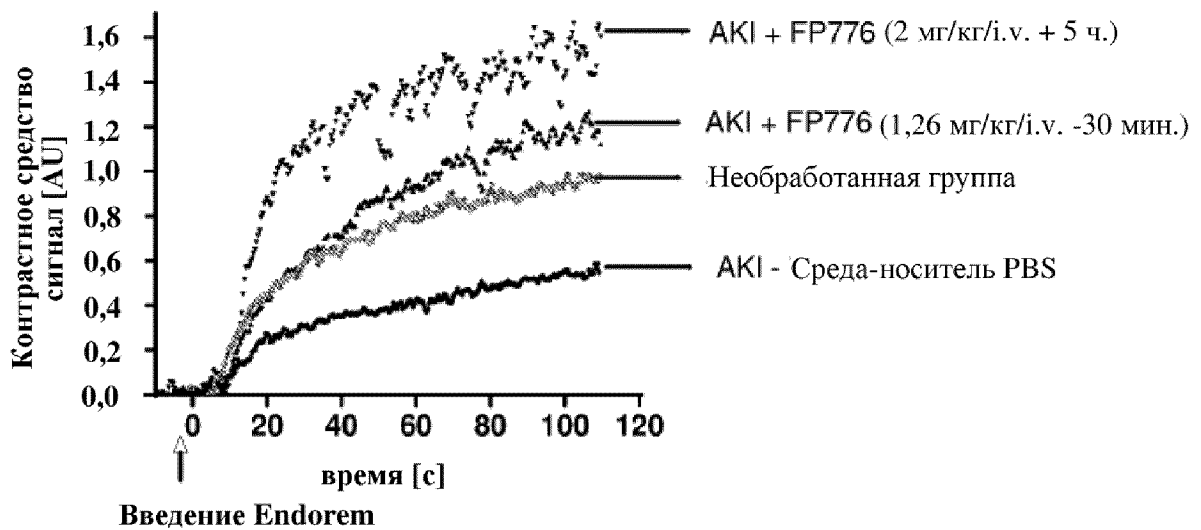


Индукцированный АКІ ответ в легких, сывороточный амилоид А (SAA3)

