



(51) МПК

*C07K 14/31* (2006.01)*A61K 39/085* (2006.01)*C12N 15/31* (2006.01)*C12P 21/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006105498/13, 22.07.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.07.2004(30) Конвенционный приоритет:  
24.07.2003 US 60/489,840  
14.11.2003 US 60/520,115

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2006

(45) Опубликовано: 27.10.2008 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: DE 19917098 A, 19.10.2000. WO 0071585  
A1, 30.11.2000. US 2002031528 A, 14.03.2002.  
WO 03053462 A3, 03.07.2003. РОЙТ А. и др.  
Иммунология, М., Изд. Мир, 2000 г., стр.237-238.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
26.02.2006(86) Заявка РСТ:  
US 2004/023523 (22.07.2004)(87) Публикация РСТ:  
WO 2005/009379 (03.02.2005)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

АНДЕРСОН Аннализа С. (US),  
ЯНСЕН Катрин Ют (US),  
КЕЛЛИ Розмари (US),  
ШУЛЬЦ Лорен Д. (US),  
МОНТГОМЕРИ Донна Л. (US),  
МАККЛЕМЕНТС Уилльям Л. (US)

(73) Патентообладатель(и):

МЕРК ЭНД КО., ИНК. (US)

(54) ПОЛИПЕПТИДЫ ДЛЯ ИНДУКЦИИ ЗАЩИТНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРОТИВ  
STAPHYLOCOCCUS AUREUS

(57) Реферат:

Изобретение относится к полипептидным иммуногенам, способным вызывать защитный иммунный ответ против Staphylococcus aureus. Полипептиды по изобретению включают аминокислотную последовательность, структурно родственную последовательности SEQ ID NO:1, приведенной в тексте описания. Изобретение относится к использованию таких полипептидов в качестве иммуногенов, в том числе в составе композиций. Изобретение раскрывает также

экспрессионные системы для продуцирования таких полипептидов. Последовательность SEQ ID NO:1 представляет собой усеченное производное полноразмерного полипептида S. aureus. Этот полноразмерный полипептид обозначается в изобретении как полноразмерный "ORF0657n". Установлено, что полипептиды, описанные в изобретении и содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, вызывают защитный иммунный ответ против S. aureus. 11 н. и 32 з.п. ф-лы, 12 ил., 6 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*C07K 14/31* (2006.01)*A61K 39/085* (2006.01)*C12N 15/31* (2006.01)*C12P 21/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006105498/13, 22.07.2004**(24) Effective date for property rights: **22.07.2004**

(30) Priority:

**24.07.2003 US 60/489,840****14.11.2003 US 60/520,115**(43) Application published: **10.09.2006**(45) Date of publication: **27.10.2008 Bull. 30**(85) Commencement of national phase: **26.02.2006**

(86) PCT application:

**US 2004/023523 (22.07.2004)**

(87) PCT publication:

**WO 2005/009379 (03.02.2005)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i  
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**ANDERSON Annaliza S. (US),****JaNSEN Katrin Jut (US),****KELLI Rozmari (US),****ShUL'Ts Loren D. (US),****MONTGOMERI Donna L. (US),****MAKKLEMENTS Uill'jam L. (US)**

(73) Proprietor(s):

**MERK EhND KO., INK. (US)**(54) **POLYPEPTIDES FOR INDUCTION OF PROTECTIVE IMMUNE RESPONSE AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: polypeptides under the invention include amino-acid sequence, structurally related sequence SEQ ID NO:1 resulted in the text of the description, to use of such polypeptides as immunogens, including as a part of compositions. The invention opens also expression systems for producing such polypeptides. The sequence SEQ ID

NO:1 represents a truncated derivative of full-size polypeptide *S. aureus*. This full-size polypeptide is designated in the invention as full-size "ORF0657n". It is established, that the polypeptides described in the invention and containing amino-acid sequence are SEQ ID NO:1.

EFFECT: polypeptides cause protective immune response against staphylococcus aureus.

