

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043455

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.25

(21) Номер заявки
201892386

(22) Дата подачи заявки
2017.05.05

(51) Int. Cl. A61K 38/00 (2006.01)
C07K 14/33 (2006.01)

(54) ХИМЕРНЫЕ НЕЙРОТОКСИНЫ

(31) 1607901.4

(32) 2016.05.05

(33) GB

(43) 2019.04.30

(86) PCT/EP2017/060821

(87) WO 2017/191315 2017.11.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИПСЕН БИОФАРМ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Лю Сай Ман (GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) JIAFU WANG ET AL.: "Longer-acting and highly potent chimaeric inhibitors of excessive exocytosis created with domains from botulinum neurotoxin A and B", BIOCHEMICAL JOURNAL, PORTLAND PRESS LTD, GB, vol. 444, № part 1, 15 May 2012 (2012-05-15), p. 59-67, XP002690949, ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/BJ20120100, cited in the application, fig. 1

J. WANG ET AL.: "Novel chimeras of botulinum and tetanus neurotoxins yield insights into their distinct sites of neuromodulation", THE FASEB JOURNAL, vol. 26, № 12, 1 December 2012 (2012-12-01), p. 5035-5048, XP055175043, ISSN: 0892-6638, DOI: 10.1096/fj.12-210112, cited in the application, fig. 1

US-A1-2014147429
WO-A1-2015097087

(57) Изобретение относится к химерным нейротоксинам с улучшенными свойствами и их применению в терапии.

043455 B1

043455 B1

043455 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к химерным нейротоксинам с улучшенными свойствами и их применению в терапии.

Уровень техники для изобретения

Бактерии рода *Clostridia* продуцируют высоко активные и специфические белковые токсины, которые могут отравлять нейроны и другие клетки, к которым их доставляют. Примеры таких токсинов клостридий включают в себя нейротоксины, продуцируемые *C. tetani* (TeNT) и *C. botulinum* (BoNT) серотипов A-G, а также продуцируемые *C. baratii* и *C. butyricum*.

Среди нейротоксинов клостридий присутствуют некоторые из наиболее активных известных токсинов. В качестве примера ботулинические нейротоксины имеют медианные значения летальной дозы (LD₅₀) для мышей в диапазоне от 0,5 до 5 нг/кг в зависимости от серотипа. Как столбнячный, так и ботулинический токсины действуют посредством ингибирования функции пораженных нейронов, конкретно, высвобождения нейротрансмиттеров. В то время как ботулинический токсин действует на нервно-мышечное соединение и ингибирует холинэргический перенос в периферической нервной системе, столбнячный токсин действует в центральной нервной системе.

В природе, нейротоксины клостридий синтезируются в форме одноцепочечного полипептида, который модифицируется посттрансляционно посредством события протеолитического расщепления с формированием двух полипептидных цепей, соединенных вместе дисульфидной связью. Расщепление происходит в специфическом участке расщепления, часто обозначаемом как участок активации, который локализован между остатками цистеина, обеспечивающими межцепевую дисульфидную связь. Эта двухцепочечная форма представляет собой активную форму токсина. Две цепи называют тяжелой цепью (Н-цепью), имеющей молекулярную массу приблизительно 100 кДа, и легкой цепью (Л-цепью), имеющей молекулярную массу приблизительно 50 кДа. Н-цепь содержит N-концевой компонент для транслокации (домен Н_N) и С-концевой компонент для нацеливания (домен Н_C). Участок расщепления локализован между Л-цепью и компонентами домена для транслокации. После связывания домена Н_C с его нейроном-мишенью и интернализации связанного токсина в клетку посредством эндосомы, домен Н_N транслоцирует Л-цепь через эндосомальную мембрану и в цитозоль, и Л-цепь обеспечивает функцию протеазы (также известной как нецитотоксическая протеаза).

Нецитотоксические протеазы действуют посредством протеолитического расщепления белков внутриклеточного транспорта, известных как белки SNARE (например, SNAP-25, VAMP или синтаксин); см. Gerald K. (2002), "Cell and Molecular Biology" (4th edition), John Wiley & Sons, Inc. Акроним SNARE происходит от термина растворимый рецептор присоединения NSF (Soluble NSF Attachment Receptor), где NSF обозначает чувствительный к N-этилмаленимиду фактор (N-ethylmaleimide-Sensitive Factor). Белки SNARE являются составной частью слияния с внутриклеточной везикулой и таким образом секреции молекул посредством транспорта везикул из клетки. Протеазная функция представляет собой активность зависимой от цинка эндопептидазы и имеет высокую субстратную специфичность для белков SNARE.

Соответственно после доставки к желательной клетке-мишени нецитотоксическая протеаза является способной ингибировать клеточную секрецию из клетки-мишени. Протеазы Л-цепи токсинов клостридий представляют собой нецитотоксические протеазы, расщепляющие белки SNARE.

Принимая во внимание повсеместный характер белков SNARE, нейротоксины клостридий, такие как ботулинический токсин, успешно применяли в широком ряде способов терапии.

В качестве примера авторы настоящего изобретения ссылаются на William J. Lipham, *Cosmetic and Clinical Applications of Botulinum Toxin* (Slack, Inc., 2004), где описано применение нейротоксинов клостридий, таких как ботулинические нейротоксины (BoNT), BoNT/A, BoNT/B, BoNT/C1, BoNT/D, BoNT/E, BoNT/F и BoNT/G, и столбнячный нейротоксин (TeNT), для ингибирования нейронной трансмиссии в ряде терапевтических и косметических или эстетических применений - например, поставляемые на рынок продукты ботулинического токсина в настоящее время одобрены в качестве лекарственных средств при показаниях, включающих очаговую спастичность, спастичность верхних конечностей, спастичность нижних конечностей, дистонию мышц шеи, блефароспазм, гемифациальный спазм, гипергидроз подмышечных областей, хроническую мигрень, нейрогенную сверхактивность мышцы-сжимателя, межбровные морщины и выраженные морщины в углах глаз. Кроме того, описаны виды терапии нейротоксином клостридий для лечения нейромышечных нарушений (см. US 6872397); для лечения нарушений матки (см. US 2004/0175399); для лечения язв и желудочно-пищеводного рефлюкса (см. US 2004/0086531); для лечения дистонии (см. US 6319505); для лечения повреждений глаз (см. US 2004/0234532); для лечения блефароспазма (см. US 2004/0151740); для лечения страбизма (см. US 2004/0126396); для лечения боли (см. US 6869610, US 6641820, US 6464986 и US 6113915); для лечения фибромиалгии (см. US 6623742, US 2004/0062776); для лечения боли в пояснице (см. US 2004/0037852); для лечения травм мышц (см. US 6423319); для лечения синусовой головной боли (см. US 6838434); для лечения головной боли напряжения (см. US 6776992); для лечения головной боли (см. US 6458365); для уменьшения головной боли при мигрени (см. US 5714469); для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (см. US 6767544); для лечения неврологических нарушений, таких как болезни

Паркинсона (см. US 6620415, US 6306403); для лечения нейропсихиатрических нарушений (см. US 2004/0180061, US 2003/0211121); для лечения эндокринных нарушений (см. US 6827931); для лечения нарушений щитовидной железы (см. US 6740321); для лечения нарушения работы потовых желез под влиянием холинэргических веществ (см. US 6683049); для лечения диабета (см. US 6337075, US 6416765); для лечения нарушений поджелудочной железы (см. US 6261572, US 6143306); для лечения злокачественных опухолей, таких как опухоли костной ткани (см. US 6565870, US 6368605, US 6139845, US 2005/0031648); для лечения нарушений уха (см. US 6358926, US 6265379); для лечения вегетативных нарушений, таких как нарушения мышц желудочно-кишечного тракта и дисфункция других гладких мышц (см. US 5437291); для лечения повреждений кожи, ассоциированных с нарушениями пролиферации клеток кожи (см. US 5670484); для контроля нейрогенных воспалительных нарушений (см. US 6063768); для уменьшения потери волос и стимуляции роста волос (см. US 6299893); для лечения опускания углов рта (см. US 6358917); для уменьшения аппетита (см. US 2004/40253274); для стоматологической терапии и процедур (см. US 2004/0115139); для лечения нейромышечных нарушений и состояний (см. US 2002/0010138); для лечения различных нарушений и состояний, и ассоциированной боли (см. US 2004/0013692); для лечения состояний, возникающих в результате повышенной секреции слизи, таких как астма и COPD (см. WO 00/10598); и для лечения не относящихся к нейрональным состояниям, таким как воспаление, эндокринные состояния, экзокринные состояния, иммунологические состояния, сердечно-сосудистые состояния, состояния костной ткани (см. WO 01/21213). Полное содержание всех из вышеуказанных публикаций, таким образом, приведено в качестве ссылки.

Предполагают, что использование нецитотоксических протеаз, таких как нейротоксины клостридий (например, BoNTs и TeNT), в терапевтическом и косметическом лечении человека и других млекопитающих распространяется на постоянно расширяющийся диапазон заболеваний и недугов, при которых можно получить преимущество от свойств этих токсинов.

В настоящее время все одобренные лекарственные средства/косметические препараты, содержащие BoNT, содержат природные нейротоксины, очищенный из штаммов клостридий (BoNT/A в случае DYSPORT®, BOTOX® или XEOMIN® и BoNT/B в случае MYOBLOC®).

Рекомбинантная технология обеспечивает возможность изменения или оптимизации свойств нейротоксинов посредством введения модификации в их последовательность и/или структуру. В частности, получены химерные нейротоксины, в которых домен H_C или субдомен H_{CC} заменен на домен H_C или субдомен H_{CC} из другого нейротоксина.

Rummel et al., 2011 (Exchange of the H_{CC} domain mediating double receptor recognition improves the pharmacodynamic properties of botulinum neurotoxin, FEBS Journal, 278(23), 4506-4515) получили различные активные полноразмерные гибридные нейротоксины, включая химеры AABV, AACC и BBAA (буквы обозначают источник серотипа для каждого из четырех доменов: L, H_N, H_{CN}, H_{CC}). Обнаружено, что химера AABV была более активной, чем BoNT/A в гемидиафрагмальном анализе диафрагмального нерва мыши, в то время как AACC сохраняла только 10% активности BoNT/A. Химера BBAA сохраняла 85% активности BoNT/A и имела равную активность с BoNT/B.

Wang et al., 2008 (Novel chimeras of botulinum neurotoxins A and E unveil contributions from the binding, translocation, and protease domains to their functional characteristics. Journal of Biological Chemistry, 283(25), 16993-17002) получили химерные нейротоксины AE (LH_N из BoNT/A и H_C из BoNT/E) и EA (LH_N из BoNT/E и H_C из BoNT/A), добавляя линкер в случае химеры AE между доменами LH_N и H_C для увеличения гибкости. Оба являлись способными вызывать паралич в гемидиафрагмальном анализе диафрагмального нерва мыши, также как *in vivo*.

Wang et al., 2012a (Longer-acting and highly potent chimaeric inhibitors of excessive exocytosis created with domains from botulinum neurotoxin A and B, Biochemical Journal, 444(1), 59-67) получили химерные нейротоксины AB (LH_N из BoNT/A и H_C из BoNT/B, с линкером для улучшения сворачивания), и BA (LH_N из BoNT/B и H_C из BoNT/A). Химера AB индуцировала у мышей более продолжительный нервно-мышечный паралич, чем BoNT/A. Химера BA являлась способной уменьшать экзоцитоз из не относящихся к нейрональным клеток.

Wang et al., 2012b (Novel chimeras of botulinum and tetanus neurotoxins yield insights into their distinct sites of neuromuscular paralysis, The FASEB Journal, 26(12), 5035-5048) получили химеры ATx (LH_N из BoNT/A и H_C из TeNT), TxA (LH_N из TeNT и H_C из BoNT/A), ETx (LH_N из BoNT/E и H_C из TeNT) и TxE (LH_N из TeNT и H_C из BoNT/E). Информация, представленная применительно к белковой последовательности этих химерных нейротоксинов из предшествующей области техники, обобщена в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Домены LH _N и H _C химерных нейротоксинов из предшествующей области техники			
	Химера	LH _N	H _C
Rummel, 2011	AABB	A	B: 871-1304
	AACC	A	C: 871-1296
	BBAA	B	A: 858-1283
Wang, 2008	AE	A: 1-874 (+линкер ELGGGGSEL)	E: 845-1252
	EA	E: 1-844 (+линкер DI)	A: 871-1296
Wang, 2012 (a)	AB	A: 1-874 (+линкер ELGGGGSEL)	B: 858-1283
	BA	B: 1-861 (+линкер DI)	A: 871-1296
Wang, 2012 (b)	ATx	A: 1-877	Tx: 879-1315
	TxA	Tx: 1-882 (+линкер DI)	A: 871-1296
	ETx	E: 1-844 (+линкер DI)	Tx: 879-1315
	TxE	Tx: 1-882 (+линкер EL)	E: 845-1252

Однако все еще существует необходимость оптимизированного дизайна химерных нейротоксинов, обеспечивающих улучшенные терапевтические свойства.

Настоящее изобретение решает вышеуказанную проблему посредством предоставления химерных нейротоксинов, как указано в формуле изобретения.

Сущность изобретения

В одном аспекте изобретение относится к химерному нейротоксину, содержащему домен LH_N из первого нейротоксина, ковалентно связанный с доменом H_C из второго нейротоксина, где первый и второй нейротоксины являются различными, где С-концевой аминокислотный остаток домена LH_N соответствует первому аминокислотному остатку спирали 3₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C в первом нейротоксине, и где N-концевой аминокислотный остаток домена H_C соответствует второму аминокислотному остатку спирали 3₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C во втором нейротоксине.

Во втором аспекте изобретение относится к нуклеотидной последовательности, кодирующей химерный нейротоксин по изобретению.

В третьем аспекте изобретение относится к вектору, содержащему нуклеотидную последовательность по изобретению.

В четвертом аспекте изобретение относится к клетке, содержащей нуклеотидную последовательность или вектор по изобретению.

В пятом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей химерный нейротоксин по изобретению.

В шестом аспекте изобретение относится к химерному нейротоксину по изобретению для использования в терапии.

В седьмом аспекте изобретение относится к не терапевтическому использованию химерного нейротоксина по изобретению для лечения эстетического или косметического состояния.

Подробное описание

В одном аспекте изобретение относится к химерному нейротоксину, содержащему домен LH_N из первого нейротоксина, ковалентно связанный с доменом H_C домен из второго нейротоксина, где первый и второй нейротоксины являются различными,

где С-концевой аминокислотный остаток домена LH_N соответствует первому аминокислотному остатку спирали 3₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C в первом нейротоксине, и

где N-концевой аминокислотный остаток домена H_C соответствует первому аминокислотному остатку спирали 3₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C во втором нейротоксине.

Как применяют в настоящем описании, неконкретизированные термины и конкретизированные термины единственного числа могут обозначать один или несколько.

Термин "нейротоксин", как применяют в настоящем описании, обозначает любой полипептид, который проникает в нейрон и ингибирует высвобождение нейротрансмиттеров. Этот процесс включает связывание нейротоксина с низкоаффинным или с высокоаффинным рецептором, интернализацию нейротоксина, транслокацию эндопептидазной части нейротоксина в цитоплазму и ферментную модификацию субстрата нейротоксина. Более конкретно, термин "нейротоксин" включает любой полипептид, продуцируемый бактериями *Clostridium* (нейротоксины клостридий), который проникает в нейрон и ингибирует высвобождение нейротрансмиттеров, и такие полипептиды, полученные посредством рекомбинантных технологий или химических способов.

Двухцепочечная форма является активной формой токсина. Две цепи названы тяжелой цепью (H-цепью), имеющей молекулярную массу приблизительно 100 кДа, и легкой цепью (L-цепью), имею-

шей молекулярную массу приблизительно 50 кДа. Предпочтительно первый и второй нейротоксины представляют собой нейротоксины клостридий.

Один пример аминокислотной последовательности нейротоксина BoNT/A представлен как SEQ ID NO: 1 (номер доступа в UniProt A5HZZ9). Один пример аминокислотной последовательности нейротоксина BoNT/B представлен как SEQ ID NO: 2 (номер доступа в UniProt B1INP5). Один пример аминокислотной последовательности нейротоксина BoNT/C представлен как SEQ ID NO: 3 (номер доступа в UniProt PI8640). Один пример аминокислотной последовательности нейротоксина BoNT/D представлен как SEQ ID NO: 4 (номер доступа в UniProt PI9321). Один пример аминокислотной последовательности нейротоксина BoNT/E представлен как SEQ ID NO: 5 (номер доступа в UniProt Q00496). Один пример аминокислотной последовательности нейротоксина BoNT/F представлен как SEQ ID NO: 6 (номер доступа в UniProt Q57236). Один пример аминокислотной последовательности нейротоксина BoNT/G представлен как SEQ ID NO: 7 (номер доступа в UniProt Q60393). Один пример аминокислотной последовательности нейротоксина TeNT представлен как SEQ ID NO: 8 (номер доступа в UniProt P04958). Аминокислотные последовательности указанных нейротоксинов показаны в выравнивании из фиг. 1 ниже вместе с последовательностями других нейротоксинов (т.е. SEQ ID NO: 58-91).

Термин "химерный нейротоксин", как применяют в настоящем описании, обозначает нейротоксин, содержащий домен LH_N, происходящий из первого нейротоксина, и домен H_C, происходящий из второго нейротоксина, или состоящий из них.

Термин "домен H_C", как применяют в настоящем описании, обозначает функционально отдельную область тяжелой цепи нейротоксина с молекулярной массой приблизительно 50 кДа, которая обеспечивает связывание нейротоксина с рецептором, локализованным на поверхности клетки-мишени. Домен H_C состоит из двух структурно отдельных субдоменов, "субдомена H_{CN}" (N-концевой части домена H_C) и "субдомена H_{CC}" (C-концевой части домена H_C), каждый из которых имеет молекулярную массу приблизительно 25 кДа.

Термин "домен LH_N", как применяют в настоящем описании, обозначает нейротоксин, который лишен домена H_C и состоит из домена эндопептидазы ("L" или "легкой цепи") и домена, ответственного за транслокацию эндопептидазы в цитоплазму (домена H_N тяжелой цепи).

Ссылка в настоящем описании на "первый аминокислотный остаток спирали 3₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C в первом нейротоксине", обозначает N-концевой остаток спирали 3₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C.

Ссылка в настоящем описании на "второй аминокислотный остаток спирали 3₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C во втором нейротоксине", обозначает аминокислотный остаток, следующий за N-концевым остатком спирали 3₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C.

"Спираль 3₁₀" представляет собой тип вторичной структуры, обнаруженной в белках и полипептидах, вместе с α-спиралями, β-листами и обратными витками. Аминокислоты в спирали 3₁₀ аранжированы в правовращающую спиральную структуру, где каждый полный оборот состоит из трех остатков и десяти атомов, разделяющих внутримолекулярную водородную связь между ними. Каждая аминокислота соответствует повороту спирали на 120° (т.е. спираль имеет три остатка на виток) и продвижению на 2,0 Å (=0,2 нм) по винтовой оси и имеет 10 атомов в кольце, сформированном посредством образования водородной связи. Наиболее важно, что группа N-H аминокислоты формирует водородную связь с группой C=O аминокислоты, расположенной раньше на три остатка; это повторяющееся водородное связывание i+3→i определяет спираль 3₁₀. Спираль A 3₁₀ является стандартной концепцией в молекулярной биологии, с которой знаком специалист в данной области.

Эта спираль 3₁₀ соответствует четырем остаткам, которые формируют фактическую спираль, и двум кэпирующим (или временным) остаткам, по одному на каждом конце этих четырех остатков. Термин "спираль 3₁₀, разделяющая домены LH_N и H_C", как применяют в настоящем описании, состоит из этих 6 остатков.

В ходе проведения структурных анализов и выравниваний последовательности авторы изобретения идентифицировали спираль 3₁₀, разделяющую домены LH_N и H_C в столбнячном и ботулиническом нейротоксинах. Эта спираль 3₁₀ окружена α-спиралью на N-конце (т.е. на C-концевой части домена LH_N) и β-тяжем на C-конце (т.е. на N-концевой части домена H_C). Первый (N-концевой) остаток (кэпирующий или временный остаток) спирали 3₁₀ также соответствует C-концевому остатку этой α-спирали.

Спираль 3₁₀, разделяющую домены LH_N и H_C, можно, например, определять по множеству доступных кристаллических структур ботулинических нейротоксинов, например, 3BTA (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3BTA>) и 1EPW (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1EPW>) для ботулинических нейротоксинов A1 и B1 соответственно.

Инструменты для моделирования и выравнивания *in silico*, которые доступны публично, также можно использовать для определения локализации спирали 3₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C в других нейротоксинах, например, серверы для моделирования гомологии LOOPP (Learning, Observing and Out-putting Protein Patterns, <http://loopp.org>), PHYRE (Protein Homology/analogy Recognition Engine,

<http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/phyre2/>) и Rosetta (<https://www.rosettacommons.org/>), сервер для наложения белков SuperPose (<http://wishart.biology.ualberta.ca/superpose/>), программа для выравнивания Clustal Omega (<http://www.clustal.org/omega/>) и ряд других инструментов/сервисов, перечисленных в интернет-ресурсах для молекулярных и клеточных биологов (<http://molbiol-tools.ca/>)

Авторы изобретения обнаружили, в частности, что область около стыка "H_N/H_{CN}" является структурно высоко консервативной, что делает ее идеальной областью для наложения различных серотипов.

Например, авторы изобретения использовали следующие способы для определения последовательности этой спирали 3₁₀ в других нейротоксинах.

1. Инструмент для моделирования структурной гомологии LOOP (<http://looppp.org>) использовали для получения прогнозируемой структуры всех серотипов BoNT и TeNT на основании кристаллической структуры BoNT/A1 (3BTA.pdb).

2. Полученные таким образом файлы структуры (pdb) редактировали для включения только N-конца домена H_{CN} и приблизительно 80 остатков до него (составляющие часть домена H_N), таким образом, сохраняя область "H_N/H_{CN}", которая является структурно высоко консервативной.

3. Сервер для наложения белков SuperPose (<http://wishart.biology.ualberta.ca/superpose/>) использовали для наложения каждого серотипа на структуру 3BTA.pdb.

4. Наложённые файлы pdb проверяли для локализации спирали 3₁₀ в начале домена HC BoNT/A1 и затем идентифицировали соответствующие остатки в другом серотипе.

5. Все последовательности серотипа BoNT выравнивали с использованием Clustal Omega для проверки того, что соответствующие остатки были правильными.

Примеры доменов LH_N, H_C и спирали 3₁₀, определенных этим способом, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Домены LH _N , H _C и спирали 3 ₁₀					
Нейротокс ин	Номер доступа	LH _N	H _C	Спираль 3 ₁₀	SEQ ID NO (спираль 3 ₁₀)
BoNT/A1	A5HZZ9	1-872	873- 1296	⁸⁷² NIINTS ⁸⁷⁷	14
BoNT/A2	X73423	1-872	873- 1296	⁸⁷² NIVNTS ⁸⁷⁷	15
BoNT/A3	DQ185900	1-872	873- 1292	⁸⁷² NIVNTS ⁸⁷⁷	16
BoNT/A4	EU341307	1-872	873- 1296	⁸⁷² NITNAS ⁸⁷⁷	17

043455

BoNT/A5	EU679004	1-872	873- 1296	⁸⁷² NIINTS ⁸⁷⁷	18
BoNT/A6	FJ981696	1-872	873- 1296	⁸⁷² NIINTS ⁸⁷⁷	19
BoNT/A7	JQ954969	1-872	873- 1296	⁸⁷² NIINTS ⁸⁷⁷	20
BoNT/A8	KM233166	1-872	873- 1297	⁸⁷² NITNTS ⁸⁷⁷	21
BoNT/B1	B1INP5	1-859	860- 1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴	22
BoNT/B2	AB084152	1-859	860- 1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴	23
BoNT/B3	EF028400	1-859	860- 1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴	24
BoNT/B4	EF051570	1-859	860- 1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴	25
BoNT/B5	EF033130	1-859	860- 1291	⁸⁵⁹ DILNNI ⁸⁶⁴	26
BoNT/B6	AB302852	1-859	860- 1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴	27
BoNT/B7	JQ354985	1-859	860- 1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴	28
BoNT/B8	JQ964806	1-859	860- 1292	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴	29
BoNT/C1	P18640	1-867	868- 1291	⁸⁶⁷ NINDSK ⁸⁷²	30
BoNT/CD	AB200360	1-867	868- 1280	⁸⁶⁷ SINDSK ⁸⁷²	31
BoNT/DC	AB745660	1-863	864- 1276	⁸⁶³ SINDSK ⁸⁶⁸	32
BoNT/D	P19321	1-863	864- 1276	⁸⁶³ SINDSK ⁸⁶⁸	33
BoNT/E1	Q00496	1-846	847- 1252	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	34
BoNT/E2	EF028404	1-846	847- 1252	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	35

BoNT/E3	EF028403	1-846	847- 1252	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	36
BoNT/E4	AB088207	1-846	847- 1252	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	37
BoNT/E5	AB037711	1-846	847- 1251	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	38
BoNT/E6	AM695759	1-846	847- 1252	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	39
BoNT/E7	JN695729	1-846	847- 1252	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	40
BoNT/E8	JN695730	1-846	847- 1252	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	41
BoNT/E9	JX424534	1-846	847- 1251	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	42
BoNT/E10	KF861917	1-846	847- 1252	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	43
BoNT/E11	KF861875	1-846	847- 1252	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	44
BoNT/E12	KM370319	1-846	847- 1254	⁸⁴⁶ RIKSSS ⁸⁵¹	45
BoNT/F1	Q57236	1-865	866- 1278	⁸⁶⁵ KIKDNS ⁸⁷⁰	46
BoNT/F2	GU213209	1-865	866- 1280	⁸⁶⁵ KIKDSS ⁸⁷⁰	47
BoNT/F3	GU213227	1-865	866- 1279	⁸⁶⁵ KIKDSS ⁸⁷⁰	48
BoNT/F4	GU213214	1-865	866- 1277	⁸⁶⁵ KIKDNC ⁸⁷⁰	49
BoNT/F5	GU213211	1-862	863- 1277	⁸⁶² KIKDSS ⁸⁶⁷	50
BoNT/F6	M92906	1-864	865- 1274	⁸⁶⁴ KIKDSS ⁸⁶⁹	51
BoNT/F7	GU213233	1-856	857- 1268	⁸⁵⁶ KIKDSS ⁸⁶¹	52
BoNT/G	Q60393	1-864	865- 1297	⁸⁶⁴ NISSNA ⁸⁶⁹	53
BoNT/H	KGO15617	1-860	861- 1288	⁸⁶⁰ ELKYNC ⁸⁶⁵	54
TeNT	P04958	1-880	881- 1315	⁸⁸⁰ ILKKST ⁸⁸⁵	55

С использованием структурного анализа и выравнивания последовательностей авторы изобретения обнаружили, что β-тяж после спирали Z₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C, является консервативной структурой во всех ботулинических и столбнячных нейротоксинах и начинается на 8-м остатке, когда начинается с первого остатка спирали Z₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C (например, на остатке 879 для BoNT/A1).

В соответствии с альтернативным определением, первый аспект изобретения относится к химерному нейротоксину, содержащему домен LH_N из первого нейротоксина, ковалентно связанный с доменом H_C из второго нейротоксина, где первый и второй нейротоксины являются различными,

где С-концевой аминокислотный остаток домена LH_N соответствует восьмому аминокислотному остатку на N-конце от β-тяжа, локализованной в начале (на N-конце) домена H_C в первом нейротоксине, и

где N-концевой аминокислотный остаток домена H_C соответствует седьмому аминокислотному остатку на N-конце от β -тяжа, локализованной в начале (на N-конце) домена H_C второго нейротоксина.

В соответствии с другим определением, первый аспект изобретения относится к химерному нейротоксину, содержащему домен LH_N из первого нейротоксина, ковалентно связанный с доменом H_C из второго нейротоксина, где первый и второй нейротоксины являются различными,

где C-концевой аминокислотный остаток домена LH_N соответствует C-концевому аминокислотному остатку α -спирали, локализованному на конце (на C-конце) домена LH_N в первом нейротоксине, и

где N-концевой аминокислотный остаток домена H_C соответствует аминокислотному остатку непосредственно на C-конце от C-концевого аминокислотного остатка α -спирали, локализованного на конце (на C-конце) домена LH_N во втором нейротоксине.

Обоснованием для способа дизайна химерных нейротоксинов по изобретению являлась попытка убедиться в том, что вторичная структура не является нарушенной, и таким образом минимизировать любые изменения в третичной структуре и функции каждого домена.

В некоторых химерных нейротоксинах из предшествующей области техники необходим линкер между доменами LH_N и H_C (см. табл. 1) предположительно для обеспечения приемлемых экспрессии и очистки.

Без намерения быть связанными теорией выдвинули гипотезу, что придание структуры химерным нейротоксинам в форме белков, имеющих третичную структуру, близко имитирующую третичную структуру природных нейротоксинов, может способствовать их растворимости.

Без намерения быть связанными теорией, кроме того, выдвинули гипотезу, что факт отсутствия нарушения четырех центральных аминокислотных остатков из спирали 3_{10} в химерном нейротоксине обеспечивает оптимальную конформацию химерного нейротоксина, таким образом, позволяя химерному нейротоксину проявлять свои функции в полной мере.

Фактически авторы изобретения неожиданно обнаружили, что сохранение только первого аминокислотного остатка из спирали 3_{10} первого нейротоксина и второго аминокислотного остатка из спирали 3_{10} спереди от второго нейротоксина не только позволяет получение растворимых и функциональных химерных нейротоксинов, но кроме того, приводит к улучшенным свойствам по сравнению с другими химерными нейротоксинами, в частности к увеличенной активности, увеличенному коэффициенту безопасности и/или более длительной продолжительности действия.