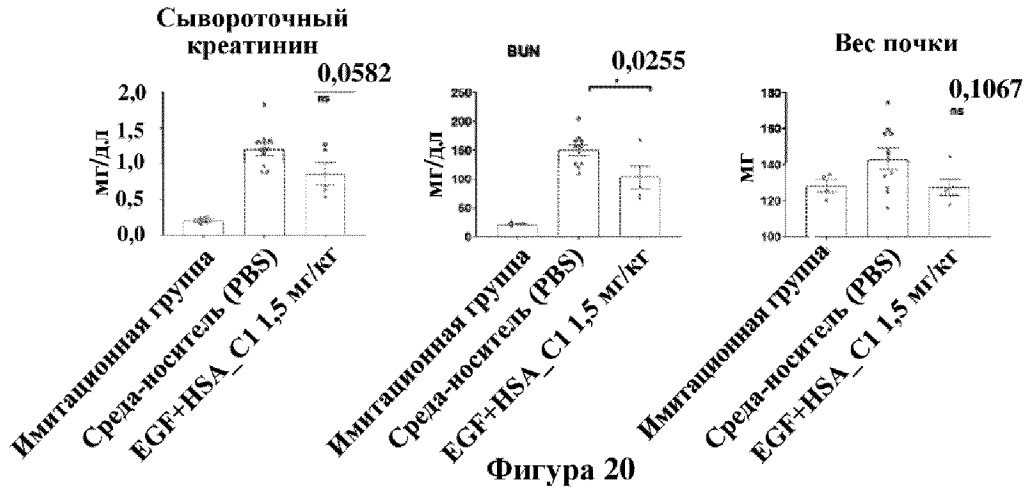
Фиг. 17В



Фигура 18

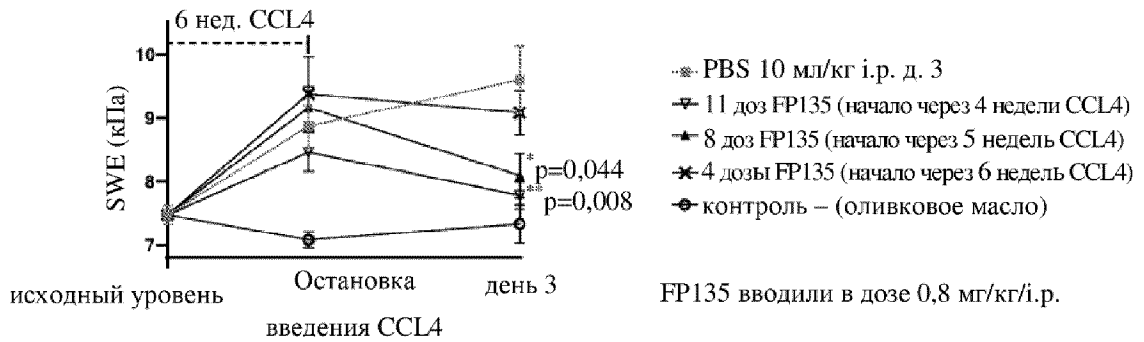


Фигура 19



Фигура 20

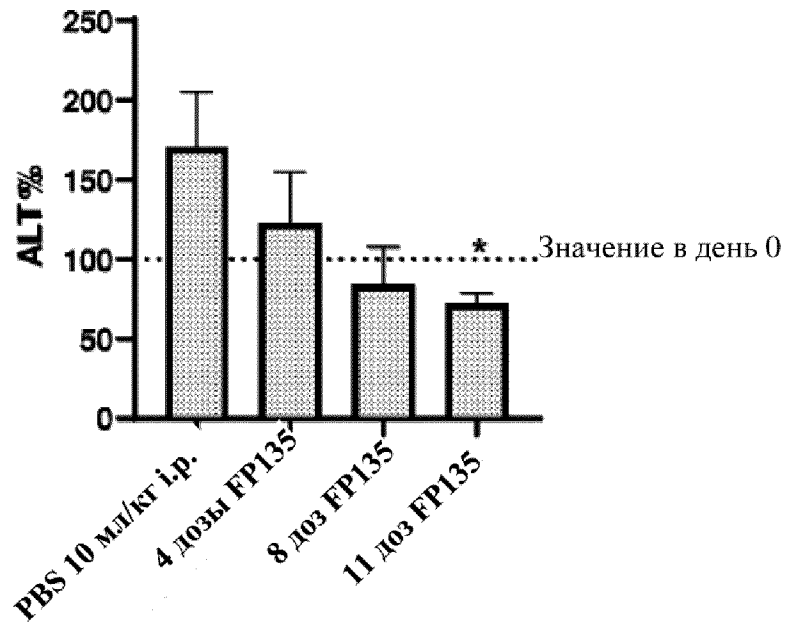
Жесткость печени, оцененная посредством эластографии сдвиговой волны



FP135 вводили в дозе 0,8 мг/кг/i.p.

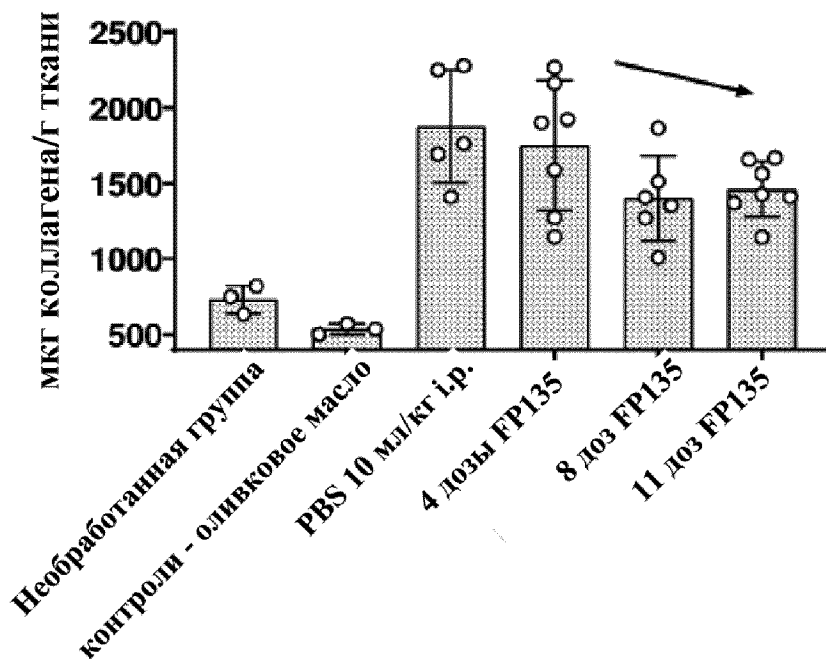
Фиг. 21А

Уровни ALT в день 3 по сравнению с днем остановки введения CCL4 (спаренный анализ)