43 cl, 56 dwg, 4 tbl, 17 ex

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США 60/489840, поданной 24 июля 2003, и предварительной заявки на патент США 60/520115, поданной 14 ноября 2003, каждая из которых приведена здесь в качестве ссылки.

5 Предшествующий уровень техники

Цитируемые в настоящей заявке работы не должны рассматриваться как прототипы заявленного изобретения.

10 *Staphylococcus aureus* представляет собой патоген, ответственный за развитие большого числа заболеваний и состояний. Примерами заболеваний и состояний, вызываемых *S. aureus*, являются бактериемия, инфекционный эндокардит, фолликулит, фурункулы, карбункулы, импетиго, буллезное импетиго, целлюлит, ботриомиозит, синдром токсического шока, синдром обожженной кожи, инфекции центральной нервной системы, инфекционные и воспалительные заболевания глаз, остеомиелит и другие инфекционные заболевания суставов и костей, и инфекции дыхательных путей (*The Staphylococci in*  
15 *Human Disease*, Crossley & Archer (eds.), Churchill Livingstone Inc. 1997).

Для борьбы против инфекций, вызываемых *S. aureus*, и их распространения могут быть применены иммунологические стратегии. Иммунологические стратегии включают пассивную и активную иммунизацию. Пассивная иммунизация предусматривает использование иммуноглобулинов, конъюгированных с *S. aureus*. Активная иммунизация  
20 предусматривает индукцию иммунного ответа против *S. aureus*.

Предполагаемые вакцины нацелены на полисахариды и полипептиды *S. aureus*. Нацеливание может быть достигнуто с использованием подходящих полисахаридов или полипептидов *S. aureus* в качестве компонентов вакцины. Примеры возможных полисахаридных компонентов вакцины включают капсульные полисахариды *S. aureus* типа  
25 5 и типа 8 (Shinefield et al., *N. Eng. J. Med.* 346:491-496, 2002). Примеры полипептидов, которые могут быть использованы в качестве возможных компонентов вакцины, включают коллаген, адгезин, фибриноген-связывающие белки и фактор свертывания крови (Mamo et al., *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 10:47-54, 1994, Nilsson et al., *J. Clin. Invest.* 101:2640-2649, 1998, Josefsson et al., *The*  
30 *Journal of Infectious Diseases* 184:1572-1580, 2001).

Сведения о полипептидных последовательностях *S. aureus* были получены из данных секвенирования генома *S. aureus* (Kuroda et al., *Lancet* 357:1225-1240, 2001, Baba et al., *Lancet* 359:1819-1827, 2000, Kunsch et al., европейская патентная заявка EP 0786519, опубликованная 30 июля 1997). Для характеристики полипептидных  
35 последовательностей, полученных на основе данных секвенирования генома, были предприняты попытки применения некоторых методов биоинформатики (Kunsch et al., Европейская патентная заявка EP 0786519, опубликованная 30 июля 1997).

Для идентификации генов, кодирующих возможные антигены, могут быть частично применены такие методы, как технологии молекулярного дисплея и технологии с  
40 использованием сыворотки от инфицированных пациентов (Foster et al., Международная заявка № WO 01/98499, опубликованная 27 декабря 2001, Meinke et al., Международная заявка № WO 02/059148, опубликованная 1 августа 2002).

Описание сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к полипептидам, содержащим аминокислотную  
45 последовательность, структурно относящуюся к SEQ ID NO:1, к использованию таких полипептидов и к экспрессионным системам для получения таких полипептидов. SEQ ID NO:1 представляет собой усеченное производное полноразмерного полипептида *S. aureus*. Этот полноразмерный полипептид обозначен здесь как полноразмерный "ORF0657n". Было обнаружено, что полипептиды, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID  
50 NO:1, вызывают защитный иммунный ответ против *S. aureus*.

Термин "защитный" иммунитет или иммунный ответ означает определяемый уровень защиты против инфекции *S. aureus*. Уровень защиты может быть оценен на моделях животных, например на моделях, описанных в настоящей заявке.