Нежелательные эффекты нейротоксина (вызванные диффузией нейротоксина из участка введения) можно оценивать экспериментально посредством измерения процента потери массы тела в соответствующей модели на животных (например, на мышах, где потерю массы тела детектируют в пределах семи суток после введения). И наоборот, желательные целевые эффекты нейротоксина можно оценивать экспериментально посредством анализа индекса степени отведения пальца (DAS), показателя паралича мышц. Анализ DAS можно проводить посредством инъекции 20 мкл нейротоксина, составленного в желатиновом фосфатном буфере, в икроножный/камбаловидный комплекс мыши, с последующей оценкой индекса степени отведения пальца с использованием способа Aoki (Aoki K.R., Toxicon, 39: 1815-1820; 2001). В анализе DAS, мышей кратковременно подвешивают за хвост для вызова характерного ответа испуга, при котором мышь вытягивает свои задние конечности и отводит пальцы задней конечности. После инъекции нейротоксина, различные степени отведения пальца оценивают в баллах по пятибалльной шкале (от 0=норма до 4=максимальное уменьшение отведения пальца и вытягивания задней конечности).

Затем можно выражать коэффициент безопасности нейротоксина как соотношение между количеством нейротоксина, необходимым для падения массы тела мыши на 10% (измеренного как наивысший эффект в пределах первых семи суток после дозирования у мыши), и количеством нейротоксина, необходимым для показателя DAS 2. Таким образом, высокий коэффициент безопасности является желательным и указывает на нейротоксин, который является способным эффективно парализовать намеченную мышцу с небольшими нежелательными неспецифическими эффектами.

Высокий коэффициент безопасности является особенно преимущественным в терапии, поскольку он представляет увеличение терапевтического индекса. Иными словами, это означает, что можно использовать уменьшенные дозы по сравнению с известными лекарственными средствами на основе токсина клостридий, и/или что можно использовать увеличенные дозы без дополнительных эффектов. Возможность использовать более высокие дозы нейротоксина без дополнительных эффектов является особенно преимущественной, поскольку более высокие дозы обычно приводят к более длительной продолжительности действия нейротоксина.

Активность нейротоксина можно выражать как минимальную дозу нейротоксина, которая приводит к данному показателю DAS при введении в икроножный/камбаловидный комплекс мыши, например, к показателю DAS 2 (доза ED_{50}) или к показателю DAS 4. Активность нейротоксина можно также выражать как дозу EC_{50} в клеточном анализе, измеряющем расщепление SNARE посредством нейротоксина, например, дозу EC_{50} в клеточном анализе, измеряющем расщепление SNAP-25 посредством химерного нейротоксина BoNT/AB.

Продолжительность действия нейротоксина можно выражать как время, необходимое для восстановления показателя DAS 0 после введения данной дозы нейротоксина, например минимальной дозы нейротоксина, приводящей к показателю DAS 4, в икроножный/камбаловидный комплекс мышцы.

В одном варианте осуществления, первый нейротоксин представляет собой ботулинический нейротоксин (BoNT) серотипа А, серотипа В, серотипа С, серотипа D, серотипа Е, серотипа F или серотипа G, или столбнячный нейротоксин (TeNT), и второй нейротоксин представляет собой ботулинический нейротоксин (BoNT) серотипа А, серотипа В, серотипа С, серотипа D, серотипа Е, серотипа F или серотипа G, или столбнячный нейротоксин (TeNT). В предпочтительном варианте осуществления первый нейротоксин представляет собой ботулинический нейротоксин (BoNT) серотипа А, серотипа В или серотипа С, и второй нейротоксин представляет собой ботулинический нейротоксин (BoNT) серотипа А, серотипа В или серотипа С.

Различные серотипы BoNT можно различать на основании инактивации посредством специфической нейтрализующей антисыворотки, где такая классификация по серотипу коррелирует с процентом идентичности последовательности на уровне аминокислот. Белки BoNT данного серотипа далее разделяют на различные подтипы на основании процента идентичности аминокислотной последовательности.

Предпочтительно первый и второй нейротоксины представляют собой ботулинические нейротоксины из различных серотипов. В другом варианте осуществления либо первый, либо второй нейротоксин представляет собой ботулинический нейротоксин, и другой нейротоксин представляет собой столбнячный нейротоксин.

При использовании представления "XY", в соответствии с которым X представляет собой домен LH_N, и Y представляет собой домен HC, следующие химерные нейротоксины представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения:

AB, AC, AD, AE, AF, AG, ATx,
 BA, BC, BD, BE, BF, BG, BTx,
 CA, CB, CD, CE, CF, CG, CTx,
 DA, DB, DC, DE, DF, DG, DTx,
 EA, EB, EC, ED, EF, EG, ETx,
 FA, FB, FC, FD, FE, FG, FTx,
 GA, GB, GC, GD, GE, GF, GTx,
 TxA, TxB, TxC, TxD, TxE, TxF, TxG,

где A, B, C, D, E, F, G и Tx представляют собой соответственно ботулинический нейротоксин (BoNT) серотипа А, серотипа В, серотипа С, серотипа D, серотипа Е, серотипа F, серотипа G и столбнячный нейротоксин (TeNT).

Кроме того, при использовании такого же представления "XY", как описано выше, следующие химерные нейротоксины представляют собой предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения:

AB, AC,
 BA, BC,
 CA, CB,

где A, B, C представляют собой, соответственно, ботулинический нейротоксин (BoNT) серотипа А, серотипа В и серотипа С.

В одном варианте осуществления, домен LH_N из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-872 из SEQ ID NO: 1 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;
 аминокислотным остаткам 1-859 из SEQ ID NO: 2 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;
 аминокислотным остаткам 1-867 из SEQ ID NO: 3 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;
 аминокислотным остаткам 1-863 из SEQ ID NO: 4 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;
 аминокислотным остаткам 1-846 из SEQ ID NO: 5 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;
 аминокислотным остаткам 1-865 из SEQ ID NO: 6 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;
 аминокислотным остаткам 1-864 из SEQ ID NO: 7 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними; или
 аминокислотным остаткам 1-880 из SEQ ID NO: 8 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними; и
 домен HC из второго нейротоксина соответствует

аминокислотным остаткам 873-1296 из SEQ ID NO: 1 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;

аминокислотным остаткам 860-1291 из SEQ ID NO: 2 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;

аминокислотным остаткам 868-1291 из SEQ ID NO: 3 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;

аминокислотным остаткам 864-1276 из SEQ ID NO: 4 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;

аминокислотным остаткам 847-1251 из SEQ ID NO: 5 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;

аминокислотным остаткам 866-1275 из SEQ ID NO: 6 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними;

аминокислотным остаткам 865-1297 из SEQ ID NO: 7 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними; или

аминокислотным остаткам 881-1315 из SEQ ID NO: 8 или полипептидной последовательности, имеющей по меньшей мере 70% идентичность последовательности с ними.

"Процент идентичности последовательностей" между двумя или более последовательностями нуклеиновой кислоты или аминокислотными последовательностями является функцией количества нуклеотидов/аминокислот в идентичных положениях, разделяемых выровненными последовательностями. Таким образом, % идентичности можно рассчитывать как количество идентичных нуклеотидов/аминокислот в каждом положении, деленное на общее количество нуклеотидов/аминокислот в выровненной последовательности, умноженное на 100. При расчетах % идентичности последовательности можно также принимать во внимание количество пропусков, и длину каждого пропуска, которые необходимо вводить для оптимизации выравнивания двух или более последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя или более последовательностями можно проводить с использованием специфических математических алгоритмов, в частности, математического алгоритма глобального выравнивания (Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol., 48(3), 443-453, 1972), такого как BLAST, известного специалисту в данной области.

Первый или второй нейротоксин может представлять собой мозаичный нейротоксин. Термин "мозаичный нейротоксин", как используют в этом контексте, относится к природному нейротоксину кластридий, который содержит по меньшей мере один функциональный домен из другого типа нейротоксинов кластридий (например, нейротоксина кластридий другого серотипа), где указанный нейротоксин кластридий обычно не содержит указанный по меньшей мере один функциональный домен. Примерами мозаичных нейротоксинов являются природные BoNT/DC и BoNT/CD. BoNT/DC содержит L-цепь и домен H_N серотипа D и домен H_C серотипа C, в то время как BoNT/CD состоит из L-цепи и домена H_N серотипа C и домена H_C серотипа D.

Первый и второй нейротоксины могут представлять собой модифицированные нейротоксины и их производные, включая, но без ограничения нейротоксины, описанные ниже. Модифицированный нейротоксин или его производное может содержать одну или несколько аминокислот, модифицированных по сравнению с нативной (немодифицированной) формой нейротоксина, или может содержать один или несколько вставленных аминокислот, которые не присутствуют в нативной (немодифицированной) форме токсина. В качестве примера модифицированный нейротоксин кластридий может иметь модифицированные аминокислотные последовательности в одном или нескольких доменах относительно нативной (немодифицированной) последовательностью нейротоксина кластридий. Такие модификации могут модифицировать функциональные аспекты нейротоксина, например, биологическую активность или персистенцию. Таким образом, в одном варианте осуществления первый нейротоксин и/или второй нейротоксин представляет собой модифицированный нейротоксин или модифицированное производное нейротоксина.

Модифицированный нейротоксин сохраняет по меньшей мере одну из функций нейротоксина, выбранных из способности связываться с низкоаффинным или высокоаффинным рецептором нейротоксина на клетке-мишени, транслоцировать эндопептидазную часть нейротоксина (легкую цепь) в цитоплазму клетки и расщеплять белок SNARE. Предпочтительно модифицированный нейротоксин сохраняет по меньшей мере две из этих функций. Более предпочтительно модифицированный нейротоксин сохраняет три эти функции.

Модифицированный нейротоксин может иметь одну или несколько модификаций в аминокислотной последовательности тяжелой цепи (такой как модифицированный домен H_C), где указанная модифицированная тяжелая цепь связывается с клетками нервов-мишеней с более высокой или более низкой аффинностью, чем нативный (немодифицированный) нейротоксин. Такие модификации в домене H_C могут включать модификацию остатков в участке связывания ганглиозида домена H_C или в участке связывания белка (SV2 или синаптогамина), которые изменяют связывание с рецептором ганглиозида и/или рецептором белка в клетке нерва-мишени. Примеры таких модифицированных нейротоксинов описаны в WO 2006/027207 и WO 2006/114308, полное содержание обоих из которых, таким образом, приведено в

качестве ссылки.

Модифицированный нейротоксин может иметь одну или несколько модификаций в аминокислотной последовательности легкой цепи, например, модификации в связывающем субстрат или каталитическом домене, которые могут изменять или модифицировать специфичность для белка SNARE модифицированной LC. Примеры таких модифицированных нейротоксинов описаны в WO 2010/120766 и US 2011/0318385, полное содержание обоих из которых таким образом приведено в качестве ссылки.

Модифицированный нейротоксин может содержать одну или несколько модификаций, которые увеличивают или уменьшают биологическую активность и/или биологическую персистенцию модифицированного нейротоксина. Например, модифицированный нейротоксин может содержать мотив на основе лейцина или тирозина, где указанный мотив увеличивает или уменьшает биологическую активность и/или биологическую персистенцию модифицированного нейротоксина. Пригодные мотивы на основе лейцина включают xDxxxLL, xExxxLL, xExxxIL и xExxxLM (где x представляет собой любую аминокислоту). Пригодные мотивы на основе тирозина включают Y-x-x-Hy (где Hy представляет собой гидрофобную аминокислоту). Примеры модифицированных нейротоксинов, включающих мотивы на основе лейцина и тирозина, описаны в WO 2002/08268, полное содержание которого таким образом приведено в качестве ссылки.

В одном варианте осуществления, первый или второй нейротоксин представляет собой модифицированный BoNT/A, который имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95 или 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 1.

В одном варианте осуществления, первый или второй нейротоксин представляет собой модифицированный BoNT/B, который имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95 или 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 2.

В одном варианте осуществления, первый или второй нейротоксин представляет собой модифицированный BoNT/C, который имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95 или 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 3.

В одном варианте осуществления, первый или второй нейротоксин представляет собой модифицированный BoNT/D, который имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95 или 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 4.

В одном варианте осуществления, первый или второй нейротоксин представляет собой модифицированный BoNT/E, который имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95 или 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 5.

В одном варианте осуществления, первый или второй нейротоксин представляет собой модифицированный BoNT/F, который имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95 или 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 6.

В одном варианте осуществления, первый или второй нейротоксин представляет собой модифицированный BoNT/G, который имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95 или 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 7.

В одном варианте осуществления первый или второй нейротоксин представляет собой модифицированный TeNT, который имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75, 80, 85, 90, 95 или 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 8.

В одном варианте осуществления, второй нейротоксин представляет собой BoNT/B. Такой химерный нейротоксин обозначен в настоящем описании как "нейротоксин BoNT/XB".

В предпочтительном варианте осуществления первый нейротоксин представляет собой BoNT/A и второй нейротоксин представляет собой BoNT/B. Такой химерный нейротоксин обозначен в настоящем описании как "нейротоксин BoNT/AB". Более предпочтительно первый нейротоксин представляет собой BoNT/A1, и второй нейротоксин представляет собой BoNT/B1. Еще более предпочтительно домен LH_N из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-872 из BoNT/A1 и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 860-1291 из BoNT/B1. В одном предпочтительном варианте осуществления домен LH_N из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-872 из SEQ ID NO: 1 и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 860-1291 из SEQ ID NO: 2. Иными словами, предпочтительный химерный нейротоксин по изобретению содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или состоит из нее.

По сравнению с серотипом BoNT/A, природный BoNT/B является намного менее активным, несмотря на сравнительно большую распространенность его рецептора на синаптических везикулах. Это обуслов-

лено уникальной аминокислотной заменой внутри участка связывания токсина в синаптотаксине II человека (Syt II) по сравнению с Syt II грызунов (крысы/мыши) (Peng, L. et al., J. Cell. Sci., 125 (pt. 13): 3233-42 (2012); Rummel, A. et al., FEBS J., 278: 4506-4515 (2011). 13,22. В результате замены этого остатка Syt II человека имеет сильно уменьшенное связывание с природным BoNT/B, также как с природным BoNT/D-C и /G. Эти обнаружения обеспечивают объяснение для клинических наблюдений, что намного более высокая доза BoNT/B, чем BoNT/A (который связывает другой рецептор) необходима для достижения таких же уровней терапевтических эффектов у пациентов. В предпочтительном варианте осуществления нейротоксина BoNT/XB или BoNT/AB по изобретению домен H_C из нейротоксина BoNT/B содержит замену, добавление или делецию по меньшей мере одного аминокислотного остатка в субдомene H_{CC}, которые оказывают эффект увеличения аффинности связывания нейротоксина BoNT/B для Syt II человека по сравнению с последовательностью природного BoNT/B.

Пригодные замена, добавление или делеция аминокислотного остатка в субдомene H_{CC} BoNT/B описаны в WO 2013/180799 и в PCT/US2016/024211, которая еще не опубликована (содержание обоих приведено в настоящем описании в качестве ссылки).

Пригодные замена, добавление или делеция аминокислотного остатка в субдомene H_{CC} BoNT/B включают мутации замены, выбранные из группы, состоящей из

V1118M; Y1183M; E1191M; E1191I; E1191Q;
E1191T; S1199Y; S1199F; S1199L; S1201V; E1191C, E1191V, E1191L,
E1191Y, S1199W, S1199E, S1199H, W1178Y, W1178Q, W1178A, W1178S,
Y1183C, Y1183P

и их комбинаций.

Пригодные замена, добавление или делеция аминокислотного остатка в субдомene H_{CC} BoNT/B дополнительно включают комбинации из двух мутаций замены, выбранные из группы, состоящей из

E1191M и S1199L, E1191M и S1199Y, E1191M и S1199F, E1191Q и
S1199L, E1191Q и S1199Y, E1191Q и S1199F, E1191M и S1199W,
E1191M и W1178Q, E1191C и S1199W, E1191C и S1199Y, E1191C и
W1178Q, E1191Q и S1199W, E1191V и S1199W, E1191V и S1199Y, или
E1191V и W1178Q.

Пригодные замена, добавление или делеция аминокислотного остатка в субдомene H_{CC} BoNT/B также включают комбинацию из трех мутаций, представляющих собой E1191M, S1199W и W1178Q.

В предпочтительном варианте осуществления пригодные замена, добавление или делеция аминокислотного остатка в субдомene H_{CC} BoNT/B включают комбинацию из двух мутаций, представляющих собой E1191M и S1199Y. Иными словами, предпочтительный химерный нейротоксин по изобретению содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO: 12 или состоит из нее.

В другом предпочтительном варианте осуществления первый нейротоксин представляет собой BoNT/C и второй нейротоксин представляет собой BoNT/B. Такой химерный нейротоксин обозначен в настоящем описании как "нейротоксин BoNT/CB". Более предпочтительно первый нейротоксин представляет собой BoNT/C1 и второй нейротоксин представляет собой BoNT/B1. Еще более предпочтительно домен L_{H_N} из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-867 из BoNT/C1 и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 860-1291 из BoNT/B1. В одном предпочтительном варианте осуществления домен L_{H_N} из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-867 из SEQ ID NO: 3 и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 860-1291 из SEQ ID NO: 2. В предпочтительном варианте осуществления домен H_C из нейротоксина BoNT/B содержит замену, добавление или делецию по меньшей мере одного аминокислотного остатка в субдомene H_{CC}, которые оказывают эффект увеличения аффинности связывания нейротоксина BoNT/B для Syt II человека по сравнению с последовательностью природного BoNT/B. Пригодные замена, добавление или делеция аминокислотного остатка в субдомene H_{CC} BoNT/B являются такими, как описано выше.

В предпочтительном варианте осуществления нейротоксина BoNT/XDC (химерного нейротоксина, в котором второй нейротоксин представляет собой мозаичный BoNT/DC) по изобретению домен H_C из мозаичного нейротоксина BoNT/DC содержит замену, добавление или делецию по меньшей мере одного аминокислотного остатка в субдомene H_{CC}, которые оказывают эффект увеличения аффинности связывания мозаичного нейротоксина BoNT/DC для Syt II человека по сравнению с последовательностью природного мозаичного BoNT/DC.

В предпочтительном варианте осуществления нейротоксина BoNT/XG по изобретению домен H_C из нейротоксина BoNT/G содержит замену, добавление или делецию по меньшей мере одного аминокислотного остатка в субдомene H_{CC}, которые оказывают эффект увеличения аффинности связывания нейротоксина BoNT/G для Syt II человека по сравнению с последовательностью природного BoNT/G.

Другие предпочтительные нейротоксины по изобретению являются следующими.

В предпочтительном варианте осуществления первый нейротоксин представляет собой BoNT/A и

второй нейротоксин представляет собой BoNT/C. Такой химерный нейротоксин обозначен в настоящем описании как "нейротоксин BoNT/AC". Более предпочтительно первый нейротоксин представляет собой BoNT/A1 и второй нейротоксин представляет собой BoNT/C1. Еще более предпочтительно домен L_{H_N} из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-872 из BoNT/A1 и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 868-1291 из BoNT/C1. В одном предпочтительном варианте осуществления домен L_{H_N} из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-872 из SEQ ID NO: 1 и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 868-1291 из SEQ ID NO: 3.

В другом предпочтительном варианте осуществления первый нейротоксин представляет собой BoNT/B, и второй нейротоксин представляет собой BoNT/A. Такой химерный нейротоксин обозначен в настоящем описании как "нейротоксин BoNT/BA". Более предпочтительно первый нейротоксин представляет собой BoNT/B1, и второй нейротоксин представляет собой BoNT/A1. Еще более предпочтительно домен L_{H_N} из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-859 из BoNT/B1 и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 873-1296 из BoNT/A1. В одном предпочтительном варианте осуществления домен L_{H_N} из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-859 из SEQ ID NO: 2 и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 873-1293 из SEQ ID NO: 1.

В другом предпочтительном варианте осуществления первый нейротоксин представляет собой BoNT/B, и второй нейротоксин представляет собой BoNT/C. Такой химерный нейротоксин обозначен в настоящем описании как "нейротоксин BoNT/BC". Более предпочтительно первый нейротоксин представляет собой BoNT/B1, и второй нейротоксин представляет собой BoNT/C1. Еще более предпочтительно домен L_{H_N} из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-859 из BoNT/B1, и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 868-1291 из BoNT/C1. В одном предпочтительном варианте осуществления домен L_{H_N} из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-859 из SEQ ID NO: 2 и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 868-1291 из SEQ ID NO: 3. Иными словами, предпочтительный химерный нейротоксин по изобретению содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56 или состоит из нее.

В другом предпочтительном варианте осуществления первый нейротоксин представляет собой BoNT/C, и второй нейротоксин представляет собой BoNT/A. Такой химерный нейротоксин обозначен в настоящем описании как "нейротоксин BoNT/CA". Более предпочтительно первый нейротоксин представляет собой BoNT/C1, и второй нейротоксин представляет собой BoNT/A1. Еще более предпочтительно домен L_{H_N} из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-867 из BoNT/C1, и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 873-1296 из BoNT/A1. В одном предпочтительном варианте осуществления домен L_{H_N} из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-867 из SEQ ID NO: 3 и домен H_C из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 873-1296 из SEQ ID NO: 1.

Химерные нейротоксины по настоящему изобретению можно получать с использованием рекомбинантных способов. Таким образом, в одном варианте осуществления, химерный нейротоксин по изобретению представляет собой рекомбинантный химерный нейротоксин. Хорошо понятно, что в соответствии с этим предпочтительным вариантом осуществления нуклеотидную последовательность, кодирующую рекомбинантный химерный нейротоксин по изобретению, вектор, содержащий указанную нуклеотидную последовательность, и клетку, содержащую указанный вектор, как дополнительно описано ниже, можно с учетом соответствующих изменений обозначать как рекомбинантные.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеотидной последовательности, кодирующей химерный нейротоксин по изобретению, например, последовательности ДНК или РНК. В предпочтительном варианте осуществления нуклеотидная последовательность представляет собой последовательность ДНК.

Молекулы нуклеиновой кислоты по изобретению можно получать с использованием любого пригодного способа, известного в данной области. Таким образом, молекулы нуклеиновой кислоты можно получать с использованием способов химического синтеза. Альтернативно молекулы нуклеиновой кислоты по изобретению можно получать с использованием способов молекулярной биологии.

Последовательность ДНК по настоящему изобретению предпочтительно разрабатывают *in silico*, и затем синтезируют посредством общепринятых способов синтеза ДНК.

Вышеупомянутую информацию о последовательности нуклеиновой кислоты, необязательно, модифицируют для сдвига кодонного состава в соответствии с конечной системой экспрессии в клетке-хозяине (например, *E.coli*), подлежащей использованию.

В другом аспекте изобретение относится к вектору, содержащему нуклеотидную последовательность по изобретению. В одном варианте осуществления, последовательность нуклеиновой кислоты получают в качестве части ДНК-вектора, содержащего промотор и терминатор. В предпочтительном варианте осуществления вектор имеет промотор, выбранный из Tac, AraBAD, T7-Lac или T5-Lac.

Вектор может являться пригодным для экспрессии *in vitro* и/или *in vivo* вышеупомянутой последо-

вательности нуклеиновой кислоты. Вектор может представлять собой вектор для временной и/или стабильной экспрессии гена. Вектор может, кроме того, содержать регуляторные элементы и/или селективные маркеры. Указанный вектор может иметь вирусное происхождение, фаговое происхождение или бактериальное происхождение. Например, указанный экспрессирующий вектор может представлять собой вектор pET, pJ401, pGEX или его производное.

В другом аспекте изобретение относится к клетке, содержащей нуклеотидную последовательность или вектор по изобретению. Термин "клетка" в настоящем описании можно использовать взаимозаменяемо с термином "клетка-хозяин" или "линия клеток". Пригодный тип клеток включает прокариотические клетки, например *E.coli*, и эукариотические клетки, такие как клетки дрожжи, клетки млекопитающих, клетки насекомых и т.д. Предпочтительно клетка представляет собой *E.coli*.

В другом аспекте изобретение относится к способу получения химерного нейротоксина по изобретению, включающему стадию культивирования клетки, как описано выше, в условиях, в которых продуцируется химерный нейротоксин. Указанные условия хорошо известны специалисту-практику в данной области, и таким образом, нет необходимости дополнительно подробно объяснять их в настоящем описании. Предпочтительно указанный способ дополнительно включает стадию выделения химерного нейротоксина из культуры.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей химерный нейротоксин по изобретению. Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит химерный нейротоксин вместе по меньшей мере с одним компонентом, выбранным из фармацевтически приемлемых носителя, наполнителя, адъюванта, пропеллента и/или соли.

В другом аспекте изобретение относится к химерному нейротоксину или фармацевтической композиции по изобретению для использования в терапии. Более точно изобретение относится к использованию химерного нейротоксина или фармацевтической композиции, как описано в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства. Иными словами, изобретение относится к способу для лечения нуждающегося в этом субъекта, включающему стадию введения эффективного количества химерного нейротоксина или фармацевтической композиции, как описано в настоящем описании, указанному субъекту. Под "эффективным количеством" понимают, что химерный нейротоксин или фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для обеспечения эффекта, для которой она предназначена. Как применяют в настоящем описании, термин "субъект" предпочтительно относится к человеку или животному, более предпочтительно к человеку.

Химерный нейротоксин по изобретению предпочтительно является пригодным для использования в лечении состояния, ассоциированного с нежелательной нейрональной активностью, у нуждающегося в этом субъекта, например, состояния, выбранного из группы, состоящей из спастической дисфонии, спастической кривошеи, дистонии мышц гортани, оромандибулярной дисфонии, лингвальной дистонии, цервикальной дистонии, фокальной дистонии рук, блефароспазма, страбизма, гемифациального спазма, нарушения века, церебрального паралича, фокальной спастичности и других нарушений голоса, спастического колита, нейрогенного мочевого пузыря, анизмуса, спастичности конечностей, тиков, треморов, бруксизма, анальной трещины, ахалазии, дисфагии и других нарушений мышечного тонуса, и других нарушений, характеризующихся произвольными движениями групп мышц, слезотечения, гипергидроза, повышенного слюноотделения, избыточной секреции в желудочно-кишечном тракте, нарушений секреции, боли из-за мышечных спазмов, головной боли, мигрени и дерматологических состояний. Более точно, изобретение относится к использованию химерного нейротоксина или фармацевтической композиции, как описано в настоящем описании, для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения состояния, ассоциированного с нежелательной нейрональной активностью, как описано выше. Иными словами, изобретение относится к способу лечения состояния, ассоциированного с нежелательной нейрональной активностью, как описано выше, у нуждающегося в этом субъекта, где указанный способ содержит стадию введения эффективного количества химерного нейротоксина или фармацевтической композиции, как описано в настоящем описании, указанному субъекту.

В другом аспекте изобретение относится к нетерапевтическому использованию химерного нейротоксина по изобретению для лечения эстетического или косметического состояния, у нуждающегося в этом субъекта. Иными словами, изобретение относится к способу лечения эстетического или косметического состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающему стадию введения эффективного количества химерного нейротоксина или фармацевтической композиции, как описано в настоящем описании, указанному субъекту. В соответствии с этим аспектом изобретения субъект, подлежащий лечению, предпочтительно не страдает от состояния, ассоциированного с нежелательной нейрональной активностью, как описано выше. Более предпочтительно указанный субъект представляет собой здорового субъекта, т.е. субъекта, не страдающего никаким заболеванием.

В другом аспекте изобретение относится к набору для использования в терапевтическом или нетерапевтическом (косметическом или эстетическом) способе или для терапевтического или нетерапевтического (косметического или эстетического) применения, как описано выше, где указанный набор содержит фармацевтическую композицию по изобретению и инструкции для осуществления указанного способа или применения. Более точно, изобретение относится к набору, содержащему фармацевтическую

композицию по изобретению и инструкции для терапевтического или косметического введения указанной композиции нуждающемуся в этом субъекту. Как применяют в настоящем описании, термин "инструкции" относится к публикации, записи, диаграмме, или любой другой среде выражения, которую можно использовать для разъяснения того, как осуществлять способ или применение по изобретению, такие как терапевтическое или косметическое введение указанной композиции нуждающемуся в этом субъекту. Указанные инструкции могут, например, быть прикреплены к контейнеру, содержащему указанную композицию или указанный набор.

Сконструированные химерные нейротоксины по настоящему изобретению можно составлять для перорального, парентерального введения, непрерывной инфузии, ингаляции или местного введения. Композиции, пригодные для инъекции, могут находиться в форме растворов, суспензий или эмульсий, или сухих порошков, которые растворяют или суспендируют в пригодном носителе перед использованием.

В случае химерного нейротоксина, подлежащего местной доставке, химерный нейротоксин можно составлять в форме крема (например, для местного введения), или для подкожной инъекции.

Средства для местной доставки могут включать аэрозоль или другой спрей (например, распылитель). В этом отношении аэрозольный состав химерного нейротоксина позволяет доставку в легкие и/или другие носовые, и/или бронхиальные, или воздушные пути.

Химерные нейротоксины по изобретению можно вводить пациенту посредством интратекальной или эпидуральной инъекции в позвоночный столб на уровне участка спинного мозга, вовлеченного в иннервацию пораженного органа.

Предпочтительным способом введения является введение посредством лапароскопической и/или локализованной, в частности внутримышечной, инъекции.

Диапазоны доз для введения химерных нейротоксинов по настоящему изобретению являются такими, чтобы оказывать желательный терапевтический эффект. Следует понимать, что этот необходимый диапазон доз зависит от конкретного типа химерного нейротоксина или композиции, способа введения, типа состава, возраста пациента, характера, степени или тяжести состояния пациента, противопоказаний, если они существуют, и суждения лечащего врача. Изменения этих уровней дозирования можно уточнять с использованием стандартных эмпирических способов оптимизации.