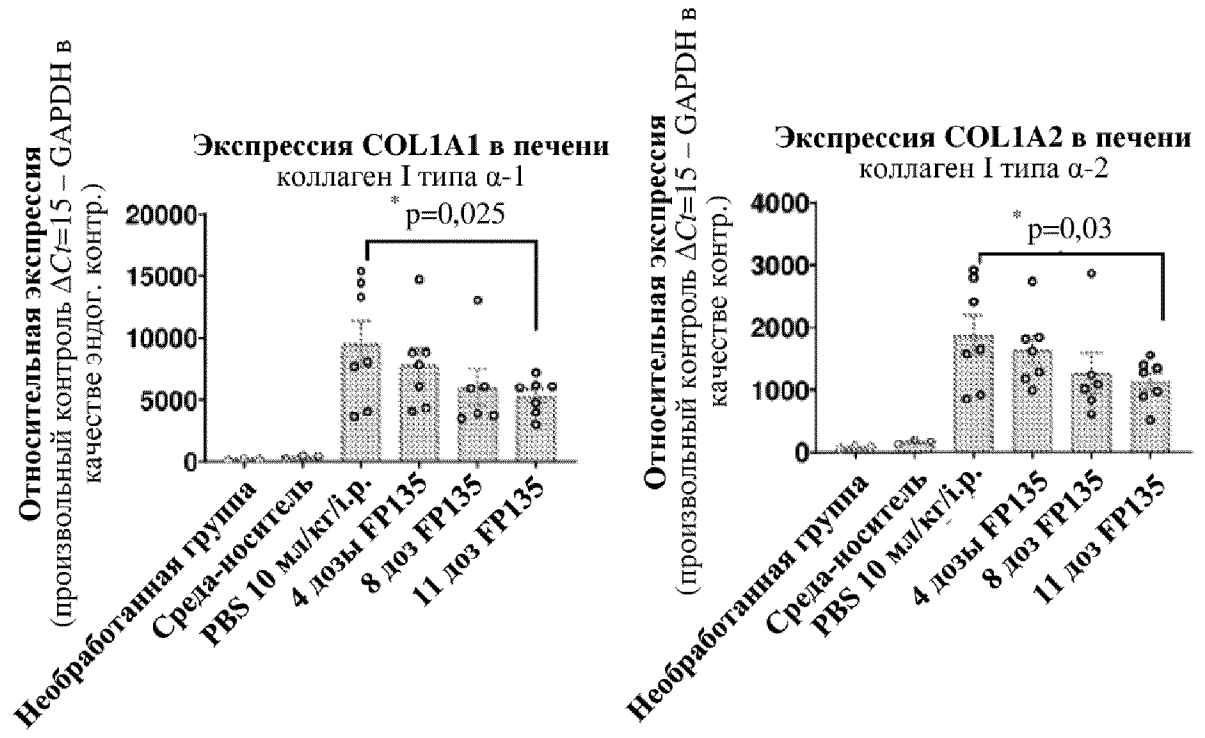


Фиг. 21В

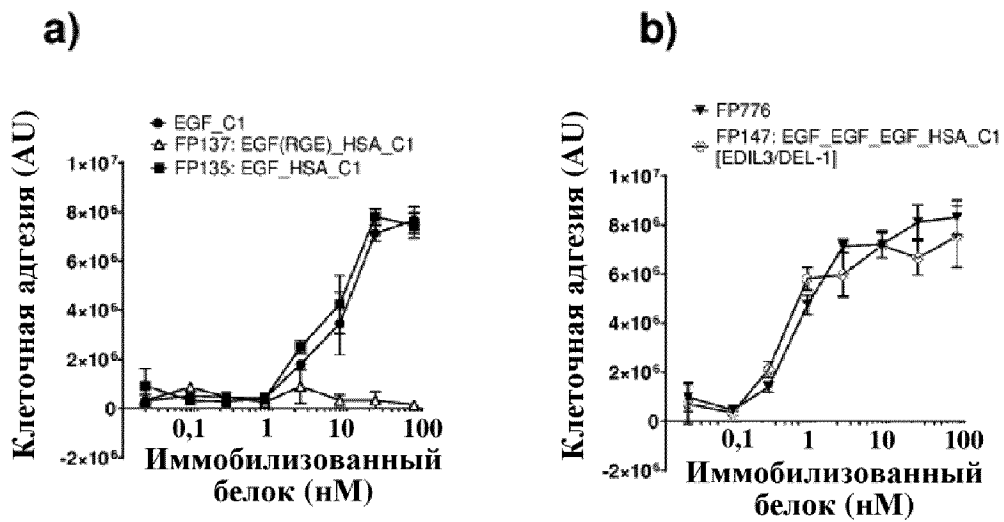
Содержание коллагена (анализ на количество гидроксипролина)



Фиг. 21С



Фигура 22



Фигура 23. Гидродинамический радиус EGF-C1 и EGF-HAS-C1, измеренный при 3 мг/мл в PBS, pH 7,4 при термическом стрессе