Таким образом, в первом своем аспекте настоящее изобретение относится к полипептидному иммуногену, содержащему аминокислотную последовательность, которая по крайней мере на 90% идентична SEQ ID NO:1, где полипептид не содержит карбокси-концевой конец, состоящий из аминокислот 609-645 SEQ ID NO:2, и где полипептид  
5 обеспечивает защитный иммунитет против *S. aureus*. SEQ ID NO:2 представляет собой полноразмерный полипептид ORF0657n, где аминокислоты 609-645 составляют карбокси-концевой домен, начинающийся с мотива LPXTG (называемый здесь "сигналом сортировки белков клеточной стенки").

Термин "иммуноген" означает вещество, обладающее способностью вызывать защитный  
10 иммунитет.

Выражение "содержащий аминокислотную последовательность, которая по крайней мере на 90% идентична SEQ ID NO:1" подразумевает присутствие области, родственной SEQ ID NO:1, и возможное присутствие других полипептидных областей. Если  
15 присутствуют другие полипептидные области, то указанный полипептид не содержит карбокси-концевой мотив LPXTG, состоящий из аминокислот 609-645 SEQ ID NO:2.

В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к иммуногену, содержащему аминокислотную последовательность, которая вызывает защитный иммунитет против *S. aureus*. Иммуноген содержит аминокислотную последовательность, которая по крайней мере на 90% идентична SEQ ID NO:1, и одну или несколько дополнительных областей или  
20 частей, ковалентно связанных на карбоксильном конце или амино-конце, где каждая указанная область или часть независимо выбрана из области или части, обладающих по крайней мере одним из следующих свойств: способностью усиливать иммунный ответ, способностью облегчать очистку полипептида или способностью обеспечивать его стабильность.

Термин "дополнительная область или часть" обозначает область или часть, отличную от ORF0657n-родственного полипептида, который может продуцироваться в биологическом хозяине, таком как прокариотический или эукариотический хозяин. Такой дополнительной областью или частью могут быть, например, дополнительная полипептидная область или не-пептидная область.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к композиции, способной индуцировать у пациента защитный иммунитет против *S. aureus*. Указанная композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель и иммунологически эффективное количество иммуногена, обеспечивающего выработку защитного иммунитета против *S. aureus*.

Иммунологически эффективным количеством является количество, достаточное для выработки защитного иммунитета против инфекции, вызываемой *S. aureus*. Такое количество должно быть достаточным для надежного предупреждения вероятности возникновения или обострения инфекции, вызываемой *S. aureus*.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, содержащей рекомбинантный ген, кодирующий полипептид, который вызывает защитный  
40 иммунитет против *S. aureus*. Рекомбинантный ген содержит рекомбинантную нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид, вместе с регуляторными элементами для "правильной" транскрипции и процессинга (которыми могут быть трансляционные и посттрансляционные элементы). Указанный рекомбинантный ген может присутствовать независимо от генома  
45 хозяина, либо он может быть частью генома хозяина.

Рекомбинантная нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту, которая имеет последовательность и/или форму, не встречающуюся в природе. Примеры рекомбинантной нуклеиновой кислоты включают очищенную нуклеиновую кислоту; нуклеиновую кислоту, в которой две или несколько областей нуклеиновых кислот,  
50 объединены вместе и образуют нуклеиновую кислоту, не встречающуюся в природе; и нуклеиновую кислоту, в которой отсутствует одна или несколько областей нуклеиновых кислот (например, в 3'-5' направлении или в 5'-3' направлении), связанных друг с другом в природе.

В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к рекомбинантной клетке. Эта клетка содержит рекомбинантный ген, кодирующий полипептид, который вызывает защитный иммунитет против *S. aureus*.

5 В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к способу получения полипептида, вызывающего защитный иммунитет против *S. aureus*. Указанный способ предусматривает культивирование рекомбинантной клетки, содержащей рекомбинантную нуклеиновую кислоту, кодирующую указанный полипептид, и очистку полипептида.