Жидкие лекарственные формы, как правило, получают с использованием химерного нейротоксина и апирогенного стерильного носителя. Сконструированный токсин клостридий в зависимости от используемого носителя и концентрации можно либо растворять, либо суспендировать в носителе. При получении растворов химерный нейротоксин можно растворять в носителе, где раствор делают изотоническим, при необходимости, посредством добавления хлорида натрия и стерилизуют посредством фильтрации через стерильный фильтр с использованием асептических способов перед заполнением и герметичным закрытием подходящих стерильных флаконов или ампул. Альтернативно, если стабильность раствора является соответствующей, раствор в герметично закрытых контейнерах можно стерилизовать посредством автоклавирования. Обеспечивающие преимущество добавки, такие как забуферивающие, солибилизирующие, стабилизирующие средства, консерванты или бактерицидные, суспендирующие или эмульгирующие средства, и/или местные анестетики, можно растворять в носителе.

Сухие порошки, которые растворяют или суспендируют в подходящем носителе перед использованием, можно получать посредством заполнения предварительно простерилизованными ингредиентами стерильного контейнера с использованием асептического способа в стерильном пространстве. Альтернативно ингредиенты можно растворять в подходящих контейнерах с использованием асептического способа в стерильном пространстве. Затем продукт лиофилизируют и контейнеры асептически герметизируют.

Парентеральные суспензии, подходящие для внутримышечной, подкожной или внутрикожной инъекции, получают по существу таким же способом, за исключением того, что стерильные компоненты суспендируют в стерильном носителе вместо растворения и стерилизацию невозможно осуществлять посредством фильтрации. Компоненты можно изолировать в стерильном состоянии или альтернативно их можно стерилизовать после изоляции, например, посредством гамма-излучения.

При введении в соответствии с настоящим изобретением можно получать преимущество множества способов доставки, включая инкапсуляцию в микрочастицы, вирусные системы доставки или воздействие аэрозоля под высоким давлением.

Это описание не является ограниченным иллюстративными способами и материалами, описанными в настоящем описании, и любые способы и материалы, сходные или эквивалентные описанным в настоящем описании, можно использовать для практического осуществления или тестирования вариантов осуществления этого описания. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Если не указано иначе, любые последовательности нуклеиновой кислоты записаны слева направо в ориентации от 5' до 3'; аминокислотные последовательности кислоты записаны слева направо в ориентации от амино-конца до карбокси-конца соответственно.

Когда представлен диапазон значений, понятно, что каждое промежуточное значение, до десятых единицы нижнего предела, если контекст явно не требует иного, между верхним и нижним пределами этого диапазона, также конкретно описано. Каждый меньший диапазон между любым указанным значе-

нием или промежуточным значением в указанном диапазоне и любое другое указанное или промежуточное значение в этом указанном диапазоне включены в это описание. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов можно независимо включать или исключать из диапазона, и каждый диапазон, в котором любой, никакой или оба предела включены в меньшие диапазоны, также включены в это описание, с учетом любого конкретно исключенного предела в указанном диапазоне. Когда указанный диапазон включает один или оба из пределов, диапазоны, исключающие любой один или оба из этих включенных пределов, также включены в это описание.

Следует отметить что, как применяют в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения, неконкретизированные и конкретизированные формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не требует иного. Таким образом, например, ссылка на "нейротоксин клостридий" включает множество таких средств-кандидатов, и ссылка на "нейротоксин клостридий" включает ссылку на один или несколько нейротоксинов клостридий и их эквивалентов, известных специалистам в данной области и т.д.

Изобретение в настоящее время описано только в качестве примера применительно к следующим фигурам и примерам.

Описание чертежей

На фиг. 1 показано выравнивание последовательностей BoNT/A1-8, /B1-8, /C, /D, /E1-12, /F1-7, /G, /"H" и TeNT с использованием инструмента для выравнивания множества последовательностей CLUSTAL Omega (1.2.1). Локализация предположительной спирали 3₁₀, разделяющей домены L_HN и H_C, показана жирным и подчеркнутым шрифтом.

На фиг. 2 - SDS PAGE очищенных рекомбинантных химер 1, 2 и 3A BoNT/AB (SEQ ID NO: 9, 10 и 11 соответственно). Дорожки помечены "Маркер" (маркер молекулярной массы), "-DTT" (окисленный образец химеры BoNT/AB) и "+DTT" (восстановленный образец химеры BoNT/AB).

На фиг. 3 - расщепление SNAP-25 в нейронах спинного мозга крысы посредством рекомбинантных химер 1, 2 и 3A BoNT/AB (SEQ ID NO: 9, 10 и 11 соответственно). Культивированные первичные нейроны спинного мозга крысы (SCN) подвергали воздействию различных концентраций рекомбинантных химер 1, 2 или 3A BoNT/AB в течение 24 ч при 37°C в увлажненной атмосфере с 10% CO₂. Затем клетки лизировали с использованием буфера 1× NuPAGE, дополненного DTT и бензоназой. Образцы переносили в пробирки для микроцентрифугирования, нагревали в течение 5 мин при 90°C в термоблоке и хранили при -20°C до анализа расщепления SNAP-25 посредством вестерн-блоттинга. SNAP-25 детектировали с использованием поликлональных антител, которые детектируют как полноразмерную, так и расщепленные формы SNAP-25 (Sigma #S9684). Антитело против антител кролика с HRP (Sigma #A6154) использовали в качестве вторичного антитела.

На фиг. 4 показан анализ индекса степени отведения пальца у мышей. Мышам вводили инъекцию, в комплекс икроножной-камбаловидной мышц одной задней конечности, под кратковременной общей анестезией; ослабление мышц измеряли по шкале 0-4 с использованием индекса степени отведения пальца (DAS). Максимальные значения DAS определяли для каждой дозы и наносили на график в зависимости от дозы, и данные приводили в соответствие с 4-параметрическим логистическим уравнением, определяли значения ED₅₀ и дозы, приводящие к DAS 4 (доза для DAS 4).

На фиг. 5 - SDS PAGE очищенных рекомбинантных химер 3B и 3C BoNT/AB (SEQ ID NO: 12 и 13 соответственно). Дорожки помечены "Маркер" (маркер молекулярной массы), "-DTT" (окисленный образец химеры BoNT/AB) и "+DTT" (восстановленный образец химеры BoNT/AB).

На фиг. 6 показано расщепление SNAP-25 посредством рекомбинантных химер 3B и 3C BoNT/A и BoNT/AB (SEQ ID NO: 1, 12 и 13 соответственно) в периферических нейронах, происходящих из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (PERI.4U - Axiogenesis, Germany). Клетки PERI.4U подвергали воздействию различных концентраций рекомбинантного BoNT/A, или химер 3B или 3C BoNT/AB в течение 24 ч, при 37°C в атмосфере увлажненного CO₂, содержащей 5% CO₂. Затем клетки лизировали с использованием буфера 1× NuPAGE, дополненного DTT и бензоназой. Образцы переносили в пробирки для микроцентрифугирования, нагревали в течение 5 мин при 90°C в термоблоке и хранили при -20°C до анализа расщепления SNAP-25 посредством вестерн-блоттинга. SNAP-25 детектировали с использованием поликлональных антител, которые детектируют как полноразмерную, так и расщепленные формы SNAP-25 (Sigma #S9684). Антитело против антител кролика с HRP (Sigma #A6154) использовали в качестве вторичного антитела.

На фиг. 7 показана длительность ослабления мышц с течением времени в анализе индекса степени отведения пальца у мышей. Мышам вводили инъекцию, в комплекс икроножной-камбаловидной мышц одной задней конечности, под кратковременной общей анестезией; ослабление мышц измеряли по шкале 0-4 с использованием индекса степени отведения пальца (DAS). Животных из группы, подвергнутой инъекции самой низкой дозы, которая индуцировала в течение первых четырех суток после инъекции DAS 4, мониторируют до полного восстановления ослабления мышц до DAS 0 (отсутствие наблюдаемого ослабления мышц).

На фиг. 8 - SDS PAGE очищенного рекомбинантного BoNT/BC (SEQ ID NO: 56). Дорожки помечены

ны "Маркер" (маркер молекулярной массы), "-DTT" (окисленный образец химеры BoNT/BC) и "+DTT" (восстановленный образец химеры BoNT/BC).

На фиг. 9 показано расщепление VAMP-2 посредством нативных химер BoNT/B, BoNT/BC и неактивного рекомбинантного BoNT/B (SEQ ID NO: 2, 56 и 57 соответственно) в кортикальных нейронах крысы. Клетки подвергали воздействию различных концентраций BoNT в течение 24 ч при 37°C в атмосфере увлажненного CO₂, содержащей 5% CO₂. Клетки лизировали с использованием буфера 1× NuPAGE, дополненного DTT и бензоназой, и нагревали в течение 5 мин при 90°C перед хранением при -20°C. Образцы анализировали по расщеплению VAMP-2 посредством вестерн-блоттинга с использованием первичного антитела - поликлональных антител кролика против VAMP-2 (Abcam ab3347, 1:1000), и конъюгированного с HRP вторичного антитела против антител кролика (Sigma #A6154).

На фиг. 10 - расщепление пептидного репортера VAMP-2 посредством нативных химер BoNT/B и BoNT/BC (SEQ ID NO: 2 и 56 соответственно) с использованием набора BoTest® (BioSentinel). Различные концентрации BoNT инкубировали при 30°C в течение 18 ч с пептидом VAMP-2 с парой CFP-YFP для FRET в качестве репортера, и соотношение нерасщепленного:расщепленного репортерного субстрата измеряли как потерю интенсивности флуоресценции YFP при 528 нм и прибавление флуоресценции CFP при 485 нм после возбуждения при 440 нм.

Примеры

Следующие примеры служат для иллюстрации конкретных вариантов осуществления изобретения и не ограничивают объем изобретения, определенный в формуле изобретения, никаким образом.

Пример 1. Картирование спирали 3₁₀ в нейротоксинах клостридий.

Аминокислотные последовательности всех серотипов BoNT и TeNT получали из публичной базы данных (например, www.uniprot.org или <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) и затем строили модели в известной кристаллической структуре BoNT/A1 (3BTA.pdb) с использованием www.loopp.org.

Это привело к получению прогнозируемой белковой структуры, которую редактировали для сохранения только N-концевой части домена H_{CN} и ~80 остатков перед ней (C-концевой части домена H_N) - этот домен ("H_N/H_{CN}") является структурно высоко консервативным, что, таким образом, делает его наилучшей областью для наложения различных серотипов. Каждую отредактированную структуру затем накладывали на 3BTA.pdb с использованием <http://wishart.biology.ualberta.ca/superpose/> и затем идентифицировали остатки, соответствующие явной спирали 3₁₀ в начале H_C из BoNT/A1 (⁸⁷²NIINTS⁸⁷⁶) и соответствующие остатки в другом серотипе. Это подвергали перекрестной проверке с использованием выравнивания последовательностей всех серотипов BoNT с использованием Clustal Omega (www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/) (фиг. 1).

Посредством идентификации этой области эквивалентности структуры между различными нейротоксинами, стало возможным идентифицировать специфическую точку, в которой C-концевая половина одного нейротоксина может переходить в N-концевую половину другого нейротоксина без прерывания вторичной структуры общей молекулы. Эту точку выбрали в качестве старта спирали 3₁₀.

Результаты представлены в табл. 2 выше.

Пример 2. Клонирование, экспрессия и очистка химер BoNT/AB.

Химерные конструкции BoNT/AB 1, 2, 3A, 3B и 3C (SEQ ID NO: 9-13) конструировали из ДНК, кодирующей молекулу исходного серотипа, и соответствующих олигонуклеотидов с использованием стандартных способов молекулярной биологии. Затем их клонировали в экспрессирующий вектор pJ401 в присутствии или в отсутствие C-концевой His₁₀-метки и трансформировали в клетки E.coli BLR (DE3) для сверхэкспрессии. Эти клетки выращивали при 37°C и встряхивании при 225 об/мин в 2 л конических колбах с отражателями, содержащих 1 л модифицированной среды Terrific Broth (mTB), дополненной соответствующим антибиотиком. Когда A₆₀₀ достигала >0,5, температуру в инкубаторе уменьшали до 16°C и затем проводили индукцию с использованием 1 mM IPTG через один час в течение 20 ч при встряхивании при 225 об/мин, для экспрессии рекомбинантной конструкции BoNT/AB.

Собранные клетки лизировали посредством обработки ультразвуком и осветляли посредством центрифугирования при 4500 об/мин в течение 1 ч при 4°C. Затем рекомбинантные химерные молекулы BoNT/AB выделяли в сульфате аммония и очищали стандартными способами быстрой жидкостной хроматографии белка (FPLC). Они включали использование смолы для гидрофобного взаимодействия для связывания и анионообменной смолы для стадии промежуточной очистки. Затем частично очищенные молекулы протеолитически расщепляли эндопротеазой Lys-C для получения активной двухцепочечной формы. Ее дополнительно очищали с использованием второй смолы для гидрофобного взаимодействия для получения конечной химеры BoNT/AB.

Для химерных молекул BoNT/AB с декагистидиновой меткой (H₁₀) (химеры 1, 2, 3A) стадия связывания включала использование смолы с иммобилизованным никелем вместо смолы для гидрофобного взаимодействия.

Последовательность каждой химеры представлена в табл. 3.

Таблица 3

Химерные конструкции BoNT/AB		
Молекула	SEQ ID NO	Последовательность
Химера 1	9	A1:1-871+B1:858-1291 (E1191M/S1199Y)+His ₁₀ -метка
Химера 2	10	A1:1-874+ELGGGGSEL+B1:858-1291 (E1191M/S1199Y)+His ₁₀ -метка
Химера 3А	11	A1:1-872+B1: 860-1291 (E1191M/S1199Y)+His ₁₀ -метка
Химера 3В	12	A1:1-872+B1: 860-1291 (E1191M/S1199Y)
Химера 3С	13	A1:1-872+B1: 860-1291

Пример 3. Сравнение химер BoNT/AB 1, 2 и 3А.

Химеры BoNT/AB 1, 2 и 3А, имеющие С-концевую His₁₀-метку и двойную мутацию E1191M/S1199Y, очищали, как описано в примере 1 (фиг. 2), и тестировали по функциональной активности.

Анализ расщепления SNAP-25 в нейронах спинного мозга крысы.

Первичные культуры нейронов спинного мозга крысы (SCN) получали и выращивали в течение 3 недель, в 96-луночных культуральных планшетах (как описано в Masuyer et al., 2011, J. Struct. Biol., Structure and activity of a functional derivative of Clostridium botulinum neurotoxin B; и в Chaddock et al., 2002, Protein Expr. Purif. Expression and purification of catalytically active, non-toxic endopeptidase derivatives of Clostridium botulinum toxin type A). Серийные разведения BoNT/AB получали в питательной среде SCN. Среду для выращивания из лунок, подлежащих обработке, собирали и фильтровали (фильтр 0,2 мкм). 125 мкл фильтрованной среды добавляли обратно в каждую тестируемую лунку. Затем 125 мкл разведенного токсина добавляли в планшет (в трех повторах лунок). Обработанные клетки инкубировали при 37°C, 10% CO₂ в течение 24±1 ч).

Анализ активности BoNT с использованием анализа расщепления SNAP-25.

После обработки BoNT удаляли, и клетки промывали один раз PBS (Gibco, UK). Клетки лизировали в 1× буфере NuPAGE для лизиса (Life Technologies), дополненном 0,1 М дитиотреитола (DTT) и 250 единиц/мл бензоназы (Sigma). Лизат белков разделяли посредством SDS-PAGE и переносили на нитроцеллюлозные мембраны. Мембраны анализировали с использованием в качестве зонда первичного антитела, специфического для SNAP-25 (Sigma #S9684), которое узнает нерасщепленный SNAP-25, также как SNAP-25, расщепленный эндопептидазой BoNT/A. Использованное вторичное антитело представляло собой конъюгированное с HRP антитело против IgG кролика (Sigma #A6154). Полосы детектировали с использованием усиленной хемилюминесценции и визуализировали с использованием рXi6 Access (Synoptics, UK). Интенсивность полос определяли с использованием программного обеспечения GeneTools (Syngene, Cambridge, UK), и рассчитывали процент SNAP-25, расщепленного при каждой концентрации BoNT. Данные приводили в соответствие с 4-параметрическим логистическим уравнением, и pEC₅₀ рассчитывали с использованием GraphPad Prism версии 6 (GraphPad).

В табл. 4 ниже представлены значения pEC₅₀, определенные для химер 1, 2 и 3А в анализе расщепления SNAP-25 в SCN крысы. Эти результаты показывают, что эти три химеры BoNT/AB сохраняли способность проникать в нейроны спинного мозга крысы и расщеплять свой субстрат-мишень. Однако химера 3А являлась более активной, чем химеры 1 и 2, в этом анализе (см. также фиг. 3).

Таблица 4

	pEC ₅₀ ±SEM
Химера 1	12,42±0,04
Химера 2	12,57±0,01
Химера 3А	12,89±0,04

Анализ индекса степени отведения пальца (DAS).

Способ измерения активности химер 1, 2 и 3А BoNT/AB в анализе DAS основан на распространяющемся на пальцы задней конечности рефлексивном ответе на испуг мышцей, при кратковременном подвешивании за хвост. Этот рефлекс оценивают в баллах как индекс степени отведения пальца (DAS) и по-

давливают после введения BoNT в икроножную-камбаловидную мышцы задней лапы. Мышей кратковременно подвешивают за хвост для вызова характерного ответа испуга, при котором животное вытягивает свои задние конечности и отводит пальцы задней конечности (Aoki et al., 1999, Eur. J. Neurol., 6 (suppl. 4) S3-S10).

На сутки инъекции мышей подвергали анестезии в индукционной камере, в которую вводили 3% изофлуран в кислороде. Каждой мышце вводили внутримышечную инъекцию химеры BoNT/AB или носителя (фосфатного буфера, содержащего 0,2% желатин) в икроножную-камбаловидную мышцы правой задней лапы.

После инъекции нейротоксина, различные степени отведения пальца оценивали в баллах по шкале от нуля до четырех, где 0=норма и 4=максимальное уменьшение отведения пальца и вытягивания задней конечности. ED₅₀ определяли посредством нелинейного корректирующего анализа с использованием среднего для максимального эффекта при каждой дозе. Используемая математическая модель представляла собой 4-параметрическую логистическую модель.

DAS проводили каждые 2 ч в течение первых суток после дозирования; затем его проводили 3 раза в сутки в течение 4 суток.

На фиг. 4 показаны подобранные кривые для химер 1, 2 и 3A (SEQ ID NO: 9, 10 и 11 соответственно). Кривая для химеры 3A сдвинута влево, что означает, что при более низких дозах химеры 3A достигали сходного ответа DAS по сравнению с химерами 1 и 2, таким образом, показывая, что химера 3A является более активной, чем другие, в анализе DAS у мышей; см. также таблицу ниже (табл. 5), в которой представлены значения для рассчитанных ED₅₀ и дозы, приводящей к DAS 4 (наивысшему баллу), для каждой химеры.

В табл. 5 ниже представлены ED₅₀ и дозы для DAS 4, определенные для рекомбинантного BoNT/A1 (rBoNT/A1) и химер 1, 2 и 3A в анализе DAS у мышей. Эти результаты показывают, что из этих трех химер химера 3A имеет наивысшую активность *in vivo* в индукции мышечной слабости. Исследования, показанные на фиг. 4 и в табл. 5, проводили на мышцах, полученных из Charles River laboratories.

Таблица 5

	ED ₅₀ (пг/мышь)	Доза для DAS 4 (пг/мышь)
rBoNT/A1	1	5
Химера 1	23	200
Химера 2	89	>300
Химера 3A	18	133

Пример 4. Сравнение химер 3B, 3C BoNT/AB и BoNT/A1.

Не содержащие метки химеры 3B и 3C BoNT/AB, соответственно, в присутствии и в отсутствие двойной мутации E1191M/S1199Y (SEQ ID NO: 12 и 13) очищали, как описано в примере 1 (фиг. 5), и тестировали по функциональной активности с использованием рекомбинантного BoNT/A1 (SEQ ID NO: 1) в качестве эталона.

Анализ расщепления SNAP-25 в плюрипотентных стволовых клетках человека.

Криоконсервированные клетки PERI.4U закупали из Axiogenesis (Cologne, Germany). Размораживание и посев клеток проводили, как рекомендовано производителем. Кратко, криоампулы, содержащие клетки, размораживали в водяной бане при 37°C в течение 2 мин. После осторожного ресуспендирования клетки переносили в 50 мл пробирку. Криоампулы промывали с использованием 1 мл среды для размораживания Peri.4U®, поставляемой производителем, и среду переносили по каплям в суспензию клеток в 50 мл пробирку, перед добавлением дополнительных 2 мл среды для размораживания Peri.4U® по каплям в 50 мл пробирку. Затем клетки подсчитывали с использованием гемоцитометра. После этого, дополнительные 6 мл среды для размораживания Peri.4U® добавляли в суспензию клеток.

Осадок клеток получали посредством центрифугирования при 260×g (например, 1100 об/мин) в течение 6 мин при комнатной температуре. Затем клетки ресуспендировали в полной культуральной среде Peri.4U®, поставляемой производителем. Клетки рассевали с плотностью 50000-150000 клеток на см² в культуральные планшеты, покрытые поли-L-орнитином и ламинином. Клетки культивировали при 37°C в атмосфере увлажненного CO₂ и среду полностью меняли каждые 2-3 суток в ходе культивирования.

Для обработки токсином получали серийные разведения BoNTs в культуральной среде Peri.4U®. Среду из лунок, подлежащих обработке, собирали и фильтровали (0,2 мкм фильтр). 125 мкл фильтрованной среды добавляли обратно в каждую лунку. Затем в планшет добавляли 125 мкл разведенного токсина (в трех повторах лунок). Обработанные клетки инкубировали при 37°C, 10% CO₂ в течение 48±1 ч).

Анализ активности BoNT с использованием анализа расщепления SNAP-25.

После обработки BoNT удаляли и клетки промывали один раз PBS (Gibco, UK). Клетки лизировали

в 1× буфере NuPAGE для лизиса (Life Technologies), дополненном 0,1 М дитиотреитола (DTT) и 250 единиц/мл бензоназы (Sigma). Лизат белков разделяли посредством SDS-PAGE и переносили на нитроцеллюлозные мембраны. Мембраны анализировали с использованием в качестве зонда первичного антитела, специфического для SNAP-25 (Sigma #S9684), которое узнает нерасщепленный SNAP-25, также как SNAP-25, расщепленный эндопептидазой BoNT/A. Использованное вторичное антитело представляло собой конъюгированное с HRP антитело против IgG кролика (Sigma #A6154). Полосы детектировали с использованием усиленной хемилюминесценции и визуализировали с использованием рXi6 Access (Synoptics, UK). Интенсивность полос определяли с использованием программного обеспечения GeneTools (Syngene, Cambridge, UK) и рассчитывали процент SNAP-25, расщепленного при каждой концентрации BoNT. Данные приводили в соответствие с 4-параметрическим логистическим уравнением и pEC_{50} рассчитывали с использованием GraphPad Prism версии 6 (GraphPad).

На фиг. 6 показано, что химеры 3В и 3С имеют более высокую активность, чем гBoNT/A1, в расщеплении SNAP-25 в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках человека, однако, для первой из них это значимо больше. Это можно объяснить двойной мутацией, которая увеличивает аффинность химеры 3В для рецептора белка синаптоагмина II человека, присутствующего на этих клетках (фиг. 6, табл. 6).

Таблица 6	
	$pEC_{50} \pm SEM$
гBoNT/A1	10,21±0,05
Химера 3В	12,38±0,06
Химера 3С	10,72±0,08

Анализ индекса степени отведения пальца (DAS) - коэффициент безопасности.

Способ измерения активности BoNT в анализе DAS основан на распространяющемся на пальцы задней конечности рефлексе ответа на испуг мышей при кратковременном подвешивании за хвост. Этот рефлекс оценивают в баллах как индекс степени отведения пальца (DAS) и подавляют после введения BoNT в икроножную-камбаловидную мышцы задней лапы. Мышей кратковременно подвешивают за хвост для вызова характерного ответа испуга, при котором животное вытягивает свои задние конечности и отводит пальцы задней конечности (Aoki et al., 1999, Eur. J. Neurol., 6 (suppl. 4) S3-S10).

На сутки инъекции мышей подвергали анестезии в индукционной камере, в которую вводили 3% изофлуран в кислороде. Каждой мышке вводили внутримышечную инъекцию химеры BoNT или носителя (фосфатного буфера, содержащего 0,2% желатин) в икроножную-камбаловидную мышцы правой задней лапы.

После инъекции нейротоксина различные степени отведения пальца оценивали в баллах по шкале от нуля до четырех, где 0=норма и 4=максимальное уменьшение отведения пальца и вытягивания задней конечности. ED_{50} определяли посредством нелинейного корректирующего анализа с использованием среднего для максимального эффекта при каждой дозе. Используемая математическая модель представляла собой 4-параметрическую логистическую модель.

DAS проводили каждые 2 ч в течение первых суток после дозирования; затем его проводили 3 раза в сутки в течение 4 суток для всех доз. Животных из групп, подвергнутых инъекции носителя и самой низкой дозы, которая индуцировала в течение первых четырех суток после инъекции DAS 4, мониторировали затем до полного восстановления ослабления мышц до DAS 0 (отсутствие наблюдаемого ослабления мышц).

Для расчета коэффициента безопасности всех животных взвешивали за сутки до инъекции токсина (D0) и затем один раз в сутки на протяжении исследования. Среднюю массу тела, ее стандартное отклонение и стандартную ошибку среднего рассчитывали ежесуточно для каждой группы дозирования. Для получения коэффициента безопасности для BoNT ($-10\% \Delta BW / ED_{50}$), дозу, при которой в любое время на протяжении исследования средняя масса тела в группе дозирования была ниже на 10%, чем средняя масса тела на D0 для той же самой группы дозирования, делили на ED_{50} для исследованного BoNT. Летальную дозу определяли как дозу, при которой одно или несколько животных в этой группе дозирования умирали.

На фиг. 7 показана длительность ослабления мышц с течением времени в анализе индекса степени отведения пальца у мышей для гBoNT/A1, химеры 3В и химеры 3С (SEQ ID NO: 1, 12 и 13), показывающая, что химера имеет более продолжительную длительность действия.

В табл. 7 ниже представлены дозы ED_{50} и DAS 4, определенные для гBoNT/A1 и химер 3В и 3С в анализе DAS у мышей. В таблице представлена также общая длительность действия дозы DAS 4 до полного восстановления ослабления мышц до DAS 0 (отсутствие наблюдаемого ослабления мышц). Кроме того, в таблице показана летальная доза и коэффициент безопасности ($-10\% \Delta BW / ED_{50}$) для мышей, как определено в тексте выше. По сравнению с гBoNT/A1, химеры 3В и 3С имеют более продолжительную

длительность действия, лучший коэффициент безопасности и более высокую летальную дозу. Исследования, показанные на фиг. 7 и в табл. 7, проводили на мышах, полученных из Janvier laboratories.

Таблица 7

	Доза ED ₅₀ (DAS 2) (пг/мышь)	Доза DAS 4 (пг/мышь)	Общая длительность действия (сутки) для самой низкой дозы DAS 4	Летальная доза для мышей (пг)	Коэффициент безопасности (~10%ΔBW/ED ₅₀)
гBoNT/A1	0,9	2,3	29	18	4,5
Химера 3В	8,0	89	42	200	14,1
Химера 3С	5,0	26	42	8,9	7,4

Пример 5. Экспрессия и очистка химеры BoNT/BC и подтверждение функциональной активности.

Химеру 4 BoNT/BC (SEQ ID NO: 56) клонировали, экспрессировали и очищали, как описано в примере 2, за исключением использования другого штамма клеток (BL21) для экспрессии и протеолитического расщепления с использованием трипсина вместо эндопротеазы Lys-C (фиг. 8).

Таблица 8

Химерная конструкция BoNT/BC		
Молекула	SEQ ID NO	Последовательность
Химера 4	56	B1:1-859+C1:868-1291

Эту химеру тестировали по функциональной активности в анализе расщепления V7AMP-2.

Анализ расщепления VAMP-2 в кортикальных нейронах крыс.

Кортикальные нейроны крыс получали и поддерживали в покрытых поли-L-орнитинном (PLO) 96-луночных планшетах при плотности 20000 клеток/луночку в 125 мкл среды Neurobasal, содержащей 2% добавку B27, 0,5 mM GlutaMAX, 1% фетальную бычью сыворотку (FBS) и 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Дополнительные 125 мкл среды Neurobasal, содержащей 2% B27, 0,5 mM GlutaMAX, добавляли на DIV 4. Клетки поддерживали посредством замены половины среды каждые 3-4 суток. На DIV 11, 1,5 мкМ цитозин-β-D-арабинофуранозид (AraC) добавляли в среду для предотвращения пролиферации не относящихся к нейрональным клеткам. Кортикальные нейроны на DIV 19-21 обрабатывали с использованием диапазона концентраций BoNT (30 фМ-3 нМ) в течение 24 ч при 37°C.

Анализ активности BoNT с использованием анализа расщепления VAMP-2.

Клетки быстро промывали средой для анализа (Neurobasal без фенола красного, 2% B27, 0,5 mM GlutaMAX, 10 мкМ TFB-TBOA ((3S)-3-[[[3-[[4-(трифторметил)бензоил]амино]фенил]метокси]-L-аспарагиновая кислота) до лизиса в 100 мкл буфера для лизиса (буфер для образцов NuPage LDS, 1 mM DTT и 1:500 бензоназы) и нагревали при 90°C в течение 5 мин. 15 мкл лизатов разделяли в 12% Bis-Tris гелях при 200 В в течение 50 мин с использованием буфера MES. Белки переносили на нитроцеллюлозные мембраны посредством Transblot Turbo (Biorad) с использованием программы для низкой MW. Мембраны блокировали с использованием 5% обезжиренного молока в PBST и затем анализировали с использованием в качестве зонда первичного антитела кролика против VAMP-2 (Abcam ab3347, 1:1000), и затем конъюгированного с HRP вторичного антитела против IgG кролика HRP (Sigma #A6154). Мембраны проявляли с использованием хемилюминесцентного субстрата SuperSignal West Dura и визуализировали с использованием системы Syngene PXi. Денситометрию полос анализировали с использованием программного обеспечения GeneTools (Syngene) и определяли процент VAMP-2, расщепленного при каждой концентрации BoNT, относительно контрольных лунок. Данные приводили в соответствие с 4-параметрическим логистическим уравнением и pEC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения Prism (GraphPad).