10 В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду, который вызывает защитный иммунитет у хозяина против *S. aureus* и который получают способом, предусматривающим стадию культивирования рекомбинантной клетки, содержащей рекомбинантную нуклеиновую кислоту, кодирующую указанный полипептид, и очистку этого полипептида. Для этих целей могут быть использованы различные клетки-хозяева. В одном из вариантов настоящего изобретения указанной клеткой-хозяином является дрожжевая клетка.

15 В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к способу индукции у пациента защитного иммунного ответа против *S. aureus*. Указанный способ предусматривает стадию введения пациенту иммунологически эффективного количества иммуногена, вызывающего защитный иммунитет против *S. aureus*.

20 В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к способу индукции анамнетической реакции у пациента. Указанный способ предусматривает стадию введения пациенту эффективного количества иммуногена для продукции анамнетической реакции.

В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей ORF0657n-родственный полипептид, который оптимизирован для экспрессии в дрожжах. Для экспрессии в дрожжах оптимизируют один или несколько кодонов.

25 В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к способу получения полипептида, вызывающего защитный иммунитет против *S. aureus* в рекомбинантной дрожжевой клетке. Указанный способ предусматривает:

(а) стадию культивирования рекомбинантной дрожжевой клетки в условиях, благоприятных для экспрессии полипептида, где указанная рекомбинантная дрожжевая 30 клетка содержит рекомбинантный ген, кодирующий указанный полипептид, и где указанным полипептидом является полноразмерный полипептид ORF0657n, вызывающий защитный иммунитет против инфекции, вызываемой *S. aureus*, или его фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность, которая по крайней мере на 90% идентична последовательности SEQ ID NO:1; и

35 (b) стадию очистки указанного полипептида.

Если конкретные термины являются взаимоисключающими, то слово "или" означает одну из двух возможностей. Используемое иногда сочетание слов "и/или" означает любую или обе возможности.

40 Неограничивающие термины, такие как "включает" подразумевают присутствие дополнительных элементов или стадий. Используемое иногда сочетание слов "один или несколько" вместе с ограничивающим или неограничивающим условием подразумевает возможность наличия дополнительных элементов или стадий.

45 Если это не оговорено особо, то употребление артиклей "a" или "an" не подразумевает ограничение лишь единственным числом. Так, например, употребление слова "a cell" (клетка) не исключает множественного числа, то есть "cells" (клетки). Используемое иногда сочетание слов, такое как "один или несколько", может означать присутствие множества элементов.

Другие отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из приведенного ниже дополнительного описания, включая различные примеры. 50 Приведенные примеры иллюстрируют различные компоненты и методику, применяемую для осуществления настоящего изобретения. Эти примеры не ограничивают объема притязаний настоящего изобретения. Исходя из описания настоящего изобретения, любой средний специалист может идентифицировать и использовать другие компоненты и

методы, которые могут быть применены для практического осуществления настоящего изобретения.

Краткое описание графического материала

На фиг.1А, 1В, 1С и 1D схематически проиллюстрированы полипептидные области, родственные полипептиду ORF0657n и скринированные на наличие защитного ответа у животных, а также некоторые другие последовательности ORF0657n. На фиг.1А схематически проиллюстрированы протестированные полипептиды, которые, как было обнаружено, являются защитными (показаны черными прямоугольниками); протестированные полипептиды, которые, как было обнаружено, не являются защитными (показаны незаштрихованными прямоугольниками); и не протестированные полипептиды (показаны штрихом). На фиг.1В представлена полноразмерная последовательность, используемая на фиг.1А как эталонная (SEQ ID NO:2). На фиг.1С представлена последовательность SEQ ID NO:28. SEQ ID NO:28 содержит карбокси-концевую "His-метку" (LEHHHHH; SEQ ID NO:64). Последовательность SEQ ID NO:28, содержащая карбокси-концевую His-метку, также обозначена здесь "His-tag-ORF0657n". На фиг.1D представлена последовательность ORF0657n<sup>+</sup>.

На фиг.2А-2Е проиллюстрировано сравнение последовательностей различных ORF0657n-родственных последовательностей в области ORF0657nH. На фигурах SEQ ID NO: обозначают "ID".

На фиг.3А, 3В и 3С проиллюстрирована способность ORF0657n-родственных полипептидов, содержащих полноразмерную последовательность, а именно область ORF0657nH и область ORF0657nI, вызывать защитный иммунитет против *S. aureus* Becker. Эти полипептиды использовали вместе с адьювантом, а именно с гидроксифосфатом алюминия (АHP). На фиг.3А представлены результаты, полученные с использованием SEQ ID NO:28. На фиг.3В представлены результаты, полученные с использованием SEQ ID NO:4, содержащей карбокси-концевую His-метку. На фиг.3С представлены результаты, полученные с использованием SEQ ID NO:5, содержащей карбокси-концевую His-метку. Термин "карбоксильная His-метка" означает His-метку группы LEHHHHH (SEQ ID NO:64), присутствующую на карбоксильном конце.

На фиг.4А-4Н проиллюстрирована способность ORF0657n-родственных полипептидов вызывать защитный иммунитет против заражения другими *S. aureus*. Полипептид SEQ ID NO:28 использовали в качестве иммуногена. На фиг.4А представлены результаты, полученные при провокационном заражении штаммом CL-10 ( $2,2 \times 10^8$  к.о.е./мл). На фиг.4В представлены результаты, полученные при провокационном заражении штаммом CL-10 ( $2,1 \times 10^8$  к.о.е./мл). На фиг.4С представлены результаты, полученные при провокационном заражении штаммом CL-13 ( $2,9 \times 10^8$  к.о.е./мл). На фиг.4D представлены результаты, полученные при провокационном заражении штаммом CL-13 ( $2,8 \times 10^8$  к.о.е./мл). На фиг.4Е представлены результаты, полученные при провокационном заражении штаммом CL-30 ( $3,1 \times 10^8$  к.о.е./мл). На фиг.4F представлены результаты, полученные при провокационном заражении штаммом CL-30 ( $3,0 \times 10^8$  к.о.е./мл). На фиг.4G представлены результаты, полученные при провокационном заражении штаммом CL-18 ( $1,0 \times 10^8$  к.о.е./мл). На фиг.4H представлены результаты, полученные при провокационном заражении штаммом CL-21 ( $1,6 \times 10^8$  к.о.е./мл).

На фиг.5А и 5В проиллюстрированы карты экспрессионных плазмид *S. cerevisiae*. На фиг.5А представлена плазмидная карта вектора pGAL110. На фиг.5В представлена плазмидная карта для pUC-1, где показана последовательность, оптимизированная по кодонам для экспрессии дрожжей и клонированная под контролем промотора гена GAL1 вектора pGAL110.

На фиг.6А и 6В представлены Вестерн-блоты, иллюстрирующие внутриклеточную экспрессию полноразмерного ORF0657n, имеющего аминокислоты 1-646 SEQ ID NO:28 (SEQ ID NO:28 без карбокси-концевой His-метки). Дорожка 1: стандарты молекулярных масс; дорожка 2: рекомбинантная полноразмерная область ORF0657n (SEQ ID NO:28),

5 продуцированная в очищенной *E.coli*, 100 нг; дорожки 3-6 содержат 20 мкг лизата дрожжевых клеток; дорожки 3-4: клеточные лизаты, полученные после двух дубликатных ферментаций трансформантов 1260 (фиг.6А) и 1309 (фиг.6В), содержащих только вектор pGAL110; дорожки 5-6: клеточные лизаты, полученные после двух дубликатных  
 5 ферментаций трансформантов 1260 (фиг.6А) и 1309 (фиг.6В), содержащих pUnkC-pGAL110, которые экспрессируют полноразмерную область ORF0657n (SEQ ID NO:28 без карбокси-концевой His-метки).