На фиг. 9 показано, что химера 4 является способной связываться с нейронами спинного мозга крысы, осуществлять транслокацию в цитоплазму и специфически расщеплять свой субстрат VAMP-2. В качестве отправной точки, эта химера является явно функциональной по сравнению с неактивной рекомбинантной молекулой BoNT/B1 (имеющей двойную мутацию в E231Q и H234Y, а также обозначенной в настоящем описании как BoNT/B1(0)) (SEQ ID NO: 57) и является почти настолько же активной, как нативная молекула BoNT/B1 (SEQ ID NO: 2) (табл. 9). Это можно объяснить высокой аффинностью связывания BoNT/В с синаптотаксмином и различными ганглиозидами, присутствующими на поверхности клеток крысы, в то время как для связывающего домена С в химере 4 известно только связывание с более низкой аффинностью с ганглиозидами. Это поддерживают данные анализа протеазной активности легкой цепи, как показано далее ниже.

Таблица 9

pEC50±SEM (анализ расщепления VAMP-2 в кортикальных клетках крысы)	
нативный BoNT/B1	10,60±0,06
Химера 4	9,36±0,15
BoNT/B1 (0)	неактивный

Анализ протеазной активности легкой цепи.

Активность легкой цепи серотипа В оценивали с использованием бесклеточного анализа BoTest® (BioSentinel A1009) в соответствии с инструкциями производителя. Например, BoNT разводили до 1,39 нМ в реакционном буфере BoTest (50 мМ HEPES-NaOH, 5 мМ NaCl, 10 мМ ZnCl₂, 0,1% Tween-20, 0,1 мг/мл BSA, pH 7,1) и восстанавливали с использованием 5 мМ DTT в течение 30 мин при комнатной температуре. Пептидный репортер VAMP-2 (CFP-VAMP-2 (33-94)-YFP в 50 мМ HEPES-NaOH, 10 мМ NaCl, 15% глицерине) в конечной концентрации 200 нМ комбинировали с диапазоном концентраций BoNT (500 фМ-1,25 нМ, конечная) в черных планшетах Maxisorp (Nunc) в конечном объеме смеси для анализа 100 мкл/лунку. Планшеты герметично закрывали и инкубировали при 30°C в течение 18 ч вдали от света. Потерю флуоресценции при FRET от CFP до YFP при 528 нм и прибавление флуоресценции GFP при 485 нм после возбуждения при 440 нм измеряли с использованием считывателя для планшетов BioTek Synergy HT. Соотношение излучения флуоресценции для нерасщепленного:расщепленного репортерного субстрата при каждой концентрации BoNT приводили в соответствие с 4-параметрическим логистическим уравнением и pEC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения Graph-Pad Prism.

Анализ протеазной активности легкой цепи подтверждает, что легкая цепь химеры 4 является настолько же активной, как легкая цепь нативного BoNT/B1 (см. фиг. 10 и табл. 10), и таким образом, что, как объяснено выше, результаты анализа расщепления VAMP-2 можно объяснить тем фактом, что BoNT/B имеет более высокую аффинность к синаптотаксину и различным ганглиозидам, присутствующим на поверхности клеток крысы, по сравнению со связывающим доменом С в химере 4, который связывается только с ганглиозидами.

Таблица 10

pEC50±SEM (анализ расщепления пептида VAMP-2 <i>in vitro</i>)	
нативный BoNT/B1	10,62±0,01
Химера 4	10,46±0,01
BoNT/B1 (0)	NA

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Химерный нейротоксин, содержащий домен LH_N из первого нейротоксина, ковалентно связанный с доменом H_C из второго нейротоксина,
 где указанные первый и второй нейротоксины являются различными,
 где С-концевой аминокислотный остаток указанного домена LH_N соответствует первому аминокислотному остатку спирали 3₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C в указанном первом нейротоксине, и
 где N-концевой аминокислотный остаток указанного домена H_C соответствует второму аминокислотному остатку спирали 3₁₀, разделяющей домены LH_N и H_C в указанном втором нейротоксине,
 где указанный домен LH_N первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-872 из BoNT/A серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 1;
 аминокислотным остаткам 1-859 из BoNT/B серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 2;
 аминокислотным остаткам 1-867 из BoNT/C1 серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 3;
 аминокислотным остаткам 1-863 из BoNT/D серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 4;
 аминокислотным остаткам 1-846 из BoNT/E серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 5;
 аминокислотным остаткам 1-865 из BoNT/F серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 6;
 аминокислотным остаткам 1-864 из BoNT/G серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 7; или

аминокислотным остаткам 1-880 из TeNT, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 8, и где указанный домен НС второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 873-1296 из BoNT/A серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 1;

аминокислотным остаткам 860-1291 из BoNT/B серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 2;

аминокислотным остаткам 868-1291 из BoNT/C1 серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 3;

аминокислотным остаткам 864-1276 из BoNT/D серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 4;

аминокислотным остаткам 847-1252 из BoNT/E серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 5;

аминокислотным остаткам 866-1287 из BoNT/F серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 6;

аминокислотным остаткам 865-1297 из BoNT/G серотипа, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 7; или

аминокислотным остаткам 881-1315 из TeNT, который по меньшей мере на 90% идентичен SEQ ID NO: 8.

2. Химерный нейротоксин по п.1,

где указанный домен LН_N из первого нейротоксина соответствует

аминокислотным остаткам 1-872 из BoNT/A1 последовательности SEQ ID NO: 1;

аминокислотным остаткам 1-859 из BoNT/B1 последовательности SEQ ID NO: 2;

аминокислотным остаткам 1-867 из BoNT/C1 последовательности SEQ ID NO: 3;

аминокислотным остаткам 1-863 из BoNT/D последовательности SEQ ID NO: 4;

аминокислотным остаткам 1-846 из BoNT/E1 последовательности SEQ ID NO: 5;

аминокислотным остаткам 1-865 из BoNT/F1 последовательности SEQ ID NO: 6;

аминокислотным остаткам 1-864 из BoNT/G последовательности SEQ ID NO: 7; или

аминокислотным остаткам 1-880 из TeNT последовательности SEQ ID NO: 8, и

где указанный домен НС из второго нейротоксина соответствует

аминокислотным остаткам 873-1296 из BoNT/A1 последовательности SEQ ID NO: 1;

аминокислотным остаткам 860-1291 из BoNT/B1 последовательности SEQ ID NO: 2;

аминокислотным остаткам 868-1291 из BoNT/C1 последовательности SEQ ID NO: 3;

аминокислотным остаткам 864-1276 из BoNT/D последовательности SEQ ID NO: 4;

аминокислотным остаткам 847-1251 из BoNT/E1 последовательности SEQ ID NO: 5;

аминокислотным остаткам 866-1275 из BoNT/F1 последовательности SEQ ID NO: 6;

аминокислотным остаткам 865-1297 из BoNT/G последовательности SEQ ID NO: 7; или

аминокислотным остаткам 881-1315 из TeNT последовательности SEQ ID NO: 8.

3. Химерный нейротоксин по п.1 или 2, где указанный первый нейротоксин представляет собой BoNT/A, который имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности SEQ ID NO: 1, и где указанный второй нейротоксин представляет собой BoNT/B, который имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности SEQ ID NO: 2.

4. Химерный нейротоксин по п.3, где указанный первый нейротоксин представляет собой BoNT/A1, который имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности SEQ ID NO: 1, и где указанный второй нейротоксин представляет собой BoNT/B1, который имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности SEQ ID NO: 2.

5. Химерный нейротоксин по п.4, где указанный домен LН_N из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-872 из BoNT/A1 последовательности SEQ ID NO: 1 и где указанный домен НС из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 860-1291 из BoNT/B1 последовательности SEQ ID NO: 2.

6. Химерный нейротоксин по пп.3, 4 или 5, где указанный домен НС из нейротоксина BoNT/B, который имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности SEQ ID NO: 2, содержит замену, добавление или делецию по меньшей мере одного аминокислотного остатка в субдомене Н_{СС}, которые оказывают эффект увеличения аффинности связывания нейротоксина BoNT/B для рецептора Syt II человека по сравнению с последовательностью природного BoNT/B.

7. Химерный нейротоксин по п.6, где указанные замена, добавление или делеция по меньшей мере одного аминокислотного остатка в субдомене Н_{СС} включают мутацию замены, выбранную из группы, состоящей из V118M, Y1183M, E1191M, E1191I, E1191Q, E1191T, S1199Y, S1199F, S1199L, S1201V, E1191C, E1191V, E1191L, E1191Y, S1199W, S1199E, S1199H, W1178Y, W1178Q, W1178A, W1178S, Y1183C, Y1183P и их комбинаций.

8. Химерная молекула по п.6, где указанные замена, добавление или делеция по меньшей мере одного аминокислотного остатка в субдомене Н_{СС} включают две мутации замены, выбранные из группы, состоящей из E1191M и S1199L, E1191M и S1199Y, E1191M и S1199F, E1191Q и S1199L, E1191Q и

S1199Y, E1191Q и S1199F, E1191M и S1199W, E1191M и W1178Q, E1191C и S1199W, E1191C и S1199Y, E1191C и W1178Q, E1191Q и S1199W, E1191V и S1199W, E1191V и S1199Y или E1191V и W1178Q.

9. Химерный нейротоксин по п.8, где указанные две мутации замены представляют собой E1191M и S1199Y.

10. Химерная молекула по п.6, где указанные замена, добавление или делеция по меньшей мере одного аминокислотного остатка в субдомене Н_{СС} включают три мутации замены, представляющие собой E1191M, S1199W и W1178Q.

11. Химерный нейротоксин по п.1 или 2, где указанный первый нейротоксин представляет собой BoNT/B, который имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности SEQ ID NO: 2, и где указанный второй нейротоксин представляет собой BoNT/C, который имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности SEQ ID NO: 3.

12. Химерный нейротоксин по п.11, где указанный первый нейротоксин представляет собой BoNT/B1, который имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности SEQ ID NO: 2, и где указанный второй нейротоксин представляет собой BoNT/C1, который имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности SEQ ID NO: 3.

13. Химерный нейротоксин по п.12, где указанный домен LН_N из первого нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 1-859 из BoNT/B1 последовательности SEQ ID NO: 2 и где указанный домен Н_С из второго нейротоксина соответствует аминокислотным остаткам 868-1291 из BoNT/C1 последовательности SEQ ID NO: 3.

14. Нуклеотидная последовательность, кодирующая химерный нейротоксин по любому из пп.1-13.

15. Вектор для получения химерного нейротоксина или для лечения состояния, связанного с нежелательной нейронной активностью, содержащий нуклеотидную последовательность по п.14.

16. Клетка для получения химерного нейротоксина, содержащая нуклеотидную последовательность по п.14 или вектор по п.15.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая химерный нейротоксин по любому из пп.1-13.

18. Набор для лечения состояния, связанного с нежелательной нейронной активностью, содержащий фармацевтическую композицию по п.17 и инструкции для терапевтического или косметического введения указанной композиции нуждающемуся в этом субъекту.

19. Способ получения химерного нейротоксина по любому из пп.1-13, включающий стадию культивирования клетки по п.16, в условиях, в которых продуцируется указанный химерный нейротоксин.

20. Применение химерного нейротоксина по любому из пп.1-13 в терапии.

21. Применение химерного нейротоксина по п.20 для лечения состояния, ассоциированного с нежелательной нейрональной активностью.

22. Применение химерного нейротоксина по п.21 для лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из спастической дисфонии, спастической кривошеи, дистонии мышц гортани, оромандибулярной дисфонии, лингвальной дистонии, цервикальной дистонии, фокальной дистонии рук, блефароспазма, страбизма, гемифациального спазма, нарушения века, церебрального паралича, фокальной спастичности и других нарушений голоса, спастического колита, нейрогенного мочевого пузыря, анизмуса, спастичности конечностей, тиков, треморов, бруксизма, анальной трещины, ахалазии, дисфагии и других нарушений мышечного тонуса, а также других нарушений, характеризующихся произвольными движениями групп мышц, слезотечения, гипергидроза, повышенного слюноотделения, избыточной секреции в желудочно-кишечном тракте, нарушений секреции, боли из-за мышечных спазмов, головной боли, мигрени и дерматологических состояний.

23. Применение фармацевтической композиции по п.17 в терапии.

24. Применение фармацевтической композиции по п.23 для лечения состояния, ассоциированного с нежелательной нейрональной активностью.

25. Применение фармацевтической композиции по п.24 для лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из спастической дисфонии, спастической кривошеи, дистонии мышц гортани, оромандибулярной дисфонии, лингвальной дистонии, цервикальной дистонии, фокальной дистонии рук, блефароспазма, страбизма, гемифациального спазма, нарушения века, церебрального паралича, фокальной спастичности и других нарушений голоса, спастического колита, нейрогенного мочевого пузыря, анизмуса, спастичности конечностей, тиков, треморов, бруксизма, анальной трещины, ахалазии, дисфагии и других нарушений мышечного тонуса, а также других нарушений, характеризующихся произвольными движениями групп мышц, слезотечения, гипергидроза, повышенного слюноотделения, избыточной секреции в желудочно-кишечном тракте, нарушений секреции, боли из-за мышечных спазмов, головной боли, мигрени и дерматологических состояний.

26. Нетерапевтическое применение химерного нейротоксина по любому из пп.1-13 для лечения эстетического или косметического состояния.

27. Нетерапевтическое применение фармацевтической композиции по п.17 для лечения эстетического или косметического состояния.

D_P19321	--MTWPKDFNYSDPVNDNDILYLRIPOQNKLITTPVKAAMITQNIWVIPERFSSD-TNPS	57
DC_AB745660	--MTWPKDFNYSDPVNDNDILYLRIPOQNKLITTPVKAAMITQNIWVIPERFSSD-TNPS	57
C1_P18640	--MPITINNENYSDPVNDKNILYLTHLNTLANEPEKAFRIIGNIWIIPDRFSRN-SNPN	57
CD_AB200360	--MPITINNENYSDPVNDKNILYLTHLNTLANEPEKAFRIIGNIWIIPDRFSRD-SNPN	57
G_Q60393	--MPVNIKKFNYNDPINNDDIIMMEPPFNDPGPGTYKAFRIIDRIWIVPERFTYG-FQPD	57
B4_EF051570	--MPVTINNENYNDPIDNDNIIMMEPPFARGTGRIYKAFKITDRIWIIPERYTFG-YKPE	57
B8_JQ964806	--MPVTINNENYNDPIDNNNIIMMEPPFARGTGRIYKAFKITDRIWIIPERYTFG-YKPE	57
B7_JQ354985	--MPVTINNENYNDPIDNNNIIMMEPPFARGTGRIYKAFKITDRIWIIPERYTFG-YKPE	57
B6_AB302852	--MPVTINNENYNDPIDNNNIIMMEPPFARGTGRIYKAFKITDRIWIIPERYTFG-YKPE	57
B2_AB084152	--MPVTINNENYNDPIDNNNIIMMEPPFARGTGRIYKAFKITDRIWIIPERYTFG-YKPE	57
B3_EF028400	--MPVTINNENYNDPIDNDNIIMMEPPFARGTGRIYKAFKITDRIWIIPERYTFG-YKPE	57
B1_B1INP5	--MPVTINNENYNDPIDNNNIIMMEPPFARGTGRIYKAFKITDRIWIIPERYTFG-YKPE	57
B5_EF033130	--MPVTINNENYNDPIDNNNIIMMEPPFARGMGRIYKAFKITDRIWIIPERYTFG-YKPE	57
A4_EU341307	--MPLVNQQINYYDPVNGVDIAYIKIPNAGQ-MQPVKAFAKIHKNVWVIPERDIFTNPEEV	57
A7_JQ954969	--MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQ-MQPVKAFAKIHKNVWVIPERDIFTNPEEG	57
A6_FJ981696	--MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQ-MQPVKAFAKIHKNVWVIPERDIFTNPEEG	57
A1_A5HZZ9	--MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQ-MQPVKAFAKIHKNVWVIPERDIFTNPEEG	57
A5_EU679004	--MLFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQ-MQPVKAFAKIHKNVWVIPERDIFTNPEEG	57
A3_DQ185900	--MPFVNKQFNYRDPNGVDIAYIKIPNAGQ-MQPVKAFAKIHGVWVIPERDIFTNPEEG	57
A2_X73423	--MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQ-MQPVKAFAKIHKNVWVIPERDIFTNPEEG	57
A8_KM233166	--MPFVNKQFNYKDTVNGIDIAIYIKIPNAGQ-MQPVKAFAKIHKNVWVIPERDIFTNPKEG	57
H_KGO15617	--MPVVINSFNYDDPVNDNTIYIRPPYYETSNTYFKAQIMDNVWIIPERYRLG-IDPS	57
E9_JX424534	---MPKINSFNYNDPVNDNTIYIKIPG---GCQQFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TIPQ	53
E12_KM370319	MLYMPKINSFNYNDPVNDRTIYIKIPG---GCQQFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TIPQ	56
E11_KF861875	---MPKINSFNYNDPVNDKTIYIKIPG---GCQQFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TIPQ	53
E10_KF861917	---MPKINSFNYNDPVNDKTIYIKIPG---GCQQFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TIPQ	53
E7_JN695729	---MPKINSFNYNDPVNDKTIYIKIPG---GCQQFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TIPQ	53
E8_JN695730	---MPKINSFNYNDPVNDKTIYIKIPG---GCQQFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TIPQ	53
E5_AB037711	---MPKINSFNYNDPVNDRTIYIKIPG---GCQEFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TTPQ	53
E6_AM695759	---MPTINSFNYNDPVNDRTIYIKIPG---GCQEFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TTPQ	53
E4_AB088207	---MPTINSFNYNDPVNNRTIYIKIPG---GCQQFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TIPQ	53
E3_EF028403	---MPKINSFNYNDPVNDRTIYIKIPG---GCQEFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TTPQ	53
E1_Q00496	---MPKINSFNYNDPVNDRTIYIKIPG---GCQEFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TTPQ	53
E2_EF028404	---MPKINSFNYNDPVNDRTIYIKIPG---GCQEFYKSFNIMKNIWIIPERNVIG-TTPQ	53
F7_GU213233	--MPVNIINNENYNDPINNTTILYMKMPYYEDSNKYYKAFAEIMDNVWIIPERNIIG-KKPS	57
F5_GU213211	--MPVEINSFNYDDLVDNTIYIRPPYYERSNTYFKAFINENNVWIIPERYRLG-IEAS	57
F1_Q57236	--MPVVINSFNYNDPVNDTILYMQIPYEEKSKYYKAFAEIMRNVWIIPERNVIG-TDPS	57
F4_GU213214	--MPVVINSFNYDDPVNDTILYMQIPYEEKSKYYKAFAEIMRNVWIMPERNTIG-TNPS	57
F2_GU213209	--MPVVINSFNYNDPVNDETILYMQKPYEERSRKYKAFIEMPNVWIMPERDTIG-TKPD	57
F3_GU213227	--MPVVINSFNYNDPVNDETILYMQKPYEERSRKYKAFIEMPNVWIMPERDTIG-TKPD	57
F6_M92906	--MPVAINSFNYNDPVNDTILYMQIPYEEKSKYYKAFAEIMRNVWIIPERNVIG-TNPS	57
T_P04958	--MPITINNFRYSDPVNDTIIMMEPPYCKGLDIYKAFKITDRIWIVPERYEFYF-TKPE	57
	: : * * : * :	
	* : * * : * : * :	

Фиг. 1

D_P19321	LSKPPR-PT-SKYQSYDDPSYLDSTDEQKDTFLKGIIKLFKRINERDIGKKLINYLTVGSP	115
DC_AB745660	LSKPPR-PT-SKYQSYDDPSYLDSTDEQKDTFLKGIIKLFKRINERDIGKKLINYLTVGSP	115
C1_P18640	LNKPPR-VT-SPKSGYYDPNYLSTDSKDTFLKEIKLFKRINSREIGEELIYRLSTDIP	115
CD_AB200360	LNKPPR-VT-SPKSGYYDPNYLSTDSKDTFLKEIKLFKRINSREIGEELIYRLSTDIP	115
G_Q60393	QFNASTGVFSKDVYEEYDPTYLKTDAEKDKFLKTMKLFNRINSKPSGQRLLDMIVDAIP	117
B4_EF051570	DFNKSSGIFNRDVCEYYDDPYLNTNDKKNIFLQTMKLFNRIKSKPLGEKLLLEMIINGIP	117
B8_JQ964806	DFNKSSGIFNRDVCEYYDDPYLNTNDKKNIFLQTMKLFNRIKSKPLGEKLLLEMIINGIP	117
B7_JQ354985	DFNKSSGIFNRDVCEYYDDPYLNTNDKKNIFLQTMKLFNRIKSKPLGEKLLLEMIINGIP	117
B6_AB302852	DFNKSSGIFNRDVCEYYDDPYLNTNDKKNIFLQTMKLFNRIKSKPLGEKLLLEMIINGIP	117
B2_AB084152	DFNKSSGIFNRDVCEYYDDPYLNTNDKKNIFLQTMKLFNRIKSKPLGEKLLLEMIINGIP	117
B3_EF028400	DFNKSSGIFNRDVCEYYDDPYLNTNDKKNIFLQTMKLFNRIKSKPLGEKLLLEMIINGIP	117
B1_B1INP5	DFNKSSGIFNRDVCEYYDDPYLNTNDKKNIFLQTMKLFNRIKSKPLGEKLLLEMIINGIP	117
B5_EF033130	DFNKSSGIFNRDVCEYYDDPYLNTNDKKNIFLQTMKLFNRIKSKPLGEKLLLEMIINGIP	117
A4_EU341307	DLNPPPEAK-QVPISYYDSAYLSTDNEKDNYLKGVIKLFERIYSTDLGRMLLSIVRGIP	116
A7_JQ954969	DLNPPPEAK-QVPVSYDDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLSIVRGIP	116
A6_FJ981696	DLNPPPEAK-QVPVSYDDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLSIVRGIP	116
A1_A5HZ29	DLNPPPEAK-QVPVSYDDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLSIVRGIP	116
A5_EU679004	DLNPPPEAK-QVPVSYDDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLSIVRGIP	116
A3_DQ185900	DLNPPPEAK-QVPVSYDDSTYLSTDNEKDNYLKGVIKLFDRISTGLGRMLLSFIVKGP	116
A2_X73423	DLNPPPEAK-QVPVSYDDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLSIVRGIP	116
A8_KM233166	DLNPPPEAK-QVPVSYDDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLSIVRGIP	116
H_KG015617	LFNPPVSLK-AGSDGYFDPNYLSTNTNTEKNYQIMIKLFKRINSKPAQIILLEEKNAIP	116
E9_JX424534	NFLPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQNDQEKDRFLKIVTKVFNRINDNLSGRILLEELSKANP	112
E12_KM370319	DFQPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQSNEEKDRFLKIVTKIFNRINDNLSGGILLEELSKANP	115
E11_KF861875	DFLPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQSNEEKDRFLKIVTKIFNRINDNLSGGILLEELSKANP	112
E10_KF861917	DFLPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQSNEEKDRFLKIVTKIFNRINDNLSGGILLEELSKANP	112
E7_JN695729	DFLPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQSNEEKDRFLKIVTKIFNRINDNLSGRILLEELSKANP	112
E8_JN695730	DFLPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQSNEEKDRFLKIVTKIFNRINDNLSGRILLEELSKANP	112
E5_AB037711	DFHPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQSDDEEKDRFLKIVTKIFNRINNLSGGILLEELSKANP	112
E6_AM695759	DFHPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQSYEEKDRFLKIVTKIFNRINNLSGGILLEELSKANP	112
E4_AB088207	DFLPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQSDQEKDKFLKIVTKIFNRINDNLSGRILLEELSKANP	112
E3_EF028403	DFHPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQSDDEEKDRFLKIVTKIFNRINNLSGGILLEELSKANP	112
E1_Q00496	DFHPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQSDDEEKDRFLKIVTKIFNRINNLSGGILLEELSKANP	112
E2_EF028404	DFHPPTSLK-NGDSSYYDPNYLQSDDEEKDRFLKIVTKIFNRINNLSGGILLEELSKANP	112
F7_GU213233	DFYPPISLD-SGSSAYYDPNYLTDAEKDRFLKTVIKLFNRINSNPAGQVLLLEIKNGKP	116
F5_GU213211	KFDPPDSLK-AGSDGYFDPNYLSTNTNTEKNRYLQIMIKLFKRINSNEAGKILLNQIKDAIP	116
F1_Q57236	DFDPPASLE-NGSSAYYDPNYLTDAEKDRYLKTTIKLFKRINSNPAGEVLLQEISYAKP	116
F4_GU213214	DFDPPASLK-NGSSAYYDPNYLTDAEKDRYLKTTIKLFKRINSNPAGEVLLQEISYAKP	116
F2_GU213209	EFQVPDSLK-NGSSAYYDPNYLTDAEKDRYLKTMKLFNRINSNPATGKVLLLEEVSNARP	116
F3_GU213227	DFQVPDSLK-NGSSAYYDPNYLTDAEKDRYLKTMKLFNRINSNPATGKVLLLEEVSNARP	116
F6_M92906	DFDPPASLK-NGSSAYYDPNYLTDAEKDRYLKTTIKLFKRINSNPAGKVLLQEISYAKP	116
T_P04958	DFNPSSLI-EGASEYYDPNYLRTDSKDRFLQTMVKLFNRINKNNVAGEALLDKIINAIIP	116

*: * ** . .*: *: *: *.** * *: :

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	FMGDSSTPEDTFDFTRHTTNIAVEKFENGSSWKVTNIITPSVLIIFGPLPNILDYASLTQ	175
DC_AB745660	FMGDSSTPEDTFDFTRHTTNIAVEKFENGSSWKVTNIITPSVLIIFGPLPNILDYASLTQ	175
C1_P18640	FPGNNPTINTFDFDVFNSVDVKTRQGNWVKTGSIINPSVIITGPRENIIDPETSTFKL	175
CD_AB200360	FPGNNPTINTFDFDVFNSVDVKTRQGNWVKTGSIINPSVIITGPRENIIDPETSTFKL	175
G_Q60393	YLGNASTPPDKFAANVANVSINKKIIQPGAEDQIKGLMTNLIIFGPGPVLSDNFTDSMIM	177
B4_EF051570	YLGDRRVPLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEVEQKKGIFANLIIIFGPGPVLNENETIDIGI	177
B8_JQ964806	YLGDRRVPLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEERKEGIFANLIIIFGPGPVLNENETIDIGI	177
B7_JQ354985	YLGDRRVPLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEVERKKGIFANLIIIFGPGPVLNENETIDIGI	177
B6_AB302852	YLGDRRVPLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEVERKKGIFANLIIIFGPGPVLNENETIDIGI	177
B2_AB084152	YLGDRRVPLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEVERKKGIFANLIIIFGPGPVLNENETIDIGI	177
B3_EF028400	YLGDRRVPLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEVERKKGIFANLIIIFGPGPVLNENETIDIGI	177
B1_B1INP5	YLGDRRVPLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEVERKKGIFANLIIIFGPGPVLNENETIDIGI	177
B5_EF033130	YLGDRRVPLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEVERKKGIFANLIIIFGPGPVLNENETIDIGI	177
A4_EU341307	FWGGGKIDTE--LKVIDTNCINIQLDD----SYRSEELNLAIIGPSANIIESQCSSFR-	169
A7_JQ954969	FWGGSTIDTE--LKVIDTNCINVIQPDG----SYRSEELNLVIIGPSADIINFECKSFG-	169
A6_FJ981696	FWGGSTIDTE--LKVIDTNCINVIQPDG----SYRSEELNLVIIGPSADIINFECKSFG-	169
A1_A5HZZ9	FWGGSTIDTE--LKVIDTNCINVIQPDG----SYRSEELNLVIIGPSADIINFECKSFG-	169
A5_EU679004	FWGGSTIDTE--LKVIDTNCINVIQPDG----SYRSEELNLVIIGPSADIINFECKSFG-	169
A3_DQ185900	FWGGSTIDTE--LKVIDTNCINVIQPDG----SYRSEELNLVIIGPSADIINFECKSFG-	169
A2_X73423	FWGGSTIDTE--LKVIDTNCINVIQPDG----SYRSEELNLVIIGPSADIINFECKSFG-	169
A8_KM233166	FWGGSTIDTE--LKVIDTNCINVIQPDG----SYRSEELNLVIIGPSADIINFECKSFG-	169
H_KGO15617	YLGNSYTQEEQFTTNNRTVSFNVKLANG----NIVQQMANLIIWGPDPDLTTNKTGGIY	172
E9_JX424534	YLGNDNTRDDDFIIN-DGSAVPIQFSNG----SQSILLPTVIIMGAEPDLFETNSSNISL	167
E12_KM370319	YLGNDNTPDGDFFIIN-DASAVPIQFSNG----SQSILLPNVIIMGAEPDLFETNSSNISL	170
E11_KF861875	YLGNDNTPNNQFHHIG-DASAVEIKFSNG----SQSILLPTVIIMGAEPDLFETNSSNISL	167
E10_KF861917	YLGNDNTPNNQFHHIG-DASAVEIKFSNG----SQSILLPTVIIMGAEPDLFETNSSNISL	167
E7_JN695729	YLGNDNTPDNQFHHIG-DASAVEIKFSNG----NQSILLPNVIIMGAEPDLFETNSSNISL	167
E8_JN695730	YLGNDNTPDNQFHHIG-DASAVEIKFSNG----NQSILLPNVIIMGAEPDLFETNSSNISL	167
E5_AB037711	YLGNDNTPDNQFHHIG-DASAVEIKFSNG----SQDILLPNVIIMGAEPDLFETNSSNISL	167
E6_AM695759	YLGNDNTPDNQFHHIG-DASAVEIKFSNG----SQDILLPNVIIMGAEPDLFETNSSNISL	167
E4_AB088207	YLGNDNTPDGDFFIIN-DASAVPIQFSNG----SQSILLPNVIIMGAEPDLFETNSSNISL	167
E3_EF028403	YLGNDNTPDNQFHHIG-DASAVEIKFSNG----SQHILLPNVIIMGAEPDLFETNSSNISL	167
E1_Q00496	YLGNDNTPDNQFHHIG-DASAVEIKFSNG----SQDILLPNVIIMGAEPDLFETNSSNISL	167
E2_EF028404	YLGNDNTPDNQFHHIG-DASAVEIKFSNG----IQDILLPNVIIMGAEPDLFETNSSNISL	167
F7_GU213233	YLGNDHTAVNEFCANNRSTSVNIKESNG----TTDSMLLNVLILGPGPNILECSTFFVRI	172
F5_GU213211	YLGNSYTAEDQFTTNNRTISFNVRLANG----TIEQEMANLIIWGPDPDLTTNRTGGTTY	172
F1_Q57236	YLGNEHTPINEFHPVTRTTSVNIKSSTN----VKSSIIILNLLVLGAGPDI FENSSYPVRK	172
F4_GU213214	YLGNDHTPINEFHPVTRTTSVNIKSSTN----VESSIIILNLLVLGAGPNIFENSSYPVRK	172
F2_GU213209	YLGDDDTLINEFFPVNVTTSVNIKFSTD----VESSIIISNLLVLGAGPDI FKAYCTPLVR	172
F3_GU213227	YLGDDDTLINEFFPVNVTTSVNIKFSTD----VESSIIISNLLVLGAGPDI FKAYCTPLVR	172
F6_M92906	YLGNDHTPIDEFSPVTRTTSVNIKLSTN----VESSMLLNLLVLGAGPDI FESCYPVRK	172
T_P04958	YLGNSYSLLDKFDNTNSVSNLLEQDPSGATTKSAMLTNLIIFGPGPVLNKNEVRGIVL	176

: *.