На фиг.7А и 7В проиллюстрированы кумасси-окрашивание ДСН-ПААГ-геля и Вестерн-блот-анализ, с помощью которых была продемонстрирована внутриклеточная экспрессии  
 10 *S. cerevisiae* из нуклеиновой кислоты, кодирующей SEQ ID NO:3. Дорожка 1, панель А, BSA, 1,25 мкг; панель В, рекомбинантный полноразмерный ORF0657n в очищенной *E.coli* (SEQ ID NO:28), 100 нг; дорожка 2, клеточный лизат продуцента ORF0657nH (SEQ ID NO:4 с карбокси-концевой His-меткой) в *E.coli*; панель А, 1,25 мкг, панель В, 0,5 мкг. Дорожки 3-7, панели А и В содержат 1,25 и 0,5 мкг лизата дрожжевых клеток  
 15 соответственно; дорожка 3, трансформант, содержащий только вектор pGAL110; дорожка 4, трансформант, содержащий полноразмерный ORF0657n (SEQ ID NO:28 без карбокси-концевой His-метки); дорожки 5, 6 и 7, трансформант 1-1, содержащий pUC-S(-), экспрессирующий область зрелого ORF0657nH (SEQ ID NO:3); дорожка 7 содержит клеточный лизат (трансформанта 1-1), который замораживали, а затем оттаивали. Дорожка  
 20 8 содержит стандарты молекулярной массы.

На фиг.8А-8У проиллюстрированы примеры различных последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих ORF0657n-родственные полипептиды. На фиг.8А представлена последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO:29), кодирующая SEQ ID NO:2 плюс карбокси-концевая His-метка. На фиг.8В представлена последовательность  
 25 нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO:30), кодирующая SEQ ID NO:4 плюс карбокси-концевая His-метка. На фиг.8С представлена последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO:31), оптимизированная по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирующая SEQ ID NO:28 без карбокси-концевой His-метки. На фиг.8D представлена последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO:32), оптимизированная по кодонам для экспрессии в  
 30 дрожжах и кодирующая SEQ ID NO:3. На фиг.8Е представлена последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO:33), оптимизированная по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирующая SEQ ID NO:1. На фиг.8F-8М представлены последовательности нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO:34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 и 41), оптимизированные по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирующие последовательность SEQ ID NO:7,  
 35 содержащую метионин у amino-конца. На фиг.8N-8У представлены последовательности нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO:46-53), оптимизированные по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирующие различные ORF0657n-родственные полипептиды на основе последовательностей SEQ ID NO:17 или SEQ ID NO:20.

На фиг.9 проиллюстрирован Вестерн-блот-анализ для сравнения внутриклеточной  
 40 экспрессии ORF0657n-родственных полипептидов в *S. cerevisiae*. Дорожки 1 и 18: стандарты молекулярной массы. Дорожки 2 и 5: 50 и 100 нг соответственно очищенного ORF0657n, продуцированного в *E.coli* (SEQ ID NO:4 плюс карбокси-концевая His-метка). Дорожка 5 содержит 500 нг белка клеточных лизатов контроля, трансформированного вектором *S. cerevisiae*. Дорожки 7, 8 и 9 содержат 1,0, 2,0 и 4,0 мкг белка клеточных  
 45 лизатов от *S. cerevisiae*-трансформанта, продуцирующего SEQ ID NO:28 без карбокси-концевой His-метки. Дорожки 11 и 12 содержат 50 и 100 нг соответственно белка клеточного лизата от *S. cerevisiae*-трансформанта, продуцирующего ORF0657nH (SEQ ID NO:3). Дорожки 14 и 15 содержат 250 и 500 нг соответственно белка клеточного лизата от *S. cerevisiae*-трансформанта, продуцирующего ORF0657nG (SEQ ID NO:44). Дорожка 17  
 50 содержит 250 нг белка клеточного лизата от *E.coli*, продуцирующей ORF0657nG (SEQ ID NO:44 плюс карбокси-концевую His-метку). Дорожки 4, 6, 10, 13 и 16 являются пустыми.