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	----GQSNPSFEGFGTSLILKVAPEFLLTFSDDVTSNQSSAVLGKSI FCM DPVIALMH EL	231
DC_AB745660	----GQSNPSFEGFGTSLILKVAPEFLLTFSDDVTSNQSSAVLGKSI FCM DPVIALMH EL	231
C1_P18640	----TNNTFAAQEGFGALSIIISISPRFMLTYSNATNDVGEGRFSKSEFCMDPILIMH EL	231
CD_AB200360	----TNNTFAAQEGFGALSIIISISPRFMLTYSNATNDVGEGRFSKSEFCMDPILIMH EL	231
G_Q60393	----NGHSPISEGFGARMIRFCPSCLNVFN NVQENKDTSI FSRRAYFADPAL TLMH EL	232
B4_EF051570	----QNH FASREGFGGIMQMKFCPEYVS VFNNVQENKGASI FNRRGYFSDPAL ILMH EL	232
B8_JQ964806	----QNH FASREGFGGIMQMKFCPEYVS VFNNVQENKGASI FNRRGYFSDPAL ILMH EL	232
B7_JQ354985	----QNH FASREGFGGIMQMKFCPEYVS VFNNVQENKGASI FNRRGYFSDPAL ILMH EL	232
B6_AB302852	----QNH FASREGFGGIMQMKFCPEYVS VFNNVQENKGASI FNRRGYFSDPAL ILMH EL	232
B2_AB084152	----QNH FASREGFGGIMQMKFCPEYVS VFNNVQENKGASI FNRRGYFSDPAL ILMH EL	232
B3_EF028400	----QNH FASREGFGGIMQMKFCPEYVS VFNNVQENKGASI FNRRGYFSDPAL ILMH EL	232
B1_B1INP5	----QNH FASREGFGGIMQMKFCPEYVS VFNNVQENKGASI FNRRGYFSDPAL ILMH EL	232
B5_EF033130	----QNH FASREGFGGIMQMKFCPEYVS VFNNVQENKGASI FNRRGYFSDPAL ILMH EL	232
A4_EU341307	----DDVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTVGFEE SLEVDTN PLLGAGKFAQDPAVALAHEL	225
A7_JQ954969	----HDVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTVGFEE SLEVDTN PLLGAGKFAIDPAVTLAHEL	225
A6_FJ981696	----HEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTVGFEE SLEVDTN PLLGAGKFATDPAVTLAHEL	225
A1_A5HZZ9	----HEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTVGFEE SLEVDTN PLLGAGKFATDPAVTLAHEL	225
A5_EU679004	----HDVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTVGFEE SLEVDTN PLLGAGKFATDPAVTLAHEL	225
A3_DQ185900	----HDVFNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTVGFEE SLEVDTN PLLGAGTFATDPAVTLAHEL	225
A2_X73423	----HDVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTVGFEE SLEVDTN PLLGAGKFATDPAVTLAHEL	225
A8_KM233166	----HDVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTVGFEE SLEVDTN PLLGAGKFATDPAVTLAHEL	225
H_KG015617	SPYQSMEATPYKDGFGS IMTVEFSPEYATAFN DISIAS---H-SPSLFIKDPAL ILMH EL	228
E9_JX424534	I----NNYSPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SMNEFIQDPALT LIH EL	214
E12_KM370319	I----NNYRPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SMNEFIQDPALT LIH EL	217
E11_KF861875	K----NNYMPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SMNEFIQDPALT LIH EL	214
E10_KF861917	K----NNYMPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SMNEFIQDPALT LIH EL	214
E7_JN695729	R----NNYMPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SMNEFIQDPALT LIH EL	214
E8_JN695730	R----NNYMPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SMNEFIQDPALT LIH EL	214
E5_AB037711	R----NNYMPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SMNEFIQDPALT LIH EL	214
E6_AM695759	R----NNYMPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SMNEFIQDPALT LIH EL	214
E4_AB088207	R----NNYMPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SMNEFIQDPALT LIH EL	214
E3_EF028403	R----NNYMPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SINEFIQDPALT LIH EL	214
E1_Q00496	R----NNYMPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SMNEFIQDPALT LIH EL	214
E2_EF028404	R----NNYMPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDN-----SMNEFIQDPALT LIH EL	214
F7_GU213233	FPN-NIAYDPSEKGFSGSIQLMSFSTEY EYAFND-----NTDLFIADPAI SLAHEL	221
F5_GU213211	TPAQSLAIPYKEGFGS IMTIEFSPEYATAFN DISLTS---H-APSLFIKDPAL ILMH EL	228
F1_Q57236	LMDSGGVYDPSNDGFGS INIVTFSPEYEYTFNDISGGY---NSSTESFIADPAI SLAHEL	229
F4_GU213214	LMNSGEVYDPSNDGFGS INIVTFSPEYEYTFNDISGGH---NSSTESFIADPAI SLAHEL	229
F2_GU213209	FNKSDKLIEPSNHGFGS INILTFSP EYEHIFNDISGGN---HNSTESFIADPAI SLAHEL	229
F3_GU213227	FNKSDKLIEPSNHGFGS INILTFSP EYEHIFNDISGGD---HNSTESFIADPAI SLAHEL	229
F6_M92906	LIDPDVVYDPSNYGFGS INIVTFSPEYEYTFNDISGGH---NSSTESFIADPAI SLAHEL	229
T_P04958	RVD-NKNYFPCRDGFGS IMQMAFCPEYVPTFDNVIENITS LTIGSKYFQDPALL LMH EL	235

: : .. :: : ** : * ***

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	THSLHQLYGINIPSDKRIRPQVSEGGFFSQDGPVQFEELYTFGGDLVEIIPQIERSQLRE	291
DC_AB745660	THSLHQLYGINIPSDKRIRPQVSEGGFFSQDGPVQFEELYTFGGSDVEIIPQIERLQLRE	291
C1_P18640	NHAMHNLYGIAIPNDQTISSVTSNIFYSQYNVKLEYAEIYAFGGPTIDLIIPKSARKYFEE	291
CD_AB200360	NHAMHNLYGIAIPNDQRISSVTSNIFYSQYNVKLEYAEIYAFGGPTIDLIIPKSARKYFEE	291
G_Q60393	IHVLHGLYGIKISN-LPITPN-TKEFFMQHSDPVQAEELYTFGGHDPSPVISPSTDMNIYN	290
B4_EF051570	IHVLHGLYGIKVDD-LPIVPN-EKKFFMQSTDTIQAEELYTFGGQDPSIISPSTDKSIYD	290
B8_JQ964806	IHVLHGLYGIKVDD-LPIVPN-GKKFFMQSTDAIQAEELYTFGGQDPSIISPSTDKSIYD	290
B7_JQ354985	IHVLHGLYGIKVDD-LPIVPN-EKKFFMQSTDAIQAEELYTFGGQDPSIISPSTDKSIYD	290
B6_AB302852	IHVLHGLYGIKVDD-LPIVPN-EKKFFMQSTDAIQAEELYTFGGQDPSIISPSTDKSIYD	290
B2_AB084152	IHVLHGLYGIKVDD-LPIVPN-EKKFFMQSTDAIQAEELYTFGGQDPSIISPSTDKSIYD	290
B3_EF028400	IHVLHGLYGIKVDD-LPIVPN-EKKFFMQSTDAIQAEELYTFGGQDPRIITPSTDKSIYD	290
B1_B1INP5	IHVLHGLYGIKVDD-LPIVPN-EKKFFMQSTDAIQAEELYTFGGQDPSIISPSTDKSIYD	290
B5_EF033130	IHVLHGLYGIKVND-LPIVPN-EKKFFMQSTDAIQAEELYTFGGQDPSIISPSTDKSIYD	290
A4_EU341307	IHAHRLYGIAINT-NRVFKVNTNAYYEMAGLEVSLEELITFGGNDAKFIDSLQKKEFSL	284
A7_JQ954969	IHAHRLYGIAINP-NRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRL	284
A6_FJ981696	IHAHRLYGIAINP-NRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRL	284
A1_A5HZZ9	IHAHRLYGIAINP-NRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRL	284
A5_EU679004	IHAHRLYGIAINP-NRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRL	284
A3_DQ185900	IHAHRLYGIAINP-NRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGNDTNFIDSLWQKKFSR	284
A2_X73423	IHAHRLYGIAINP-NRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRL	284
A8_KM233166	IHAHRLYGIAINP-NRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHNDAKFIDSLQENEFRL	284
H_KG015617	IHVLHGLYGTYTE-YKITPNVQ-SYMKVTKPITSAEFLTFGGDRDNVQPQSIQSQLYN	286
E9_JX424534	IHSLHGLYGAKGIT-TKYTITQQQNPLITNIRGINIEEFLTFGGNLDNIITSSQLNDIYT	273
E12_KM370319	IHSLHGLYGAKGIT-TKYTITQQQNPLITNIRGINIEEFLTFGGNLDNIITSSQFNDIYT	276
E11_KF861875	IHSLHGLYGAKGIT-TKYTITQQQNPLITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIITNAQSNDIYT	273
E10_KF861917	IHSLHGLYGAKGIT-TKYTITQQQNPLITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIITNAQSNDIYT	273
E7_JN695729	IHSLHGLYGAKRIT-TKYTITQQQNPLITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIITSAQYNDIYT	273
E8_JN695730	IHSLHGLYGAKRIT-TKYTITQQQNPLITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIITSAQYNDIYT	273
E5_AB037711	IHSLHGLYGAKGIT-TKYTITQKQNPLITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIITSAQSNDIYT	273
E6_AM695759	IHSLHGLYGAKGIT-TQYTITQQQNPLITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIITSAQYNDIYT	273
E4_AB088207	IHSLHGLYGAKGIT-TKYTITQKQNPLITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIITSAQSNDIYT	273
E3_EF028403	IHSLHGLYGAKGIT-TTCIITQQQNPLITNRKGINIEEFLTFGGNLDNIITVAQYNDIYT	273
E1_Q00496	IHSLHGLYGAKGIT-TKYTITQKQNPLITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIITSAQSNDIYT	273
E2_EF028404	IHSLHGLYGAKGIT-TKYTITQKQNPLITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIITSAQSNDIYT	273
F7_GU213233	IHVLHGLYGAKVGT-NKKVIEVDQALMAAEKDIKIEEFITFGGQDLNIITNSTNQKIYD	280
F5_GU213211	IHVLHGLYGTYYTG-FKIKPN-ITEPYMEVTKPITSGEFLTFGGNDVNKIPQLIQSRLRS	286
F1_Q57236	IHALHGLYGAARGVT-YKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFLTFGGQDLNIITSAMKEKIYN	288
F4_GU213214	IHALHGLYGAARGVT-YKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFLTFGGQDLNIITSAMKEKIYN	288
F2_GU213209	IHALHGLYGAKAVT-HKESLVAERGPLMIAEKPIRLEEFLTFGGEDLNIIPSAMKEKIYN	288
F3_GU213227	IHALHGLYGAKAVT-HKETIEVKGRLMIAEKPIRLEEFLTFGGEDLNIIPSAMKEKIYN	288
F6_M92906	IHALHGLYGAARGVT-YEETIEVKGAPLMIAEKPIRLEEFLTFGGQDLNIITSAMKEKIYN	288
T_P04958	IHVLHGLYGMQVSS-HEIIPS-KQEIYMQHTYPISEBELFTFGGQDANLISIDIKNDLYE	293
	* * *** *: **: *	

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	KALGHYKDIAKRLNNINKTIPSSWSINIDKYKKIFSEKYNFDKDNTGNFVFNIDKFNSLY	351
DC_AB745660	KALGHYKDIAKRLNNINKTIPSSWSINIDKYKKIFSEKYNFDKDNTGNFVFNIDKFNSLY	351
C1_P18640	KALDYYRSIAKRLNSITTANPSSFNKYIGEYKQKLIRKYRFVVESSGEVTVNRNKFVELY	351
CD_AB200360	KALDYYRSIAKRLNSITTANPSSFNKYIGEYKQKLIRKYRFVVESSGEVAVDRNKFAELY	351
G_Q60393	KALQNFQDIANRLNIVS-SAQGS-GIDISLYKQIYKNKYDFVEDPNGKYSVDKDKFDKLY	348
B4_EF051570	KVLQNFREGIVDRNLNKVLVCISDP-NININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFNKLY	349
B8_JQ964806	KVLQNFREGIVDRNLNKVLVCISDP-NININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLY	349
B7_JQ354985	KVLQNFREGIVDRNLNKVLVCISDP-NININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLY	349
B6_AB302852	KVLQNFREGIVDRNLNKVLVCISDP-NININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLY	349
B2_AB084152	KVLQNFREGIVDRNLNKVLVCISDP-NININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLY	349
B3_EF028400	KVLQNFREGIVDRNLNKVLVCISDP-NININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLY	349
B1_B1INP5	KVLQNFREGIVDRNLNKVLVCISDP-NININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLY	349
B5_EF033130	KVLQNFREGIVDRNLNKVLVCISDP-NININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLY	349
A4_EU341307	YYNKFKDIASTLNKAKS-IVGT-TASLQYMKNVFKEKYLLSEDTGKFLVDRLKFDLY	342
A7_JQ954969	YYNKFKEVASILNKAKS-IIGT-TASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLRFDKLY	342
A6_FJ981696	YYNKFKDIASTLNKAKS-IVGT-TASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLRFDKLY	342
A1_A5HZZ9	YYNKFKDIASTLNKAKS-IVGT-TASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLRFDKLY	342
A5_EU679004	YYNKFKDIASTLNKAKS-IVGT-TASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLRFDKLY	342
A3_DQ185900	DAYDNLQNIARILNEAKT-IVGT-TTPLQYMKNIFIRKYFLSEDTSGKISVNAKAFKEFY	342
A2_X73423	YYNKFKDIASTLNKAKS-IIGT-TASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLRFDKLY	342
A8_KM233166	YYNKFKDIASTLNKAKS-IVGT-TASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLRFDKLY	342
H_KG015617	KVLSDYKRIASRLNKVNT-AT-A-LINIDEFKNLYEWKYQFAKDSNGVYSVDLKNKEQLY	343
E9_JX424534	NLLDDYKKIASKLSKVQV-SN-P-Q--LNPKYKDVFEKYGLDKDNASGIYSVNINKFNDF	328
E12_KM370319	NLLDDYKKIASKLSKVQV-SN-P-Q--LNPKYKDVFEKYGLDKDNASGIYSVNINKFNDF	331
E11_KF861875	NLLDDYKKIASKLSKVQV-SN-P-Q--LNPKYKDVFEKYGLDKDNANGIYSVNINKFNDF	328
E10_KF861917	NLLADYKKIASKLSKVQV-SN-P-Q--LNPKYKDFQEKYGLDKDNASGIYSVNINKFDDIF	328
E7_JN695729	NLLADYKKIASKLSKVQV-SN-P-Q--LNPKYKDFQEKYGLDKDNASGIYSVNINKFDDIF	328
E8_JN695730	NLLADYKKIASKLSKVQV-SN-P-Q--LNPKYKDFQEKYGLDKDNASGIYSVNINKFDDIF	328
E5_AB037711	NLLADYKKIASKLSKVQV-SN-P-L--LNPKYKDVFEAKYGLDKDNASGIYSVNINKFNDF	328
E6_AM695759	NLLADYKKIASKLSKVQV-SN-P-L--LNPKYKDVFEKYYGLDKDNASGIYSVNINKFNDF	328
E4_AB088207	NLLADYKKIASKLSKVQV-SN-P-L--LNPKYKDVFEAKYGLDKDNASGIYSVNINKFNDF	328
E3_EF028403	NLLNDYRKIASKLSKVQV-SN-P-Q--LNPKYKDFQEKYGLDKDNASGIYSVNINKFDDIL	328
E1_Q00496	NLLADYKKIASKLSKVQV-SN-P-L--LNPKYKDVFEAKYGLDKDNASGIYSVNINKFNDF	328
E2_EF028404	NLLADYKKIASKLSKVQV-SN-P-L--LNPKYKDVFEAKYGLDKDNASGIYSVNINKFNDF	328
F7_GU213233	NLLSNYTAIASRLSQVNI-NN-S-ALNTYYKNFFQWKYGLDQDSNGNYTVNISKFNAIY	337
F5_GU213211	KVLDDYKIASRLNKVNR-AT-A-EINIDKFKYSYQLKYQFVKDSNGVYSVDLDKFNKLY	343
F1_Q57236	NLLANYEKIATRLSRVNS-AP-P-EYDINEYKDYFQWKYGLDKDNADGSYTVNENKFNEIY	345
F4_GU213214	DLLANYEKIATRLSEVNS-AP-P-EYDINEYKDYFQWKYGLDKDNADGSYTVNENKFNEIY	345
F2_GU213209	DLLANYEKIATRLREVNT-AP-P-GYDINEYKDYFQWKYGLDRNADGSYTVNRNKFNEIY	345
F3_GU213227	DLLANYEKIATRLREVNT-AP-P-EYDINEYKDYFQWKYGLDRNADGSYTVNRNKFNGIY	345
F6_M92906	NLLANYEKIATRLSEVNS-AP-P-EYDINEYKDYFQWKYGLDKDNADGSYTVNENKFNEIY	345
T_P04958	KTLDNYKAIANKLSQVTSC-NDP-NIDIDSYKQIYQKQYQFQDKDSNGQYIVNEDKFIQILY	351

:. * * ** : : * :: * :

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	SDLTNVMSEVVYSSQYNVKNRTHYFSRHYLPV-FANILDDNIYTIIRDGFNLTKGFNIEN	410
DC_AB745660	SDLTNVMSEVVYSSQYNVKNRTHYFSKHYLPV-FANILDDNIYTINGFNLTTKGFNIEN	410
C1_P18640	NELTQIFTEFNKYAKIYNVQNRKIYLSNVYTPV-TANILDDNVYDIQNGFNIPKSNLNVLF	410
CD_AB200360	KELTQIFTEFNKYAKIYNVQNRKIYLSNVYTPV-TANILDDNVYDIQNGFNIPKSNLNVLF	410
G_Q60393	KALMFGFTETNLAGEYGIKTRYSYFSEYLPPIKTEKLLDNTIYTQNEGFNIASKNLKTTEF	408
B4_EF051570	KSLMFGFTETNIAENYKIKTRASYFSDSLPPVKIKNLLDNEIYTIIEEGFNISDKNMGKEY	409
B8_JQ964806	KSLMFGFTETNIAENYKIKTRASYFSDSLPPVKIKNLLDNEIYTIIEEGFNISDKNMGKEY	409
B7_JQ354985	KSLMFGFTETNIAENYKIKTRASYFSDSLPPVKIKNLLDNEIYTIIEEGFNISDKNMGKEY	409
B6_AB302052	KSLMFGFTETNIAENYKIKTRASYFSDSLPPVKIKNLLDNEIYTIIEEGFNISDKNMGKEY	409
B2_AB084152	KSLMFGFTETNIAENYKIKTRASYFSDSLPPVKIKNLLDNEIYTIIEEGFNISDKNMGKEY	409
B3_EF028400	KSLMFGFTETNIAENYKIKTRASYFSDSLPPVKIKNLLDNEIYTIIEEGFNISDKNMGKEY	409
B1_BLINP5	KSLMFGFTETNIAENYKIKTRASYFSDSLPPVKIKNLLDNEIYTIIEEGFNISDKNMGKEY	409
B5_EF033130	KSLMFGFTETNIAENYKIKTRASYFSDSLPPVKIKNLLDNEIYTIIEEGFNISDKNMGKEY	409
A4_EU341307	KLLTEIYTEDNFVKKFKVLNRKTYLNFDKAVF-KINIVPDVNYTIHGGFNLRNTNLAANF	401
A7_JQ954969	KMLTEIYTEDNFVKKFKVLNRKTYLNFDKAVF-KMNIVPEVNYTIYDGFNLNRNTNLAANF	401
A6_FJ981696	KMLTEIYTEDNFVKKFKVLNRKTYLNFDKAVF-KINIVPKVNYTIYDGFNLNRNTNLAANF	401
A1_A5HZ29	KMLTEIYTEDNFVKKFKVLNRKTYLNFDKAVF-KINIVPKVNYTIYDGFNLNRNTNLAANF	401
A5_EU679004	KMLTEIYTEDNFVKKFKVLNRKTYLNFDKAVF-KINIVPEVNYTIYDGFNLNRNTNLAANF	401
A3_DQ185900	RVLTRGTFELEFVNPFKVINRKYTYLNFDKAVF-RINIVPDENYTINGEGFNLEGAN----	397
A2_X73423	KMLTEIYTEDNFVNPFKVINRKYTYLNFDKAVF-RINIVPDENYTIKDGFNLRKGANLSTNF	401
A8_KM233166	KMLTEIYTEDNFVKKFKVLNRKTYLNFDKAVF-KINIVPDENYTIKDGFNLRKNTNLAANF	401
H_KG015617	KKIY-SFTEFNLAYEFKIKTRLGYLAENFGPFYLPNLLDDSIYTEVDGFGNIG--ALSINY	400
E9_JX424534	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRETYIGQ-YKYFKLSNLLNDSIYNISEGYNIN--TLNVNF	384
E12_KM370319	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRETYIGQ-YKYFKLSNLLNDSIYNISEGYNIN--NLKVNF	387
E11_KF861875	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRKTYIGH-HKYFRLSDLLNDSIYNISDGYNIN--TLKVNF	384
E10_KF861917	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRQTYIGQ-YKYFKLSNLLNDSIYNISEGYNIN--TLKVNF	384
E7_JN695729	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRQTYIGQ-YKYFKLSNLLNDSIYNISEGYNIN--TLKVNF	384
E8_JN695730	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRQTYIGQ-YKYFKLSNLLNDSIYNISEGYNIN--TLKVNF	384
E5_AB037711	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRQTYIGQ-YKYFKLSNLLNDSIYNISEGYNIN--NLKVNF	384
E6_AM695759	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRQTYIGQ-YKYFKLSNLLNDSIYNISEGYNIN--TLKVNF	384
E4_AB088207	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRQTYIGQ-YKYFKLSNLLNDSIYNISEGYNIN--NLKVNF	384
E3_EF028403	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRETYIGQ-YKYFKLSNLLNDSIYNISEGYNIN--NLKVNF	384
E1_Q00496	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRQTYIGQ-YKYFKLSNLLNDSIYNISEGYNIN--NLKVNF	384
E2_EF028404	KKLY-SFTEFDLATKFQVKCRQTYIGQ-YKYFKLSNLLNDSIYNISEGYNIN--NLKVNF	384
F7_GU213233	KKLF-SFTECDLAQKFQVKNRSNYLFH-FKPFRLDLLDDNIYSISEGFNIG--SLRVNN	393
F5_GU213211	DKIY-SFTEFNLAHEFKIKTRNSYLAKNFGPFYLPNLLDNIYNEADGFNIG--DLSVNY	400
F1_Q57236	KKLY-SFTEIDLANKFKVKCRNTYFIK-YGFLKVPNLLDDDIYTVSEGFNIG--NLAVNN	401
F4_GU213214	KKLY-SFTEIDLANKFKVKCRNTYFIK-YGFLKVPNLLDDDIYTVSEGFNIG--NLAVNN	401
F2_GU213209	KKLY-SFTEIDLANKFKVKCRNTYFIK-YGFLKVPNLLDDDIYTVSEGFNIG--NLAVNN	401
F3_GU213227	KKLY-SFTEIDLANKFKVKCRNTYFIK-YGFLKVPNLLDDDIYTVSEGFNIG--NLAVNN	401
F6_M92906	KKLY-SFTEIDLANKFKVKCRNTYFIK-YEFLKVPNLLDDDIYTVSEGFNIG--NLAVNN	401
T_P04958	NSIMYGFTEIELGKKFNIKTRLSYFSMNHDPVKIPNLLDDTIYNDTEGFNIESKDLKSEY	411

: : * : : * * : . : : . * : * : *

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	SGQNIERNPAL-QKLSS-ESVVDLFTKVCLRLTKN-----SRDDSTCIKV	453
DC_AB745660	SGQNIERNPAL-QKLSS-ESVVDLFTKVCLRLTRN-----SRDDSTCIQV	453
C1_P18640	MGQNLSRNPAL-RKVN-ENMLYLFTKFCHKAIDGR-----SLYNKTLDCRELLV	458
CD_AB200360	MGQNLSRNPAL-RKVN-ENMLYLFTKFCHKAIDGR-----SLYNKTLDCRELLV	458
G_Q60393	NGQNKAVNKEAYEEISL-EHLVIYRIAMCKPVMYKN-----TGKSEQCIIV	453
B4_EF051570	RGQNKAINKQAYEEISK-EHLAVYKIQMCKSVK-----VPGICIDV	449
B8_JQ964806	RGQNKAINKQAYEEISK-EHLAVYKIQMCKSVR-----APGICIDV	449
B7_JQ354985	RGQNKAINKQAYEEISK-EHLAVYKIQMCKSVK-----APGICIDV	449
B6_AB302852	RGQNKAINKQAYEEISK-EHLAVYKIQMCKSVR-----APGICIDV	449
B2_AB084152	RGQNKAINKQAYEEISK-EHLAVYKIQMCKSVR-----APGICIDV	449
B3_EF028400	RGQNKAINKQAYEEISK-EHLAVYKIQMCKSVR-----APGICIDV	449
B1_B1INP5	RGQNKAINKQAYEEISK-EHLAVYKIQMCKSVK-----APGICIDV	449
B5_EF033130	RGQNKAINKQAYEEISK-EHLAVYKIQMCKSVK-----APGICIDV	449
A4_EU341307	NGQNIENNNKFNFDKLNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLD---EGYNKALNDELICIV	457
A7_JQ954969	NGQNTNINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLD---EGYNKALNDELICIV	457
A6_FJ981696	NGQNTNINNMNFAKLNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLD---KGYNKALNDELICIV	457
A1_A5H29	NGQNTNINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLD---KGYNKALNDELICIV	457
A5_EU679004	NGQNTNINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLD---EGYNKALNDELICIV	457
A3_DQ185900	NGQNTNINSRNFTRLKNFTGLFEFYKLLCVRGIIPFKTKSLD---EGYNKALNDELICIV	453
A2_X73423	NGQNTNINSRNFTRLKNFTGLFEFYKLLCVRGIIPFKTKSLD---EGYNKALNDELICIV	457
A8_EU341307	NGQNTNINSRNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIIPFKTKSLD---EGYNKALNDELICIV	457
H_KG015617	QGQNIIGSDINSIKKLG-QGVVSRVVRCSNS-----NT-----KNSLCITV	441
E9_JX424534	RGQNPINLPRIITPTD-RGLVKKIIRFCKNI-----VS----VKGIRK--SICIEV	429
E12_KM370319	RGQNPINLPRIITPTG-RGLVKKIIRFCKNI-----VS----VKGIRK--SICIEV	432
E11_KF861875	RGQNTNINLPRIITPTG-RGVVRKIIRFCTNI-----FS----PKGIRK--SICIEV	429
E10_KF861917	RGQNTNINLPRIITQLTG-RGLVKKIIRFCKNI-----VF----SKGITK--SICIEI	429
E7_JN695729	RGQNTNINLPRIITQLTG-RGLVKKIIRFCKNI-----VF----SKGITK--SICIEI	429
E8_JN695730	RGQNTNINLPRIITQLTG-RGLVKKIIRFCKNI-----VF----SKGITK--SICIEI	429
E5_AB037711	RGQNPINLPRIITPTG-RGLVKKIIRFCKNI-----VS----VKGIRK--SICIEI	429
E6_AM695759	RGQNTNINLPRIITPTG-RGLVKKIIRFCKNI-----VF----SKGIRK--SICIEI	429
E4_AB088207	RGQNPINLPRIITPTG-RGLVKKIIRFCKNI-----VS----VKGIRK--SICIEI	429
E3_EF028403	RGQNPINLPRIIKPTG-RGLVKKIIRFCKNI-----VS----VKGIRK--SICIEI	429
E1_Q00496	RGQNPINLPRIITPTG-RGLVKKIIRFCKNI-----VS----VKGIRK--SICIEI	429
E2_EF028404	RGQNPINLPRIITPTG-RGLVKKIIRFCKNI-----VS----VKGIRK--SICIEI	429
F7_GU213233	NGQININLSRVGPIPD-NGLVERFVGLCKSI-----VS----KKGTKN--SLCIV	438
F5_GU213211	KGQVIGSDIDSIKKLEG-QGVVSRVVRCLNS-----SF----KKNKTK--PLCITV	445
F1_Q57236	RGQNIKLNPKIIDSIPD-KGLVEKIVKFKSV-----IP----RKGTKAPPRLCIRV	448
F4_GU213214	RGQININLPKIIDSIPD-KGLVEKIVKFKSV-----IP----RKGTKAPPRLCIRV	448
F2_GU213209	RGQININLPKIIDSIPD-KGLVEKIVKFKSV-----IP----RKGTKQSPSLCIRV	448
F3_GU213227	RGQININLPKIIDSIPD-KGLVEKIVKFKSV-----IP----RKGTKQSPSLCIRV	448
F6_M92906	RGQSIKLNPKIIDSIPD-KGLVEKIVKFKSV-----IP----RKGTKAPPRLCIRV	448
T_P04958	KGQNMVRVNTNAFRNVDG-SGLVSKLIGLCKKIIPPTNIRENLYNRTASLTDLGGELCIKI	470
	** : : .*	:

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	KNRRLPYVADKDSISQE-IFENKIITDETNVQNYSDKF---SLDESILDGQVPINPEIVD	509
DC_AB745660	KNNTLPYVADKDSISQE-IFESQIITDETNVENYSDNF---SLDESILDAKVPNPEAVD	509
C1_P18640	KNTDLPFIGDISDVKTD-IFLRKDINEETEVIYYPDNV---SVDQVILSKNTS-EHGQLD	513
CD_AB200360	KNTDLPFIGDISDIKTD-IFLSKDINEETEVIDYYPDNV---SVDQVILSKNTS-EHGQLD	513
G_Q60393	NNEDLFFIADKNSFSKD-LAKAETIAYNTQNNTIENN---SIDQLILDNDLSSGID-L-	507
B4_EF051570	DNENLFFIADKNSFSDD-LSKNERVEYNTQNNYIGNDF---PINELILDIDLISKIE-L-	503
B8_JQ964806	DNEDLFFIADKNSFSDD-LSKNERIEYNTQSNYIENDF---SINELILDIDLISKIE-L-	503
B7_JQ354985	DNEDLFFIADKNSFSDD-LSKNERIEYNTKNIYIENYF---SINELILDIDLISKIE-L-	503
B6_AB302852	DNEDLFFIADKNSFSDD-LSKNERIEYNTQSNYIENRS---SIDELILDIDLISKIE-L-	503
B2_AB084152	DNEDLFFIADKNSFSDD-LSKNERIEYNTQSNYIENRS---SIDELILDIDLISKIE-L-	503
B3_EF028400	DNEDLFFIADKNSFSDD-LSKNERIEYNTQSNYIENRS---SIDELILDIDLISKIE-L-	503
B1_B1INP5	DNEDLFFIADKNSFSDD-LSKNERIEYNTQSNYIENDF---PINELILDIDLISKIE-L-	503
B5_EF033130	DNEDLFFIADKNSFSDD-LSKNERIAYNTQNNYIENDF---SINELILDIDLISKIE-L-	503
A4_EU341307	NNWDLFFSPSEDNFTND-LDKVEIITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFFNFDNEPENT-	515
A7_JQ954969	NNWDLFFSPSEDNFTND-LNKGEIITSDTNIEAAEENISSDLIQQYYLTFFNFDNEPENI-	515
A6_FJ981696	NNWDLFFSPSEDNFTND-LNKGEIITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFFNFDNEPENI-	515
A1_A5HZZ9	NNWDLFFSPSEDNFTND-LNKGEIITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFFNFDNEPENI-	515
A5_EU679004	NNWDLFFSPSEDNFTND-LNKGEIITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFFNFDNEPENI-	515
A3_DQ185900	NNWDLFFSPSEDNFTND-LDKVEIITADTNIEAAEENISSDLIQQYYLTFFNFDNEPENI-	511
A2_X73423	NNWDLFFSPSEDNFTND-LDKVEIITADTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFFNFDNEPENI-	515
A8_KM233166	NNWDLFFSPSEDNFTND-LDKVEIITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFFNFDNEPENI-	515
H_KGO15617	NNRDLFFIASQESYAGENTINTYKEIDDTTTLDPSEFEDILD---KVILNFNEQVPIQ-M-	495
E9_JX424534	NNGDLFFVASEKSYNNDSINIPKEIDDTVTLNNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	483
E12_KM370319	NNGELFFVASENSYNDDNINTPKEIDDTVTSSNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	486
E11_KF861875	NNGELFFVASENSYNDDNINTSKEIDDTVTSSNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	483
E10_KF861917	NNGELFFVASENSYNDDNINTPKEIDDTVTSSNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	483
E7_JN695729	NNGELFFVASENSYNDDNINTPKEIDDTVTSSNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	483
E8_JN695730	NNGELFFVASENSYNDDNINTPKEIDDTVTSSNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	483
E5_AB037711	NNGELFFVASENSYNDDNINTPKEIDDTVTSSNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	483
E6_AM695759	NNGELFFVASENSYNDDNINTPKEIDDTVTSSNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	483
E4_AB088207	NNGELFFVASENSYNDDNINTPKEIDDTVTSSNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	483
E3_EF028403	NNGELFFVASENSYNDDNINTPKEIDDTVTSSNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	483
E1_Q00496	NNGELFFVASENSYNDDNINTPKEIDDTVTSSNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	483
E2_EF028404	NNGELFFVASENSYNDDNINTPKEIDDTVTSSNNYENDLD---QVILNFNSESAPG-L-	483
F7_GU213233	NNRDLFFVASESSYNENGINSPEKIDDTTITNNYKKNLD---EVILDYNSDAIPN-L-	492
F5_GU213211	NNGDLFFIASEDSYGEDTINTPKEIDDTTTLVPSFKNILD---KVILDFNKQVTPQ-I-	499
F1_Q57236	NNRELFFVASESSYNENDINTPKEIDDTTNLNNYRNNLD---EVILDYNSSETIPQ-I-	502
F4_GU213214	NNRELFFVASESSYNENDINTPKEIDDTTNLNNYRNNLD---EVILDYNSSETIPQ-I-	502
F2_GU213209	NNRELFFVASESSYNESDINTPKEIDDTTNLNNYRNNLD---EVILDYNSSETIPQ-I-	502
F3_GU213227	NNRELFFVASESSYNESDINTPKEIDDTTNLNNYRNNLD---EVILDYNSSETIPQ-I-	502
F6_M92906	NNSELFFVASESSYNENDINTPKEIDDTTNLNNYRNNLD---EVILDYNSQTIPQ-I-	502
T_P04958	KNEDLTFIAEKNSFSEE-PFQDEIVSYNTKNKPLNFNY---SLDKIIVDYNLQSKIT-L-	524

. * : . . . : : . : : .

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	PLLPNVNMEPL-----NLPGEI--VFYDDITKYVD--YLNSYYYLESQKLSNNVENITLT	561
DC_AB745660	PLLPNVNMEPL-----NVPGEI--VFYDDITKDVD--YLNSYYYLEAQKLSNNVENITLT	561
C1_P18640	LLYPSIDSESE-----ILPGENQ--VFYDNRTQNV--YLNSYYYLESQKLSNDNVEDFTFT	565
CD_AB200360	LLYPIIEGESQ-----VLPGENQ--VFYDNRTQNV--YLNSYYYLESQKLSNDNVEDFTFT	565
G_Q60393	---PNENTEPFTNFDDIDI PVYIK--QSALKKIFVD--GDSLFEYLHAQTFPSNIENLQLT	561
B4_EF051570	---PSENTESLTDFN--VDVPVYEK--QPAIKKVFTD--ENTIFQYLYSQTFFPLNIRDISLT	556
B8_JQ964806	---PSENTESLTDFN--VDVPVYEK--QPAIKKIFTD--ENTIFQYLYSQTFFPLDIRDISLT	556
B7_JQ354985	---PSENTESLTDFN--VDVPVYEK--QPAIKKIFTD--ENTIFQYLYSQTFFPLDIRDISLT	556
B6_AB302852	---PSENTESLTDFN--VDVPVYEK--QPAIKKIFTD--ENTIFQYLYSQTFFPLDIRDISLT	556
B2_AB084152	---PSENTESLTDFN--VDVPVYEK--QPAIKKIFTD--ENTIFQYLYSQTFFPLDIRDISLT	556
B3_EF028400	---PSENTESLTDFN--VDVPVYEK--QPAIKKIFTD--ENTIFQYLYSQTFFPLDIRDISLT	556
B1_B1INP5	---PSENTESLTDFN--VDVPVYEK--QPAIKKIFTD--ENTIFQYLYSQTFFPLDIRDISLT	556
B5_EF033130	---PSENTESLTDFN--VYVPVYK--QPAIKKIFTD--ENTIFQYLYSQTFFPLDIRDISLT	556
A4_EU341307	---SIENLSSD--IIG--QLEPMPNIERFPNGKKYELN--KYTMFHYLRAQEFKHSNSRIILT	569
A7_JQ954969	---SIENLSSD--IIG--QLELMPNIERFPNGKKYELD--KYTMFHYLRAQEFYGNRSRIILT	569
A6_FJ981696	---SIENLSSD--IIG--QLELMPNIERFPNGKKYELD--KYTMFHYLRAQEFYHGSRIIDLT	569
A1_A5HZZ9	---SIENLSSD--IIG--QLELMPNIERFPNGKKYELD--KYTMFHYLRAQEFYHGSRIALT	569
A5_EU679004	---SIENLSSD--IIG--QLELMPNIERFPNGKKYELD--KYTMFHYLRAQEFYHGSRIILT	569
A3_DQ185900	---SIENLSSD--IIG--QLEPMPNIERFPNGKKYELD--KYTMFHYLRAQEFYHGSRIILT	565
A2_X73423	---SIENLSSD--IIG--QLEPMPNIERFPNGKKYELD--KYTMFHYLRAQEFYHGSRIILT	569
A8_KM233166	---SIENLSSD--IIG--QLEPMPNIERFPNGKKYELD--KYTMFHYLRAQEFYHGSRIALT	569
H_KG015617	---PNRNVSTD--IQKDNYPKYDYNRTDIIDS YE VGRNYNTFFYLNAQKFSPNESNITLT	551
E9_JX424534	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	538
E12_KM370319	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	541
E11_KF861875	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	538
E10_KF861917	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	538
E7_JN695729	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	538
E8_JN695730	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	538
E5_AB037711	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	538
E6_AM695759	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	538
E4_AB088207	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	538
E3_EF028403	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	538
E1_Q00496	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	538
E2_EF028404	---SDEKLNLNLT--IQDDYIPKYDSNGTSDIEQHDVN--ELNVFFYLDAQKVP EGENNVNLT	538
F7_GU213233	---SSRLNLNLT--AQDYSYVPKYDSNGTSEIKEYTVD--KLNFFYLDAQKVP EGENNVNLT	547
F5_GU213211	---PNRRIRTD--IQEDNYIPEYDSNGTSEIEEYNV--DLNAFFYLHAQKVP EGETNISLT	554
F1_Q57236	---SNQTLNLT--VQDYSYVPKYDSNGTSEIEEYNV--DLNVFFYLHAQKVP EGETNISLT	557
F4_GU213214	---SSQTLNLT--VQDYSYVPKYDSNGTSEIEEYNV--DLNAFFYLHAQKVP EGETNISLT	557
F2_GU213209	---SNRTLNLNLT--VQDYSYVPKYDSNGTSEIEEYDVV--DFNVFFYLHAQKVP EGETNISLT	557
F3_GU213227	---SNRTLNLNLT--VQDYSYVPKYDSNGTSEIEEYDVV--DFNVFFYLHAQKVP EGETNISLT	557
F6_M92906	---SNRTLNLNLT--VQDYSYVPKYDSNGTSEIEEYDVV--DFNVFFYLHAQKVP EGETNISLT	557
T_P04958	---PNDRTTPVTKGIP--YAP EYKSNAASTIEIHNID--DNTIYQYLYAQKSPTTLQRITMT	579

. : ** : *

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	TSVEEALGYSNKIYTFPLPSLA-EKVNKGQAGLFLNWANEVVEDEFTTNIMKKDTLDKISD	620
DC_AB745660	TSVEEALGYSNKIYTFPLPSLA-EKVNKGQAGLFLNWANEVVEDEFTTNIMKKDTLDKISD	620
C1_P18640	RSIEEALDNSAKVYTYFPTLA-NKVNAGVQGGFLMWANDVVEDEFTTNILRKDTLDKISD	624
CD_AB200360	TSIEEALDNSGKVYTYFFPKLA-DKVNTGVQGGFLMWANDVVEDEFTTNILRKDTLDKISD	624
G_Q60393	NSLNDALRNNNKVYTFSTNLVEKANTVVGASLFVNWVKGVIDDFTSSESTQKSTIDKVSD	621
B4_EF051570	SSFDDALLVSSKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQIVDDFVIEANKSSSTMDKIAD	616
B8_JQ964806	SSFDDALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQIVDDFVIEANKSNSTMDKIAD	616
B7_JQ354985	SSFDDALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQIIDDVFIEANKSSSTMDKIAD	616
B6_AB302852	SSFDDALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQIVDDFVIEANKSNSTMDKLAD	616
B2_AB084152	SSFDDALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQIVDDFVIEANKSSSTMDKIAD	616
B3_EF028400	SSFDDALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQIVDDFVIEANKSSSTMDKIAD	616
B1_B1INP5	SSFDDALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQIVNDFVIEANKSNSTMDKIAD	616
B5_EF033130	SSFDDALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQIVDDFVIEANKSSSTMDKIAD	616
A4_EU341307	NSAKEALLKPNIVYTFSSSKYIKAINKAVEAVTFVNWIENLVYDFTDETNEVSTMDKIAD	629
A7_JQ954969	NSVNEALLNPSSVYTFSSDYVKKANEATEAAMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTMDKIAD	629
A6_FJ981696	NSVNEALLNPESHVYTFSSDYVKKVKNKATEAAMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTMDKIAD	629
A1_A5HZZ9	NSVNEALLNPSSVYTFSSDYVKKVKNKATEAAMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTMDKIAD	629
A5_EU679004	NSVNEALLNPSSVYTFSSDYVKKVKNKATEAAMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTMDKIAD	629
A3_DQ185900	NSAEEALLKPNVAYTFSSSKYVKKINKAVEAVIFLSWAEELVYDFTDETNEVTTMDKIAD	625
A2_X73423	NSAEEALLKPNVAYTFSSSKYVKKINKAVEAFMFLNWAEELVYDFTDETNEVTTMDKIAD	629
A8_KM233166	NSVNEALLNPSSVYTFSSDYVKKVKNKATEAAMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTMDKIAD	629
H_KG015617	SSFDTGLLEGSKVYTFSSSDFINNINKPVQALLFIEWVKQVIRDFTEATKTSTVDKLDK	611
E9_JX424534	SSIDTALLEQSKIYTFSSSEFINNVNKPQAAFLVSWIQQVLVDFTEATQKSTVDKIAD	598
E12_KM370319	SSIDTALLEQPKIYTFSSSEFINNVNKPQAVLFVSWIQQVLVDFTEATQKSTVDKIAD	601
E11_KF861875	SSIDTALLEQPKIYTFSSSKFISNLNKTMQAALFVSWIQQVLVDFTEATQKSTVDKIAD	598
E10_KF861917	SSIDTALLEQPKIYTFSSSEFINNVNKPQAAFLVSWIQQVLVDFTEANQKSTVDKIAD	598
E7_JN695729	SSIDTALLEQPKIYTFSSSEFINNVNKPQAAFLVSWIQQVLVDFTEANQKSTVDKIAD	598
E8_JN695730	SSIDTALLEQPKIYTFSSSEFINNVNKTQAAFLVSWIQQVLVDFTEANQKSTVDKIAD	598
E5_AB037711	SSIDTALLEQPKIYTFSSSEFINNVNKPQAAFLVSWIQQVLVDFTEANQKSTVDKIAD	598
E6_AM695759	SSIDTALLEQPKIYTFSSSEFINNVNKPQAAFLVSWIQQVLVDFTEANQKSTVDKIAD	598
E4_AB088207	SSIDTALLEQPKIYTFSSSEFINNVNKPQAAFLVSWIQQVLVDFTEANQKSTVDKIAD	598
E3_EF028403	SSIDTALLEQPKIYTFSSSEFINNVNKPQAAFLVSWIQQVLVDFTEANQKSTVDKIAD	598
E1_Q00496	SSIDTALLEQPKIYTFSSSEFINNVNKPQAAFLVSWIQQVLVDFTEANQKSTVDKIAD	598
E2_EF028404	SSIDTALLEQPKIYTFSSSEFINNVNKPQAAFLVSWIQQVLVDFTEANQKSTVDKIAD	598
F7_GU213233	SSVNTALLDASKVYTFSSSDFINTVKNKPQAAFLVSWIQQVINDFTTEATQKSTIDKIAD	607
F5_GU213211	SSIDTALSEESKVYTFSSSEFIDTINEPVNAALFIDWISKVIRDFTEATQKSTVDKIAD	614
F1_Q57236	SSIDTALSEESQVYTFSSSEFINTINKPVHAALFISWINQVIRDFTEATQKSTFDKIAD	617
F4_GU213214	SSIDTALSEESKVYTFSSSEFINNINKPVHAALFIGWISQVIRDFTEATQKSTVDKIAD	617
F2_GU213209	SSIDTALLEESKVYTFSSSEFIDTINKPVNAALFIDWISKVIRDFTEATQKSTVDKIAD	617
F3_GU213227	SSIDTALLEESKVYTFSSSEFIDTINESVNAALFIDWINKVIRDFTEATQKSTVDKIAD	617
F6_M92906	SSIDTALLEESKD-IFSSSEFIDTINKPVNAALFIDWISKVIRDFTEATQKSTVDKIAD	616
T_P04958	NSVDDALINSTKIYSYFSSVI-SKVNQGAQGILFLQWVRDIIDDFTNESQKTTIDKISD	638
	* . . * : : * * * : : * * : . * * : *	

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	VSVIIPYIGPALNIGNSALRGNFNQAFATAGVAFLLLEGFPFTIPALGVFTFYSSIQ---	677
DC_AB745660	VSAIIPYIGPALNIGNSALRGNFKQAFATAGVAFLLLEGFPFTIPALGVFTFYSSIQ---	677
C1_P18640	VSAIIPYIGPALNISNSVRRGNFTEAFAVTGVTILLEAFPEFTIPALGAFVIYSKVQ---	681
CD_AB200360	VSAIIPYIGPALNISNSVRRGNFTEAFAVTGVTILLEAFQFETIPALGAFVIYSKVQ---	681
G_Q60393	VSIIPYIGPALNVGNETAKGNFKNAFEIGGAAILMEFIPELLIPVIVGFFTLESVVG---	678
B4_EF051570	ISLIVPPIGLALNVGNETAKGNFESAFEIAGSSILLEFIPELLIPVVGAFLLLESYID---	673
B8_JQ964806	ISLIVPPIGLALNVGNETAKGNFENAFEIAGSSILLEFIPELLIPVVGAFLLLESYID---	673
B7_JQ354985	ISLIVPPIGLALNVGNETAKGNFENAFEIAGASILLEFIPELLIPVVGAFLLLESYID---	673
B6_AB302852	ISLIVPPIGLALNVGNETAKGNFENAFEIAGASILLEFIPELLIPVVGAFLLLESYID---	673
B2_AB084152	ISLIVPPIGLALNVGNETAKGNFENAFEIAGASILLEFIPELLIPVVGAFLLLESYID---	673
B3_EF028400	ISLIVPPIGLALNVGNETAKGNFENAFEIAGASILLEFIPELLIPVVGAFLLLESYID---	673
B1_B1INP5	ISLIVPPIGLALNVGNETAKGNFENAFEIAGASILLEFIPELLIPVVGAFLLLESYID---	673
B5_EF033130	ISLIVPPIGLALNVGNETAKGNFENAFEIAGASILLEFIPELLIPVVGAFLLLESYID---	673
A4_EU341307	ITIVIPYIGPALNIGNMIYKGEFVEAIIIFSGAVILLEIVPEIAPVLGTFALVSVS---	686
A7_JQ954969	ITIVIPYIGPALNIGNMVMYKKKFEEALIFSGAVILLEFVPEIVLPLGTALVSVTS---	686
A6_FJ981696	ITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAPVLGTFALVSYIA---	686
A1_A5HZ29	ITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAPVLGTFALVSYIA---	686
A5_EU679004	ITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAPVLGTFALVSYIA---	686
A3_DQ185900	ITIVIPYIGPALNIGNMVSKEGFVEAILFTGVVALLEFIPEYSLPVFGTFALVSYIA---	682
A2_X73423	ITIVIPYIGPALNIGNMLSKGEFVEAIIFTGVVAMLEFIPEYALPVFGTFALVSYIA---	686
A8_KM233166	ITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAPVLGTFALVSYIA---	686
H_KG015617	ISLVVPYIGLALNIGDEIYKQHFAEAVELVGAGILLEFSPEFLIPTLLIFTIKGYLTGSI	671
E9_JX424534	ISIVVPYIGLALNIGNESQKGNFKDALELLGAGILLEFVPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	657
E12_KM370319	ISIVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFVPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	660
E11_KF861875	ISIVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	657
E10_KF861917	ISIVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	657
E7_JN695729	ISIVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	657
E8_JN695730	ISIVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	657
E5_AB037711	ISIVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFVPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	657
E6_AM695759	ISIVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	657
E4_AB088207	ISIVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	657
E3_EF028403	ISIVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	657
E1_Q00496	ISIVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	657
E2_EF028404	ISIVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLG-SS	657
F7_GU213233	ISLVVPYVGLALNIGNEVQKGNFKEAIELLGAGILLEFVPELLIPTILVFTIKSFIN-SD	666
F5_GU213211	ISLIVPYPVGLALNIVNETEKGNFKEAFELLGAGILLEFVPELAIPIVILVFTIKSYID-SY	673
F1_Q57236	ISLVVPYVGLALNIGNEVQKENFKEAFELLGAGILLEFVPELLIPTILVFTIKSFIG-SS	676
F4_GU213214	ISLIVPYPVGLALNIGNDARKGNFKEAFELLGAAILLEVVPPELLIPVILVFTIKSFID-SS	676
F2_GU213209	ISLIVPYPVGLALNIVIEAEKGNFEEAFELLGAGILLEFVPELTIPVILVFTIKSYID-SY	676
F3_GU213227	ISLIVPYPVGLALNIVIDAEGKNFQEAPELLGAGILLEFVPELTIPVILVFTIKSYID-SY	676
F6_M92906	ISLIVPYPVGLALNIIIEAEKGNFEEAFELLGVGILLEFVPELTIPVILVFTIKSYID-SY	675
T_P04958	VSTIVPPIGPALNIVKQGYEGNFIGALETTGVVLLLEYIPEITLPLVIAALSIAESST---	695

:: ::*: * *: . . * * * :*: * :* . : :

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	-EREKIIKTIENCLEQRVKRWKDSYQWMVSNWLSRITTFQFNHINYQMYDSLQYQADAIKA	736
DC_AB745660	-EREKIIKTIENCLEQRVKRWKDSYQWMVSNWLSRITTFQFNHISYQMYDSLQYQADAIKA	736
C1_P18640	-ERNEIIKTIIDNACLEQRIKRWKDSYEWMMGTWLSRIITQFNHISYQMYDSLQYQADAIKA	740
CD_AB200360	-ERNEIIKTIIDNACLEQRIKRWKDSYEWMMGTWLSRIITQFNHISYQMYDSLQYQADAIKA	740
G_Q60393	-NKGHIIMTISNALKKRDQKWTDMYGLIVSQWLSTVNTQFYTIKERMYNALNNQSQAIEK	737
B4_EF051570	-NKNKIIKTIIDNALTZRVEKWDIMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIKEGMYKALNYQAQALEE	732
B8_JQ964806	-NKNKIIKTIIDNALTZRVEKWDIMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIKEGMYKALNYQAQALEE	732
B7_JQ354985	-NKNKIIKTIIDNALTZRVEKWDIMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIKEGMYKALNYQAQALEE	732
B6_AB302852	-NKNKIIKTIIDNALTZRDEKWRDMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIKEGMYKALNYQAQALEE	732
B2_AB084152	-NKNKIIKTIIDNALTZRDEKWDIMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIKEGMYKALNYQAQALEE	732
B3_EF028400	-NKNKIIKTIIDNALTZRDEKWDIMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIKEGMYKALNYQAQALEE	732
B1_B1INP5	-NKNKIIKTIIDNALTZRNEKWSDMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIKEGMYKALNYQAQALEE	732
B5_EF033130	-NKNKIIETINSALTZRDEKWDIMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIKEGMYKALNYQAQALEE	732
A4_EU341307	-NKVLTVQTIIDNALSKEKWDVEYKYIVTNWLAIVNTQINLIREKMKKALENQAQEAATKA	745
A7_JQ954969	-NKVLTVRTIIDNALSKEKWDVEYKYIVTNWLAIVNTQINLIREKMKKALENQAQEAATKA	745
A6_FJ981696	-NKVLTVQTIIDNALSKEKWDVEYKYIVTNWLAIVNTQINLIREKMKKALENQAQEAATKA	745
A1_A5H229	-NKVLTVQTIIDNALSKEKWDVEYKYIVTNWLAIVNTQINLIREKMKKALENQAQEAATKA	745
A5_EU679004	-NKVLTVQTIIDNALSKEKWDVEYKYIVTNWLAIVNTQINLIREKMKKALENQAQEAATKA	745
A3_DQ185900	-NKVLTVQTIIDNALSKEKWDVEYKYIVTNWLAIVNTQINLIREKMKKALENQAQEAATKA	741
A2_X73423	-NKVLTVQTIIDNALSKEKWDVEYKYIVTNWLAIVNTQINLIREKMKKALENQAQEAATKA	745
A8_KM233166	-NKVLTVQTIIDNALSKEKWDVEYKYIVTNWLAIVNTQINLIREKMKKALENQAQEAATKA	745
H_KG015617	RDKDKIIKTLDNALNVRDQKWKELRWVVSQWLTTINTQFNKRKEQMYKALKNQATATKK	731
E9_JX424534	DNKNKVIKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWITKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	717
E12_KM370319	DNKNKIIKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWITKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	720
E11_KF861875	DNKNKVIKAINNALKERDENWKEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	717
E10_KF861917	DNKNKVIKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	717
E7_JN695729	DNKNKVIKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	717
E8_JN695730	DNKNKVIKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	717
E5_AB037711	DNKNKVIKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	717
E6_AM695759	DNKNKVIKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	717
E4_AB088207	DNKNKVIKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	717
E3_EF028403	DNKNKVIKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	717
E1_Q00496	DNKNKVIKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	717
E2_EF028404	DNKNKVIKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNALKT	717
F7_GU213233	DSKNKIIKAINNALRERELKWKVEVYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNVQDGIKK	726
F5_GU213211	ENKNKIIKAINNSLIEREAKWKEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNVQDAIKT	733
F1_Q57236	ENKNKIIKAINNSLIEREAKWKEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNVQDAIKT	736
F4_GU213214	KNEDKIIKAINNSLIEREAKWKEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNVQDAIKT	736
F2_GU213209	ENKNKAIKAINNSLIEREAKWKEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNVQDAIKT	736
F3_GU213227	ENKNKAIKAINNALIEREAKWKEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNVQDAIKT	736
F6_M92906	ENKNKAIKAINNSLIEREAKWKEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNVQDAIKT	735
T_P04958	-QKEKIIKTIIDNFLEKRYEKWIEVYKLVKAKWLGTVNTQFQKRSYQMYRSLEYQVDAIKK	754
	.. : :... * * . * : * * : : ** : * : * . * . .	

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	KIDLEYKKYSGSDKENI--KSQVENLKNLSLDVKISEAMNNINKFIRECSVTYLFFKNMLPK	794
DC_AB745660	KIDLEYKKYSGSDKENI--KSQVENLKNLSLDVKISEAMNNINKFIRECSVTYLFFKNMLPK	794
C1_P18640	KIDLEYKKYSGSDKENI--KSQVENLKNLSLDVKISEAMNNINKFIRECSVTYLFFKNMLPK	798
CD_AB200360	KIDLEYKKYSGSDKENI--KSQVENLKNLSLDKISEAMNNINKFIRECSVTYLFFKNMLPK	798
G_Q60393	IIEDQYNRYSEEDKMNI--NIDFNDIDFKLNQSNINLAINNIDDFINQCSIYSYLMNRMIPL	795
B4_EF051570	IIKYKYNIIYSEEKSI--NINFNDINSKLNDGQNAMDNDNFINECSVSYLMKKMIPL	790
B8_JQ964806	IIKYKYNIIYSEKEKSI--SIDFNDSKLNEGAINQDINDNFINECSVSYLMKKMIPL	790
B7_JQ354985	IIKYKYNIIYSEKEKLI--NIDFNDINSKLNEGAINQDINNFINNECSVSYLMKKMIPL	790
B6_AB302852	IIKYKYNIIYSEKEKSI--NIDFNDINSKLNEGAINQDINNFINNECSVSYLMKKMIPL	790
B2_AB084152	IIKYKYNIIYSEKEKSI--NIDFNDINSKLNEGIAVDNNDNFINECSVSYLMKKMIPL	790
B3_EF028400	IIKYKYNIIYSEKEKSI--NIDFNDINSKLNEGAINQDINNFINNECSVSYLMKKMIPL	790
B1_BLINP5	IIKYRNYIIYSEKEKSI--NIDFNDINSKLNEGAINQDINNFINNGCSVSYLMKKMIPL	790
B5_EF033130	IIKYKYNIIYSEKRSI--NIDFDVNSKLNEGAINQDINNFINNECSVSYLMKKMIPL	790
A4_BU341307	IINYQYNQYTEEEKNNI--NFNIDDLSSKLNESINSAMININKFLDQC SVSYLMNSMIPY	803
A7_JQ954969	IINYQYNQYTEEEKNNI--NFNIGDLSSKLNDISINKAMININKFLDQC SVSYLMNSMIPQ	803
A6_FJ981696	IINYQYNQYTEEEKNNI--NFNIDDLSSKLNESINSAMININKFLDQC SVSYLMNSMIPY	803
A1_A5HZZ9	IINYQYNQYTEEEKNNI--NFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCVSVSYLMNSMIPY	803
A5_EU679004	IINYQYNQYTEEEKNNI--NFNIGDLSSKLNDISINKAMININKFLNQCVSVSYLMNSMIPY	803
A3_DQ185900	IINYQYNQYTEEEKNNI--NFNIDDLSSKLNR SINRAMININKFLDQC SVSYLMNSMIPY	799
A2_X73423	IINYQYNQYTEEEKNNI--NFNIDDLSSKLNESINSAMININKFLDQC SVSYLMNSMIPY	803
A8_KM233166	IINYQYNQYTEEEKNNI--NFNIDDLSSKLNESINSAMTINKFLDQC SVSYLMNSMIPY	803
H_KGO15617	IIEKNYNNYTDEKSKIDSSYNINEIERTLNEKINLAMKNIEEQFITESSIAYLINI INNE	791
E9_JX424534	IIESKYSNTLEEKNELTNKYDIEQIENELNQKVS IAMNNIDRFLT ESSISYLMKLINEV	777
E12_KM370319	IIESKYSNTLEEKNELTNKYDIKQIENELNQKVS IAMNNIDRFLT ESSISYLMKLINEV	780
E11_KF861875	IIESKYSNTLEEKNELTNKYDIEQIENELNQVTSIAMNNIEIFLT ESSISYLMKLINEV	777
E10_KF861917	IIESKYSNTLEEKNELTNKYDIEQIENELNQKVS IAMNNIEIFLT ESSISYLMKLINEV	777
E7_JN695729	IIESKYSNTLEEKNELTNKYDIKQIENELNQKVS IAMNNIDRFLT ESSISYLMKLINEV	777
E8_JN695730	IIESKYSNTLEEKNELTNKYDIEQIENELNQKVS IAMNNIEIFLT ESSISYLMKLINEV	777
E5_AB037711	IEEFKYSNTLEEKBELKNYDIEQIENELNQKVS IAMNNIDRFLT ESSISYLMKLINEV	777
E6_AM695759	IIESKYSNTLEEKNELTNKYDIEQIENELNQKVS IAMNNIEIFLT ESSISYLMKLINEV	777
E4_AB088207	IIESKYSNTLEEKNELTNKYDIEQIENELNQKVS IAMNNIDRFLT ESSISYLMKLINEV	777
E3_EF028403	IIESKYSNTLEEKNELTNKYDIKQIENELNQKVS IAMNNIDRFLT ESSISYLMKLINEV	777
E1_Q00496	IIESKYSNTLEEKNELTNKYDIKQIENELNQKVS IAMNNIDRFLT ESSISYLMKLINEV	777
E2_EF028404	IIESKYSNTLEEKNELTNKYDIKQIENELNQKVS IAMNNIDRFLT ESSISYLMKLINEV	777
F7_GU213233	IEEYKNNYTLDEKNRLKA EYNIISIKEELNKKVSLAMQNDRFLT ESSISYLMKLINEA	786
F5_GU213211	AIEYKNNYTSDEKNRLESEYNNINIEEBLNKKVSLAMKNIERFT ESSISYLMKLINEA	793
F1_Q57236	VIEYKNNYTSDBERNRLESEYNNINIEEBLNKKVSLAMENIERFIT ESSIFYLMKLINEA	796
F4_GU213214	VIEYKNNYTSDEKNRLESEYNNINIEEBLNKKVSLAMKNIERFI AESSISYLMKLINEA	796
F2_GU213209	AIEYKNNYTSDEKNRLESEYNNINIEEBLNKKVSLAMKNIERFM TESSISYLMKLINEA	796
F3_GU213227	AIEYKNNYTSDEKNRLESEYNNINIEEBLNKKVSLAMKNIERFM TESSISYLMKLINEA	796
F6_M92906	AIEYKNNYTSDEKNRLESEYNNINIEEBLNKKVSLAMKNIERFM TESSISYLMKLINEA	795
T_P04958	IIDEYYKIYSGPDKEQI--ADEINN LKNLEKANKAMININI FMRESSSFLVNQMINE	812
	* . * : * : * : : : : : : : * : * : * : * : * : * : *	

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	VIDELNKFDLRTKTELINLIDSHNIILV-GEVDRLKAKVNESFENTMPFNIFSYTNNSSL	853
DC_AB745660	VIDELNKFDLRTKTELINLIDSHNIILV-GEVDRLKAKVNESFENTIPFNIFSYTNNSSL	853
C1_P18640	VIDELNEFDRNTKAKLINLIDSHNIILV-GEVDKLKAKVNNFQNTIPFNIFSYTNNSSL	857
CD_AB200360	VIDELNKFDLRTKTELINLIDSHNIILV-GEVDRLKAKINESFENTIPFNIFSYTNNSSL	857
G_Q60393	AVKKLLDFDNLKRDLLLEYIDTNELYL-LDEVNILKSKVNRHLKDSIPFDLSLYTKDTIL	854
B4_EF051570	AVKKLLDFDNTLKKNLLNYIDENKLYL-IGSVEDEKSKVDKYLKTIIPFDLSTYTNNNEIL	849
B8_JQ964806	AVEKLLDFDNTLKKNLLNYIDENKLYL-IGSAEYKSKVDKHLKTIIMTFDLSMYTNNTIL	849
B7_JQ354985	AVEKLLDFDNLKKNLLNYIDENKLYL-IGSVEEEKSKVDKFFKTIIPFDLSMYTNNTIL	849
B6_AB302852	AVEKLLDFDNTLKKNLLNYIDENKLYL-IGSAEYKSKVDKHLKTIIPFDLSMYTNNTIL	849
B2_AB084152	AVEKLLDFDNTLKKNLLNYIDENKLYL-IGSAEYKSKVDKHLKTIIPFDLSMYTNNTIL	849
B3_EF028400	AVEKLLDFDNTLKKNLLNYIDENKLYL-IGSAEYKSKVDKHLKTIIPFDLSMYTNNTIL	849
B1_B1INP5	AVEKLLDFDNTLKKNLLNYIDENKLYL-IGSAEYKSKVNKYLKTIMPFDLSIYTNDTIL	849
B5_EF033130	AVEKLLDFDNTLRKNLLNYIDENKLYL-IGSAEYKSKVDKYLKTSIPFDLSTYTNNNTIL	849
A4_EU341307	AVKRLKDFDASVRDVLLKYIYDNRGTILIGQ-VNRLKDKVNNTLSADIPFQLSKYVDNKKL	862
A7_JQ954969	GVKQLKDFDTSLRDSLLKYIYDNRGTILIGQ-VDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYADNQRL	862
A6_FJ981696	AVKRLKDFDASVRDVLLKYIYDNRGTILIGQ-VDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRL	862
A1_A5H29	GVKRLDFDASLKDALLKYIYDNRGTILIGQ-VDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRL	862
A5_EU679004	GVKRLDFDASLKDALLKYIYDNRGTILIGQ-VDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRL	862
A3_DQ185900	AVKRLKDFDASVRDVLLKYIYDNRGTILIGQ-VDRLKDEVNNTLSADIPFQLSKYVNDKKL	858
A2_X73423	AVKRLKDFDASVRDVLLKYIYDNRGTILVQ-VDRLKDEVNNTLSADIPFQLSKYVDNKKL	862
A8_KM233166	AVKRLKDFDASVREVLLKYIYDNRGTILIGQ-VDRLKDKVNNTLSADIPFQLSKYVDNKKL	862
H_KG015617	TIQKLKSYDDLVRRLYLLGYIRNHSILGNS-VEELNSKVNHLDNIGIPFELSSYTNDSSL	850
E9_JX424534	KINKLREYDENVKTYLLDYITKHGSILGES-QQELNSMIIDTLNNSIPFKLSSYTDDKIL	836
E12_KM370319	KINKLREYDENVKTYLLNYIIQHGSILGES-QQELNSMVINTLNNNSIPFKLSSYTDDKIL	839
E11_KF861875	KINKLREYDENVKTYLLDYIIKHGSILGES-QQELNSMVIDTLNNSIPFKLSSYTDDKIL	836
E10_KF861917	KINKLREYDENVKTYLLDYIIKHGSILGES-QQELNSMVIDTLNNSIPFKLSSYTDDKIL	836
E7_JN695729	KINKLREYDENVKTYLLNYIIQHGSILGES-QQELNSMVTDTLNNNSIPFKLSSYTDDKIL	836
E8_JN695730	KINKLREYDENVKTYLLDYIIKHGSILGES-QQELNSMVIDTLNNSIPFKLSSYTDDKIL	836
E5_AB037711	KINKLREYDENVKTYLLDYIIQHGSILGES-QQELNSMVIDTLNNSIPFKLSSYTDDKIL	836
E6_AM695759	KINKLREYDENVKTYLLDYIIKHGSILGES-QQELNSMVIDTLNNSIPFKLSSYTDDKIL	836
E4_AB088207	KINKLREYDENVKTYLLDYIIKHGSILGES-QQELNSMVIDTLNNSIPFKLSSYTDDKIL	836
E3_EF028403	KINKLREYDENVKTYLLNYIIQHGSILGES-QQELNSMVTDTLNNNSIPFKLSSYTDDKIL	836
E1_Q00496	KINKLREYDENVKTYLLNYIIQHGSILGES-QQELNSMVTDTLNNNSIPFKLSSYTDDKIL	836
E2_EF028404	KINKLREYDENVKTYLLNYIIQHGSILGES-QQELNSMVTDTLNNNSIPFKLSSYTDDKIL	836
F7_GU213233	KINKLSEYDKRVNQYLLNYILENSSTLTSSVQELNNLVSNTLNNNSIPFELSEYTNDKIL	846
F5_GU213211	EVGKLKEYDKRVKRLLEYIFDYRLILGEQ-GGELIDLVTSTLNTSIPFELSSYTNDKIL	852
F1_Q57236	KVSKLREYDEGVKEYLLDYILSEHRSILGNS-VQELNDLVTSTLNNNSIPFELSSYTNDKIL	855
F4_GU213214	KVSELREYDEGVKEYLLDYILKNGSILGDH-VQELNDLVTSTLNNNSIPFELSSYTNDKIL	855
F2_GU213209	EVGKLKEYDKHVKSDDLNYILYHKLILGEQ-TKELIDLVTSTLNNNSIPFELSSYTNDKIL	855
F3_GU213227	EVGKLKKYDRHVKSDDLNYILYHKLILGDQ-TKELIDLVTSTLNNNSIPFELSSYTNDKIL	855
F6_M92906	KVGKLKKYDNHVKSDDLNYILDHRSILGEQ-TNELSDLVTSTLNNNSIPFELSSYTNDKIL	854
T_P04958	AKKQLEFDTQSKNILMQYIKANSKFIGITELKKLESKINKVFSTPIPFSSYKNLDC--W	870

* .:* . *: * : : .: :* .

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	KDIINEYFN <u>SINDSK</u> ILSLQNK--NALVDTSGYNAEVRVGDNVQL-NTIYTNDFKLSSS	910
DC_AB745660	KDMINEYFN <u>SINDSK</u> ILSLQNK--NTLMDTSGYNAEVRVEGNVQL-NPIFPDFKLGSS	910
C1_P18640	KDIINEYFN <u>NINDSK</u> ILSLQNRK--NTLVDTSGYNAEVSEEGDVQL-NPIFPDFKLGSS	914
CD_AB200360	KDIINEYFN <u>SINDSK</u> ILSLQNK--NALVDTSGYNAEVRLEGDVQV-NTIYTNDFKLSSS	914
G_Q60393	IQVFNNYIS <u>NISSNA</u> ILSLSYRG--GRLIDSSGYGATMNVGSDVIF-NDIGNGQFKLNS	911
B4_EF051570	IKIFNKYNS <u>EILNNI</u> ILNLRYRD--NNLIDLSGYGAKVEVYDGVKL-ND--KNQFKLTSS	904
B8_JQ964806	IKMVNKYNS <u>EILNNI</u> ILNLRYRD--NNLIDLSGYGANVEVYDGVKL-ND--KNQFKLTSS	904
B7_JQ354985	IEMVNKYNS <u>EILNNI</u> ILNLRYRD--NNLIDSSGYGAKVEVYNGVEL-ND--KNQFKLTSS	904
B6_AB302852	IEIFNKYNS <u>EILNNI</u> ILNLRYRD--NNLIDLSGYGANVEVYDGVKL-ND--KNQFKLTSS	904
B2_AB084152	IEIFNKYNS <u>EILNNI</u> ILNLRYRD--NNLIDLSGYGANVEVYDGVKL-ND--KNQFKLTSS	904
B3_EF028400	IEIFNKYNS <u>EILNNI</u> ILNLRYRD--NNLIDLSGYGAKVEVYNGVEL-ND--KNQFKLTSS	904
B1_B1INP5	IEMFNKYNS <u>EILNNI</u> ILNLRYKD--NNLIDLSGYGAKVEVYDGVKL-ND--KNQFKLTSS	904
B5_EF033130	IEIFNKYNS <u>DILNNI</u> ILNLRYRD--NNLIDLSGYGAKVEVYDGVKL-ND--KNQFKLTSS	904
A4_EU341307	LSTFTEYIK <u>NITNAS</u> ILSIVYKD--DDLIDLSRYGAEIYNGDKVYV-NSIDKNIQLNL	919
A7_JQ954969	LSTFTEYIK <u>NIINTS</u> ILNLRYES--NHLIDLSRYASKINIGSRVNF-DPIDKNIQLFNL	919
A6_FJ981696	LSTFTEYIK <u>NIINTS</u> ILSLRYEN--NHLIDLSRYASKINIGSRVNF-DPIDKNIQLFNL	919
A1_A5HZZ9	LSTFTEYIK <u>NIINTS</u> ILNLRYES--NHLIDLSRYASKINIGSKVNF-DPIDKNIQLFNL	919
A5_EU679004	LSTFTEYIK <u>NIINTS</u> ILNLRYES--NHLIDLSRYASEINIGSKVNF-DPIDKNIQLFNL	919
A3_DQ185900	LSTFTEYIK <u>NIVNTS</u> ILSIVYKK--DDLIDLSRYGAKINIGDRVYV-DSIDKNIKLNL	915
A2_X73423	LSTFTEYIK <u>NIVNTS</u> ILSIVYKK--DDLIDLSRYGAKINIGDRVYV-DSIDKNIKLNL	919
A8_KM233166	LSTFTEYIK <u>NITNTS</u> ILSIVVDKD--GRLIDLSRYGAEIYNGDKVSY-NSIDKNIKLNL	920
H_KGO15617	IRYFNKNY <u>ELKYNC</u> ILNIKYEMDRDKLVDSSGYRSRINIGTGKVF-SEIDKNIQVLSNL	909
E9_JX424534	ISYFNKFFK <u>TIKSSS</u> VLMRYKN--DKYIDTSGYDSNININGDVYV-YPTNKNQFGIYNS	893
E12_KM370319	ISYFNKFFK <u>RIKSSS</u> VLMRYKN--DKYVDTSGYDSNININGEIFI-YPTNKNQFSIFNS	896
E11_KF861875	ISYFNKFFK <u>TIKSSS</u> VLMRYKN--DKYIDTSGYDSNINIKGDFVI-YPTNKNQFGIYNN	893
E10_KF861917	ISYFNKFFK <u>RIKSSS</u> VLMRYKN--DKYVDTSGYDSNININGDVYK-YPTNKNQFGIYND	893
E7_JN695729	ISYFNKFFK <u>RIKSSS</u> VLMRYKN--DKYVDTSGYDSNININGDVYK-YPTNKNQFGIYND	893
E8_JN695730	ISYFNKFFK <u>RIKSSS</u> VLMRYKN--DKYVDTSGYDSNININGDVYK-YPTNKNQFGIYND	893
E5_AB037711	ISYFNKFFK <u>RIKSSS</u> VLMRYKN--DKYVDTSGYDSNININGEIFI-YPTNKNQFTIFNS	893
E6_AM695759	ISYFNKFFK <u>RIKSSS</u> VLMRYKN--DKYVDTSGYDSNININGDVYK-YPTNKNQFGIYNN	893
E4_AB088207	ISYFNKFFK <u>RIKSSS</u> VLMRYKN--DKYVDTSGYDSNININGDVYK-YPTNKNQFGIYND	893
E3_EF028403	ISYFNKFFK <u>RIKSSS</u> VLMRYKN--DKYVDTSGYDSNININGDVYK-YPTNKNQFGIYND	893
E1_Q00496	ISYFNKFFK <u>RIKSSS</u> VLMRYKN--DKYVDTSGYDSNININGDVYK-YPTNKNQFGIYND	893
E2_EF028404	ISYFNKFFK <u>RIKSSS</u> VLMRYKN--DKYVDTSGYDSNININGDVYK-YPTNKNQFGIYND	893
F7_GU213233	ISYFNRLYK <u>RIIDSS</u> ILNMYEN--NRFIDSSGYGSNISINGDIYI-YSTNRNQFGIYSS	903
F5_GU213211	IIYFNRLYK <u>KIKDSS</u> ILDMRYEN--NKFIDISGYGSNISINGNVYI-YSTNRNQFGIYDD	909
F1_Q57236	ILYFNKLYK <u>KIKDSS</u> ILDMRYEN--NKFIDISGYGSNISINGDVYI-YSTNRNQFGIYSS	912
F4_GU213214	IIYFNKLYK <u>KIKDNC</u> ILDMRYEN--NKFIDISGYGSNISINGELYI-YTNRNQFTIYSG	912
F2_GU213209	IIYFNRLYK <u>KIKDSS</u> ILDMRYEN--NKFIDISGYGSNISINGNVYI-YSTNRNQFGIYSG	912
F3_GU213227	IIYFNRLYK <u>KIKDSS</u> ILDMRYEN--NKFIDISGYGSNISINGNVYI-YSTNRNQFGIYSD	912
F6_M92906	IIYFNRLYK <u>KIKDSS</u> ILDMRYEN--NKFIDISGYGSNISINGNVYI-YSTNRNQFGIYNS	911
T_P04958	VDNEEDIDV <u>ILKKST</u> ILNLDINN--DIISDISGFNSSVITYPDAQLVPGINGKAIHLVNN	928

: * : . * * : : . . .

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	GD--KIIIVNLNNNILYSAIYENSSVSFWIKISKDLT-----NSHNEYTIINSIEQ----	958
DC_AB745660	GDDRGRKVITVQNEINIVNAMYESFISIFWIRINKWVS-----N-LPGYTIIDSVDN----	960
C1_P18640	GEDRGKVITVQNEINIVNSMYESFISIFWIRINKWVS-----N-LPGYTIIDSVDN----	964
CD_AB200360	GD--KIIIVNLNNNILYSAIYENSSVSFWIKISKDLT-----NSHNEYTIINSIKQ----	962
G_Q60393	EN--SNI TAHQSKFVVYDSMFDNFSINFVWRTPKYNNNDIQTYLQNEYTIISCIKN----	965
B4_EF051570	AD--SKIRVTQNQNIIFNSMFLDFSFSFWIRIPKYRNDIQNYIHNEYTIINCМКN----	958
B8_QJ964806	TN--SEIRVTQNQNIIFNSMFLDFSFSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCМКN----	958
B7_QJ354985	AN--SKIKVTQNQNITFNSMFLDFSFSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCМКN----	95
B6_AB302852	TN--SEIRVTQNQNIIFNSMFLDFSFSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCМКN----	958
B2_AB084152	TN--SEIRVTQNQNIIFNSMFLDFSFSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCМКN----	958
B3_EF028400	AN--SKIRVTQNQDIIFNSMFLDFSFSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCМКN----	958
B1_B1INP5	AN--SKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSFSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCМКN----	958
B5_EF033130	AN--SKIRVIQNQNIIFNSMFLDFSFSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCМКN----	958
A4_EU341307	ES--STIEVILKKAIVNSMYENFSTSFWIRIPKYFN-SI--SLNNEYTIINCМКN----	970
A7_QJ954969	ES--SKIEVILKKAIVNSMYENFSTSFWIKIPKYFS-KI--NLNNEYTIINCICIEN----	970
A6_FJ981696	ES--SKIEVILKKAIVNSMYENFSTSFWIKIPKYFS-EI--SLNNEYTIINCICIEN----	970
A1_A5HZZ9	ES--SKIEVILKKAIVNSMYENFSTSFWIRIPKYFN-SI--SLNNEYTIINCМКN----	970
A5_EU679004	ES--SKIEILKKAIVNSMYENFSTSFWIKIPKYFS-KI--NLNNEYTIINCICIEN----	970
A3_DQ185900	ES--STIEVILKKAIVNSMYENFSTSFWIKIPKYFS-KI--NLNNEYTIINCICIEN----	966
A2_Z73423	ES--STIEVILKKAIVNSMYENFSTSFWIKIPKYFS-KI--NLNNEYTIINCICIEN----	970
A8_KM233166	ES--SAIEVILKKAIVNSMYENFSTSFWIKIPKYFS-KI--NLNNEYTIINCICIEN----	971
H_KG015617	ES--SKIEVILNNGVIYNSMYENFSTSFWIRIPKYFR-----NINNEYKIIISCMQN----	958
E9_JX424534	KL--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYNNKIV--NVNNEYTIINCMRDN----	946
E12_KM370319	KP--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIV--NVNNEYTIINCMRDN----	949
E11_KF861875	KL--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIV--NVNNEYTIINCMRDN----	946
E10_KF861917	KL--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIV--NVNNEYTIINCMRDN----	946
E7_JN695729	KL--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIV--NVNNEYTIINCMRDN----	946
E8_JN695730	KL--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIV--NVNNEYTIINCMRDN----	946
E5_AB037711	KP--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIV--NINNEYTIINCMRDN----	946
B6_AM695759	KL--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIV--NVNNEYTIINCMRDN----	946
E4_AB088207	KL--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIV--NVNNEYTIINCMRDN----	946
E3_EF028403	KL--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIV--NVNNEYTIINCMRDN----	946
E1_Q00446	KL--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIV--NVNNEYTIINCMRDN----	946
E2_EF028404	KL--SEVNISQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIV--NVNNEYTIINCMRDN----	946
F7_GU213233	RL--SEVNITQNTTIYNSRYQNFSVSFWVRIPKYN--LK--NLNNEYTIINCМГNN----	955
F5_GU213211	KL--SEVNIAQNNDIIYNSRYQNFSISFWVRIPKHYR-PM--NHNREYTIINCМГNN----	961
F1_Q57236	KP--SEVNIAQNNDIIYNGRYQNFSISFWVRIPKYFN-KV--NLNNEYTIIDCIERN----	964
F4_GU213214	KL--SEVNIAQNNDIIYNSRYQNFSISFWVRIPRYSN-IV--NLNNEYTIINCМГNN----	964
F2_GU213209	KL--SEVNIAQNNDIIYNSRYQNFSISFWVRIPKHYR-PM--NRNREYTIINCМГNN----	964
F3_GU213227	RL--SEVNIAQNNDIIYNSRYQNFSISFWVRIPKHYG-PM--NRNREYTIINCМГNN----	964
F6_M92906	RL--SEVNIAQNNDIIYNSRYQNFSISFWVRIPKHYK-PM--NHNREYTIINCМГNN----	963
T_P04958	ES--SEVIVHKAMDIEYNDMFNNFTVSFWLRVPKVSASHLEQYGTNEYSIISMMKHSLS	986

Фиг. 1 (продолжение)

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	YMKLYINGELKQSQKIEDLDEVKLDKTIVFGIDE-----NIDENQMLWIRDFNIFSK	1065
DC_AB745660	NMMIYINGKLIDTIKVVELTGINFSKTITFQMNKIPNTGLITSDSDNINMWIRDFYIFAK	1074
C1_P18640	NMKIYINGKLIDTIKVVELTGINFSKTITFEINKIPDTGLITSDSDNINMWIRDFYIFAK	1078
CD_AB200360	YMKLYINGELKQSERIEDLDEVKLDKTIVFGIDEN-----IDENQMLWIRDFNIFSK	1069
G_Q60393	NANIYINGSLKKSEKILNLDRINSSNDIDFKLINC-----TDTTKFVWIKDFNIFGR	1072
B4_EF051570	NAKIYINGTLESNMDIKDIGEVIIVNGEITFKLDGD-----VDRTQFIWMKYFSIFNT	1064
B8_JQ964806	NAKIYINGKLESNMDIRDIRREVIANGEIIFKLDGD-----IDRTQFIWMKYFSIFNT	1064
B7_JQ354985	NAKIYINGKLESNIDIRDIRREVIVNGEIIIFKLDGE-----IDRTQFIWMKYFSIFNT	1064
B6_AB302852	NAKIYINGKLESNIDIKDIGEVIANGEIIFKLDGD-----IDRTQFIWMKYFSIFNT	1064
B2_AB084152	NAKIYINGKLESNIDIKDIGEVIANGEIIFKLDGD-----IDRTQFIWMKYFSIFNT	1064
B3_EF028400	NAKIYINGKLESNIDIKDIGEVIANGEIIFKLDGD-----IDRTQFIWMKYFSIFNT	1064
B1_B1INP5	NAKIYINGKLESNTDIKDIREVIANGEIIFKLDGD-----IDRTQFIWMKYFSIFNT	1064
B5_EF033130	NAKIYINGKLESHIDIRDIRREVIANDEIIFKLDGN-----IDRTQFIWMKYFSIFNT	1064
A4_EU341307	KSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNKIMFKLDGC-----RDPHRYIVIKYFNLFDK	1077
A7_JQ954969	KSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNKIMFKLDGC-----RDPHRYILIKYFNLFDK	1077
A6_FJ981696	KSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNKIMFKLDGC-----RDPHRYIMIKYFNLFDK	1077
A1_A5HZZ9	NSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNNIMFKLDGC-----RDTHRYIWKYFNLFDK	1077
A5_EU679004	NSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNNIMFKLDGC-----RDPHRYIWKYFNLFDK	1077
A3_DQ185900	KSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNKIMFKLDGC-----RDPHRYIMIKYFNLFDK	1073
A2_X73423	KSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNKIMFKLDGC-----RDPHRYIMIKYFNLFDK	1077
A8_KM233166	KSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNNIMFKLDGC-----RDPHRYIVIKYFNLFDK	1078
H_KG015617	NSKIYINGRLINEESISDLGNIHASNNIMFKLDGC-----RDPHRYIWKYFNLFDK	1069
E9_JX424534	YSKLYINGHLIDQKSI LN LGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGMRYFNIFDK	1052
E12_KM370319	DSKLYINGNLIDQKSI LN LGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGIRYFNIFDK	1055
E11_KF861875	DSKLYINGNLIDKKSILNLGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGMRYFNIFDK	1052
E10_KF861917	DSKLYINGNLIDKKSILNLGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGMRYFNIFDK	1052
E7_JN695729	DSKLYINGNLIDQKSI LN LGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGIRYFNIFDK	1052
E8_JN695730	DSKLYINGNLIDKKSILNLGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGIRYFNIFDK	1052
E5_AB037711	DSKLYINGHLIDQKSI LN LGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGIRYFNIFDK	1052
E6_AM695759	DSKLYINGNLIDKKSILNLGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGIRYFNIFDK	1052
E4_AB088207	DSKLYINGNLIDKKSILNLGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGIRYFNIFDK	1052
E3_EF028403	DSKLYINGNLIDQKSI LN LGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGIRYFNIFDK	1052
E1_Q00496	DSKLYINGNLIDQKSI LN LGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGIRYFNIFDK	1052
E2_EF028404	DSKLYINGNLIDQKSI LN LGNIHVSDNILFKIVNC-----SY-TRYIGIRYFNIFDK	1052
F7_GU213233	HSKLYINGNLTDQKSI LN LGNIHVSDNILFKIVGC-----ND-TRYVGIYFKVFNT	1061
F5_GU213211	NSRIYINGNLIVEKSI SNLGDIVHSDNILFKIVGC-----DD-KMYVGIYFKVFNT	1070
F1_Q57236	NSRIYINGNLIDEKSI SNLGDIVHSDNILFKIVGC-----ND-TRYVGIYFKVFNT	1070
F4_GU213214	NSRIYINGNLIDQKSI SNLGDIVHSDNILFKIVGC-----ND-TRYVGIYFKVFNT	1070
F2_GU213209	NSRIYINGNLIVEKSI SNLGDIVHSDNILFKIVGC-----DD-ETYVGIYFKVFNT	1073
F3_GU213227	NSRIYINGNLIVEKSI SNLGDIVHSDNILFKIVGC-----DD-KTYVGIYFKVFNT	1073
F6_M92906	NSRIYINGNLIVEKSI SNLGDIVHSDNILFKIVGC-----DD-ETYVGIYFKVFNT	1072
T_P04958	SANLYINGVLMGSAEITGLGAIREDDNITLKLDR-----NNNNQYVSIDKFRIFCK	1094
	:**** * : : : * : :	

Фиг. 1 (продолжение)

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	-----LVQYPDRSKLYTGNPITIKSVS---DKNPYSRILNGDNII-LHMLYNS-RKY	1166
DC_AB745660	-----FNTRKNNNDFNEGYKIIIKRII---GNTNDTRVR-GENVLYFNTTIDN-KQY	1175
C1_P18640	-----FNTRRNNNDFNEGYKIIIKRIR---GNTNDTRVRGGDI-LYFDMTINN-KAY	1179
CD_AB200360	-----LVQYSDISKLYTKNPITIKSAA---NKNPYSRILNGDD-IMFHMLYDS-REY	1170
G_Q60393	-PRTNFN--NAAINYQNLYLGLRFIIKKASNSRNINNDNIVREGDY-IYLNIDNISDES	1186
B4_EF051570	-IRSKYNQNSNYINYRNLYIGEFIIIRKKSNSQSIN-DDIVRKEDY-IHLDFVNSN-EEW	1178
B8_JQ964806	-TRSKYNQNSQYINYRDLYIGEFIIIRKKSNSQSIN-DDIVRKEDY-IYLDFFNLN-QEW	1178
B7_JQ354985	-TRSKYNQNSNYINYRNLYIGEFIIIRKKSNSQSIN-DDIVRKEDY-IYLDFFNSN-REW	1178
B6_AB302852	-TRSKYNQNSNYINYRNLYIGEFIIIRKKSNSQSIN-DDIVRKEDY-IYLDFFNLN-QEW	1178
B2_AB084152	-TRSKYNQNSNYINYRNLYIGEFIIIRKKSNSQSIN-DDIVRKEDY-IYLDFFNSN-REW	1178
B3_EF028400	-TRSKYNQNSNYINYRNLYIGEFIIIRKKSNSQSIN-DDIVRKEDY-IYLDFFNLN-QEW	1178
B1_B1INP5	-TRSKYNQNSKYINYRDLYIGEFIIIRKKSNSQSIN-DDIVRKEDY-IYLDFFNLN-QEW	1178
B5_EF033130	-TRSKYNQNSKYINYRDLYIGEFIIIRKKSNSQSIN-DDIVRKEDY-IYLDFFNLN-QEW	1178
A4_EU341307	GPRDNVMTTNIYLN-SSLYMGTKFIIKKYA---SGNKDNIVRNDR-VYINVVVK-KEY	1191
A7_JQ954969	GPRGSVTTTNIYLN-SMLYMGTKFIIKKHA---SGNKDNIVRNDR-VYINVLVK-KEY	1191
A6_FJ981696	GSRSTLLTNIYLN-SGLYMGTKFIIKKYA---SGNKDNIVRNDR-VYINVVVN-KEY	1191
A1_A5HZ9	GPRGSVMTTNIYLN-SSLYRGTKFIIKKYA---SGNKDNIVRNDR-VYINVVVK-KEY	1191
A5_EU679004	GPRGSIVTTNIYLN-SSLYMGTKFIIKKYA---SGNKDNIVRNDR-VYINVVVK-KEY	1191
A3_DQ185900	GPRGSVMTTNIYLN-STLYMGTKFIIKKYA---SGNEDNIVRNDR-VYINVVVK-KEY	1187
A2_X73423	GPRGSVTTTNIYLN-STLYEGTKFIIKKYA---SGNEDNIVRNDR-VYINVVVK-KEY	1191
A8_KM233166	GPRGSVTTTNIYLN-STLYMGTKFIIKKYA---SGNKDNIVRNDR-VYINVVVK-KEY	1192
H_KG015617	GPRGRIVTTNIYLN-STLYMGTKFIIKKYA---SGNKDNIVRNDR-VYINVVVK-KEY	1183
E9_JX424534	NNR-----NIVNGL-YRLYSGIKVKIQRVN--DSSTRDNIVRDNDQ-VYVNYINGN-VYY	1159
E12_KM370319	NHR-----YIVNGL-YRLYSGIKVKIQRVN--DSSTNDQFVRKNDQ-VYINYIYNN-LSY	1162
E11_KF861875	NIR-----STIVLA-NRLYSGIKVKIQRVN--NSSTNDNLVRKNDQ-VYINFVASKTHLF	1160
E10_KF861917	NIR-----STIVLA-NKLYLGIKVKIQRVN--NSSTNDNLVRKNDQ-VYINFVPIKTHLF	1160
E7_JN695729	NIR-----STILLA-NRLYSGIKVKIQRVN--NSSTNDNLVRKNDQ-VYINFVASKTHLF	1160
E8_JN695730	NIR-----STILLA-NRLYSGIKVKIQRVN--NSSTNDNLVRKNDQ-VYINFVASKTHLF	1160
E5_AB037711	NIR-----STILLA-NRLYSGIKVKIQRVN--DSSTNDREVRKNDQ-VYINYISNS-SSY	1159
E6_AM695759	NIR-----STILLA-NRLYSGIKVKIQRVN--NSSTNDNLVRKNDQ-VYINFVDSKTHLL	1160
E4_AB088207	NIR-----STILLA-NRLYSGIKVKIQRVN--NSSTNDNLVRKNDQ-VYINFVASKTHLL	1160
E3_EF028403	NIR-----STILLA-NRLYSGIKVKIQRVN--NSSTNDNLVRKNDQ-VYINFVASKTHLF	1160
E1_Q00496	NIR-----STILLA-NRLYSGIKVKIQRVN--NSSTNDNLVRKNDQ-VYINFVASKTHLF	1160
E2_EF028404	NIR-----STILLA-NRLYSGIKVKIQRVN--NSSTNDNLVRKNDQ-VYINFVASKTHLF	1160
F7_GU213233	RQRGIYSKTNI FSN-ARLYTGVEVIIIRKNGSTDTSTNDNFVRKNDT-VYINVVDGN-SEY	1174
F5_GU213211	HQRGVTKDLFI FSN-YKLYEGVEVIIIRKNGPIDISNTDNFVRKNDL-AYINVVDHG-VEY	1183
F1_Q57236	QQRGVYQKPNIFSN-TRLYTGVEVIIIRKNGSTDISNTDNFVRKNDL-AYINVVDRD-VEY	1183
F4_GU213214	RARGVDRKANIFSN-KRLYKGVVEVIIIRKNEPIDISNTDNFVRKGD-AYINVVDRD-VEY	1183
F2_GU213209	QQRGVTTGGISVFLN-YKLYEGVEVIIIRKNAPIDISNTDNFVRKNDL-AYINVVDHG-VEY	1186
F3_GU213227	QQRGVTEG-SVFLN-YKLYEGVEVIIIRKNGPIDISNTDNFVRKNDL-AYINVVYHD-VEY	1185
F6_M92906	QQRGVTEG-SVFLN-YKLYEGVEVIIIRKNGPIDISNTDNFVRKNDL-AYINVVDRG-VEY	1184
T_P04958	-NAPSYTNGKLNIIYRRLYNGLKFIIKRYTPNNEI--DSFVKSGDF-IKLYVSYNNEHI	1208

Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	MI-----IRDT--DTIYATQGGECSCQNCVYALKLQSNLG-NYG-IGIFSIIKNIIVSKNKYC	1217
DC_AB745660	SLGMYKPSRNL--GTDLVPLGA-LDQ-----PMDEIR-KY---GSFIIQPCNTFDYYA	1221
C1_P18640	NL-----FMKN--ETMYADNHS---TEDIYAIGLREQTK-DINDNIIFQIQPMNNTYYA	1228
CD_AB200360	MI-----IRDT--DTIYATQGGQCSKNCVYALKLQSNLG-NYG-IGIFSIIKNIIVSQNKYC	1221
G_Q60393	RVYVLVNSKEI--QTQL-----FLAPINDDP-TFYDVLQIK-KYYEKTYYNC	1229
B4_EF051570	RVYAYKNFKEQ--EQKL-----FLSIIYDSN-EFYKTIQIK-EYDEQPTYSC	1221
B8_JQ964806	RVYAYKDFKGQK-EQKL-----FLANIHDSN-EFYKTIQIK-EYDEQPTYSC	1222
B7_JQ354985	RVYAYKNFKEQ--EKL-----FLANIYDSN-EFYKTIQIK-EYDEQPTYSC	1221
B6_AB302852	RVYALKNFKKKE--EKL-----FLAPISDSN-EFYNTIQIK-EYDEQPTYSC	1221
B2_AB084152	RVYAYKDFKEEE--KKL-----FLANIYDSN-EFYKTIQIK-EYDEQPTYSC	1221
B3_EF028400	RVYAYKDFKKEE--EKL-----FLANIYDSN-EFYNTIQIK-EYDEQPTYSC	1221
B1_B1INP5	RVYTYKYFKKEE--EKL-----FLAPISDSN-EFYNTIQIK-EYDEQPTYSC	1221
B5_EF033130	RVYMYKYFKKEE--EKL-----FLAPISDSN-EFYNTIQIK-EYDEQPTYSC	1221
A4_EU341307	RLATNASQAGV--EKIL-----SALEIPDVG-NLSQVVVMKSKNDQGITNKC	1235
A7_JQ954969	RLATNASQAGG--EKIL-----SAVEIPDVG-NLSQVVVMKSKNDQGIRNKC	1235
A6_FJ981696	RLATNASQAGV--EKIL-----SALEIPDIG-NLSQVVVMKSKNDQGIRNKC	1235
A1_A5HZZ9	RLATNASQAGV--EKIL-----SALEIPDVG-NLSQVVVMKSKNDQGITNKC	1235
A5_EU679004	RLATNASQAGV--EKIL-----SVLEIPDVG-NLSQVVVMKSKNDQGIRNKC	1235
A3_DQ185900	RLATNASQAGV--EKIL-----SALEIPDVG-NLSQVVVMKSKDDQGIRNKC	1231
A2_X73423	RLATNASQAGV--EKIL-----SALEIPDVG-NLSQVVVMKSKDDQGIRNKC	1235
A8_KM233166	RLATNALQAGV--EKIL-----SALEIPDVG-NLSQVVVMKSKNDQGIRNKC	1236
H_KG015617	RLATNASQAGV--EKIL-----SAVEIPDVG-NLSQVVVMKSENDQGIRNKC	1227
E9_JX424534	SLYADTNATNK--EKTI-----K---SSTSGNRFNQVVVMN-----SVRNNC	1196
E12_KM370319	SLYADTNIDK--EKTI-----K---SSLSGNIFNQVVVMN-----SVGNNC	1199
E11_KF861875	PLYADTNTTNK--EKTI-----K---SSSSGNRFNQVVVMN-----SVGNNC	1197
E10_KF861917	PLYADTNTTNK--EKTI-----K---SSSSGNRFNQVVVMN-----SVGNNC	1197
E7_JN695729	PLYADTATTNK--EKTI-----K---ISSSGNRFNQVVVMN-----SVGNNC	1197
E8_JN695730	PLYADTNTTNK--EKTI-----K---SSSSGNRFNQVVVMN-----SVGNNC	1197
E5_AB037711	SLYADTNTTDK--EKTI-----K---SSSSGNRFNQVVVMN-----SVGNNC	1196
E6_AM695759	PLYADTATTNK--EKTI-----K---ISSSGNRFNQVVVMN-----SVGNNC	1197
E4_AB088207	PLYADTATTNK--EKTI-----K---ISSSGNRFNQVVVMN-----SVGNNC	1197
E3_EF028403	PLYADTATTNK--EKTI-----K---ISSSGNRFNQVVVMN-----SVGNNC	1197
E1_Q00496	PLYADTATTNK--EKTI-----K---ISSSGNRFNQVVVMN-----SVGNNC	1197
E2_EF028404	PLYADTNTTNK--EKTI-----K---SSSSGNRFNQVVVMN-----SVGNNC	1197
F7_GU213233	QLYADVSTSAV--EKTI-----KLRRISNSNYSNQMIIMD-----SIGDNC	1214
F5_GU213211	RLYADISITKP--EKII-----KLIRRSNPDDSLGQIIIVMD-----SIGNNC	1223
F1_Q57236	RLYADISIAKP--EKII-----KLIRTSNSNNSLGQIIIVMD-----SIGNNC	1223
F4_GU213214	RLYANTSNAQP--EKTI-----KLIRTSNSNDSLDQIIIVMD-----SIGNNC	1223
F2_GU213209	RLYADISITKS--EKII-----KLIRTSNPNDSLGQIIIVMD-----SIGNNC	1226
F3_GU213227	RLYADISITKP--EKII-----KLIRTSNPNDSLGQIIIVMD-----SIGNNC	1225
F6_M92906	RLYADTKSEK-----E-----KIIRTSNLNDSLGQIIIVMD-----SIGNNC	1220
T_P04958	VGYPKDGNAFNNLDRL--RVGYNAPGI--PLYKKMEAV--KLRDLKTYSV	1253

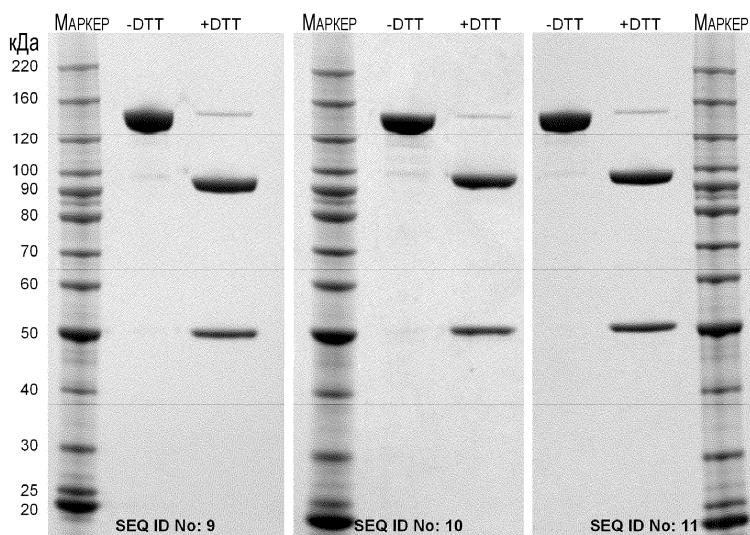
Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	SQIFSSFRENTMLLA-----DIYKPWRFSFKNAYTPVAVTNYET	1256
DC_AB745660	SQLFLSSNATTNRIGILSIGSYS-----FKLGDDYWFNHEYLIPIVIEHYAS	1269
C1_P18640	SQIFKSNFNGENISGICIGTYR-----FRLGGDW-YRHNLYVPTVKQGNYS	1275
CD_AB200360	SQIFSSFMKNTMLL-ADIYKPWR-----FSFEN-----AYTPVAVTNYET	1260
G_Q60393	QILCEKDTK---TFGLFGIGKFVKDYGYVWDYDNYFCISQWYLRRISE-----NI	1277
B4_EF051570	QLLFKKDEESTDDIGLIGIHRFY-ESGVLRKKYKDYFCISKWYLKEVKR-----KP	1271
B8_JQ964806	QLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFY-ESGVFVQYKYFCISKWYLKEVKK-----KP	1272
B7_JQ354985	QLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFY-ESGILFKDYKDYFCISKWYLKEVKK-----KP	1271
B6_AB302852	QLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFY-ESGIVFKDYKYFCISKWYLKEVKR-----KP	1271
B2_AB084152	QLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFY-ESGIVLKDYKNYFCISKWYLKEVKR-----KP	1271
B3_EF028400	QLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFY-ESGIVFKDYKDYFCISKWYLKEVKR-----KP	1271
B1_B1INP5	QLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFY-ESGIVFEEYKDYFCISKWYLKEVKR-----KP	1271
B5_EF033130	QLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFY-ESGIVFKEYKDYFCISKWYLKEVKR-----KP	1271
A4_EU341307	KMNLQDNN--GNDIGFIGFHQFN-----NIAKLVASNWNRYNRQIER-----SS	1275
A7_JQ954969	KMNLQDNN--GNDIGFIGFHQFN-----NIAKLVASNWNRYNRQIGK-----TS	1275
A6_FJ981696	KMNLQDNN--GNDIGFIGFHQFN-----DIYKLVASNWNRYNRQIEI-----SS	1275
A1_A5HZZ9	KMNLQDNN--GNDIGFIGFHQFN-----NIAKLVASNWNRYNRQIER-----SS	1275
A5_EU679004	KMNLQDNN--GNDIGFIGFHQFN-----NIDKLVASNWNRYNRQIER-----SS	1275
A3_DQ185900	KMNLQDNN--GNDIGFVGPHLYD-----NIAKLVASNWNRYNRQVKG-----AS	1271
A2_X73423	KMNLQDNN--GNDIGFIGFHLYD-----NIAKLVASNWNRYNRQVKG-----AS	1275
A8_KM233166	KMNLQDNN--GNDIGLIGFHQFN-----NIAKLVASNWNRYNRQVKG-----AS	1276
H_KG015617	KMNLQDNN--GNDIGFIGFHQFN-----NIAKLVASNWNRYNRQIGK-----AS	1267
E9_JX424534	TMNFKNNN--GHDIGLLGFKSN-----ALVASTWYTTNMRD-----HT	1232
E12_KM370319	TMNFKNNN--GNNIGLLGFKDN-----TLVASTWYTTNMRD-----NT	1235
E11_KF861875	TMNFKNNN--GNNIGMLGFKDN-----TLVASTWYTTNMRD-----NT	1233
E10_KF861917	TMNFKNNN--GNNIGMLGFKDN-----TLVASTWYTTNMRD-----NT	1233
E7_JN695729	TMNFKNNN--GNNIGLLGFKAD-----TVVASTWYTTNMRD-----HT	1233
E8_JN695730	TMNFKNNN--GNNIGMLGFKDN-----TLVASTWYTTNMRD-----NT	1233
E5_AB037711	TMNFKNNN--GNNIGLLGFKAD-----TVVASTWYTTNMRD-----HT	1232
E6_AM695759	TMNFKNNN--GNNIGLLGFKAD-----TVVASTWYTTNMRD-----NT	1233
E4_AB088207	TMNFKNNN--GNNIGLLGFKAD-----TVVASTWYTTNMRD-----NT	1233
E3_EF028403	TMNFKNNN--GNNIGLLGFKAD-----TVVASTWYTTNMRD-----HT	1233
E1_Q00496	TMNFKNNN--GNNIGLLGFKAD-----TVVASTWYTTNMRD-----HT	1233
E2_EF028404	TMNFKNNN--GNNIGMLGFKDN-----TLVASTWYTTNMRD-----NT	1233
F7_GU213233	TMNFKTNN--GNDIGLLGFHLN-----NLVASSWYNNIRN-----NT	1250
F5_GU213211	TMNFQNNN--GGNIGLLGFHSD-----NLVASSWYNNIRN-----NT	1259
F1_Q57236	TMNFQNNN--GGNIGLLGFHSN-----NLVASSWYNNIRK-----NT	1259
F4_GU213214	TMNFQNNN--GGNIGLLGFHSN-----TLVASSWYNNIRN-----NT	1259
F2_GU213209	TMNFQNNN--GSNIGLLGFHSD-----DLVASSWYNNHIRR-----NT	1262
F3_GU213227	TMNFQNNN--GGNIGLLGFHSD-----NLVASSWYNNIRN-----NT	1261
F6_M92906	TMNFQNNN--GSNIGLLGFHSN-----NLVASSWYNNIRN-----NT	1256
T_P04958	QLKLYDDK--NASIGLVGTHNGQ---IGNDPNRDILIASNWFYFNHLKD-----K-	1297

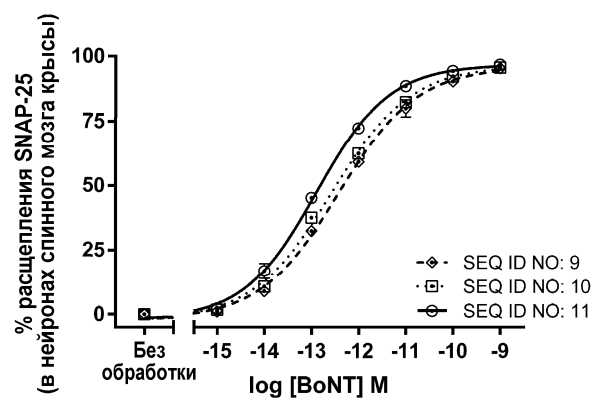
Фиг. 1 (продолжение)

D_P19321	KLLSTSSFWKFISRDPGWVE---	1275
DC_AB745660	LLESTSTHWVFPVASE-----	1285
C1_P18640	LLESTSTHWGFVPVSE-----	1291
CD_AB200360	KLLSTSSFWKFISRDPGWVE---	1280
G_Q60393	NKLRLGCNWQFIPVDEGWTE---	1297
B4_EF051570	YKSNLGCNWQFIPKDEGWTE---	1291
B8_JQ964806	YNPDLCNWQFIPKDEGWTE---	1292
B7_JQ354985	YSSNLGCNWQFIPKDEGWTE---	1291
B6_AB302852	YNPNLGCNWQFIPKDEGWIE---	1291
B2_AB084152	YNPNLGCNWQFIPKDEGWIE---	1291
B3_EF028400	YNPNLGCNWQFIPKDEGWIE---	1291
B1_B1INP5	YNLKLGCNWQFIPKDEGWTE---	1291
B5_EF033130	YNSKLGCNWQFIPKDEGWTE---	1291
A4_EU341307	--RTLGCSEWFIPVDDGWRERPL	1296
A7_JQ954969	--VTLCGSWELIPVDYDYGWESSL	1296
A6_FJ981696	--RTFGCSWEIFPVDDGWGEKPL	1296
A1_A5HZZ9	--RTLGCSEWFIPVDDGWERPL	1296
A5_EU679004	--RTFGCSWEIFPVDDGWGESPL	1296
A3_DQ185900	--RTFGCSWEIFPVDDGWESSL	1292
A2_X73423	--RTFGCSWEIFPVDDGWESSL	1296
A8_KM233166	--RTFGCSWEIFPVDDGWESSQ	1297
H_KG015617	--RTFGCSWEIFPVDDGWESSL	1288
E9_JX424534	--NSNGCFWSFIPEENGWQEH--	1251
E12_KM370319	--NSNGCFWNFISEEHWQEK--	1254
E11_KF861875	--NSNGCFWNFISEEHWQEK--	1252
E10_KF861917	--NSNGCFWNFISEEHWQEK--	1252
E7_JN695729	--NSNGCFWNFISEEHWQEK--	1252
E8_JN695730	--NSNGCFWNFISEEHWQEK--	1252
E5_AB037711	--NSNGCFWNFISEEHWQEK--	1251
E6_AM695759	--NSNGFFWNFISEEHWQEK--	1252
E4_AB088207	--NSNGFFWNFISEEHWQEK--	1252
E3_EF028403	--NSNGCFWNFISEEHWQEK--	1252
E1_Q00496	--NSNGCFWNFISEEHWQEK--	1252
E2_EF028404	--NSNGCFWNFISEEHWQEK--	1252
F7_GU213233	--RNNGCFWSFISKEHWQE---	1268
F5_GU213211	--SSNGCFWSFISKEHWQE---	1277
F1_Q57236	--SSNGCFWSFISKEHWQEN--	1278
F4_GU213214	--SSNGCFWSFISKEHWQE---	1277
F2_GU213209	--SSNGCFWSFISKEHWKE---	1280
F3_GU213227	--SSNGCFWSFISKEHWQE---	1279
F6_M92906	--SSNGCFWSSISKENGWKE---	1274
T_P04958	---ILGCDWYFVPTDEGWTND--	1315

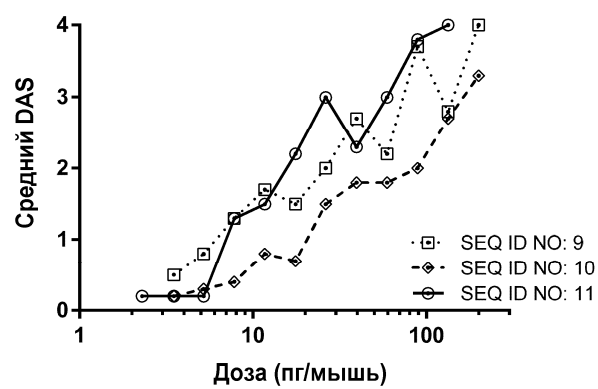
Фиг. 1 (продолжение)



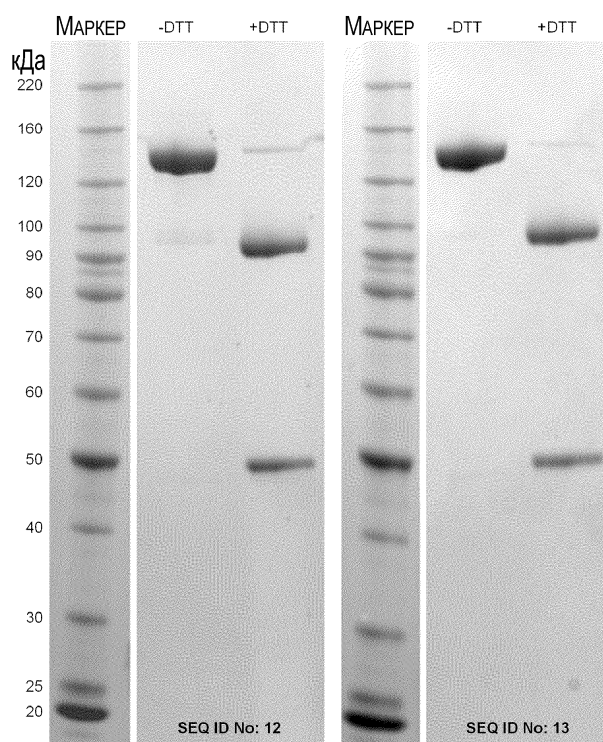
Фиг. 2



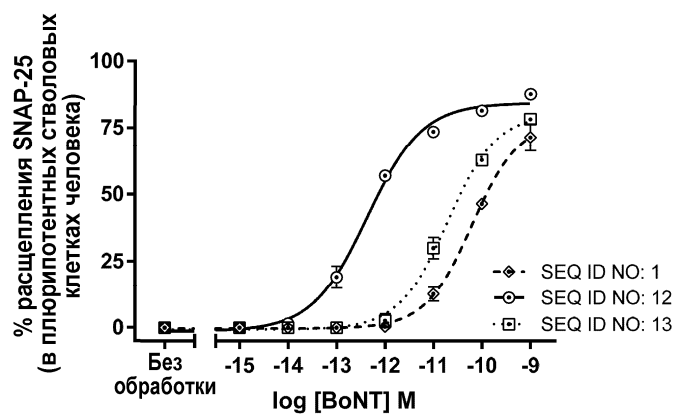
Фиг. 3



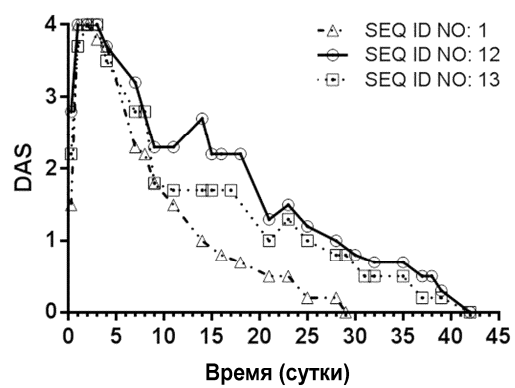
Фиг. 4



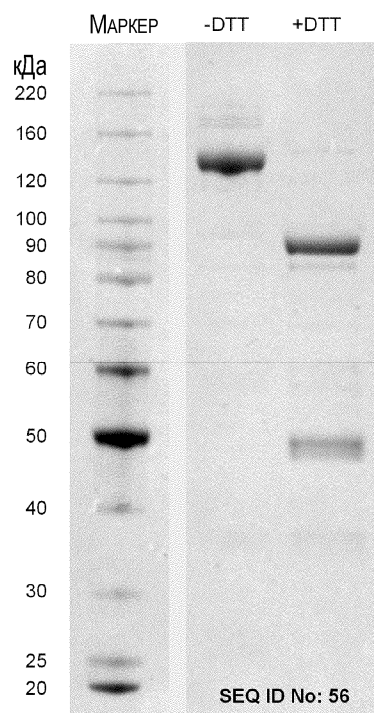
Фиг. 5



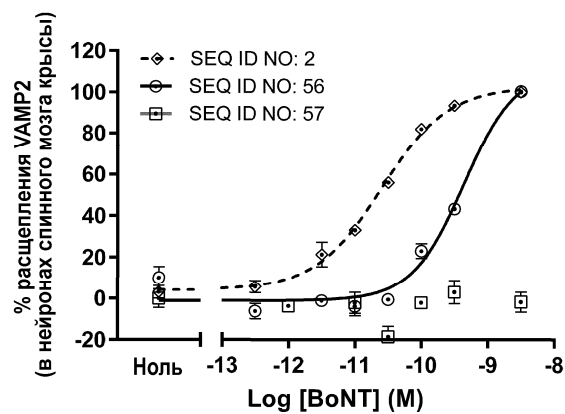
Фиг. 6



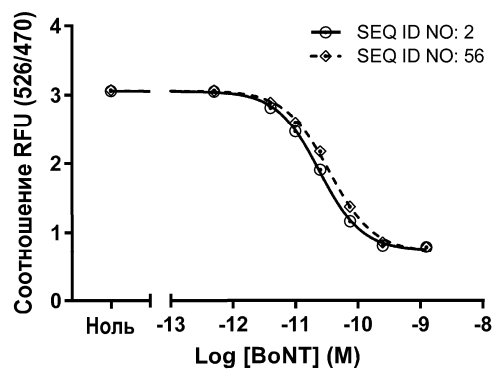
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2