На фиг.10 представлены данные, демонстрирующие, что ORF0657n-родственные полипептиды, продуцированные в *E.coli* и в дрожжах, вызывают защитный иммунный ответ.

Обозначение "ORF0657nH (E.coli)" соответствует последовательности SEQ ID NO:4 с карбокси-концевой His-меткой. Обозначение "ORF0657nI (E.coli)" соответствует последовательности SEQ ID NO:5 с карбокси-концевой His-меткой. Обозначение "ORF0657nC (E.coli)" соответствует последовательности SEQ ID NO:28. Обозначение

5 "ORF0657nH (дрожжи)" соответствует последовательности SEQ ID NO:3.

На фиг.11 проиллюстрирован Вестерн-блот-анализ для сравнения внутриклеточной экспрессии ORF0657nI в *S. cerevisiae*. Дорожки 1 и 25, стандарты молекулярной массы. Дорожки 2, 3 и 24: 25, 50 и 100 нг соответственно очищенной области полипептида ORF0657nH (SEQ ID NO:4 с карбокси-концевой His-меткой), продуцированного в *E.coli*.

10 Дорожки 4-23 содержат белок клеточных лизатов от дрожжевых трансформантов. Дорожки 13-21 представляют дубликаты клеточных лизатов, полученных из того же самого ферментированного образца, как и лизаты на дорожках 4-12. Дорожки 4 и 13 содержат 200 нг белка контрольного векторного трансформанта, содержащего pGAL110. Дорожки 5 и 14 содержат 100 нг белка от трансформанта 1-1, продуцирующего область ORF0657nH (SEQ

15 ID NO:3). Дорожки 6 и 15 содержат 200 нг белка от трансформанта 1-1. Дорожки 7 и 16 содержат 100 нг белка, а дорожки 8 и 17 содержат 200 нг белка от трансформанта I1. Дорожки 9 и 18 содержат 100 нг белка, а дорожки 10 и 19 содержат 200 нг белка трансформанта I2. Дорожки 11 и 20 содержат 100 нг белка, а дорожки 12 и 21 содержат 200 нг белка от трансформанта I3. Дорожки 22 и 23 содержат 100 и 200 нг белка

20 клеточного лизата, полученного ранее путем предварительной ферментации трансформанта 1-1.

На фиг.12 приводятся данные иммунизации макак-резусов. Макак-резусов иммунизировали либо продуцируемым в дрожжах ORF0657n-родственным полипептидом (ORF0657nH, SEQ ID NO:3), либо экспрессируемым в *E.coli* ORF0657n-родственным

25 полипептидом (полноразмерным полипептидом ORF0657nC, SEQ ID NO:28), приготовленными в АНП или без него. Обезьянам, входящим в группу вакцинации, внутримышечно вводили 50 мкг ORF0657n-родственных полипептидов.

#### Подробное описание изобретения

Было обнаружено, что ORF0657n-родственные полипептиды, включая полноразмерные

30 и более короткие производные, содержащие область ORF0657nI, вызывают у животных-моделей защитный иммунитет против *S. aureus*. На фиг.1A показана локализация различных ORF0657n-родственных полипептидных областей, вызывающих защитный иммунитет против инфекции, вызываемой *S. aureus*, а также локализация областей, которые не вызывают защитного иммунитета. На фиг.1A ORF0657n означает

35 полноразмерную последовательность, соответствующую SEQ ID NO:2; ORF0657nI означает область, соответствующую SEQ ID NO:1 (без аминоконцевого метионина), а ORF0657nH означает область, соответствующую SEQ ID NO:3 (без аминоконцевого метионина).

"ORF0657n-родственный" полипептид содержит область, которая является структурно

40 родственной полноразмерному ORF0657n или его фрагменту. ORF0657n-родственные полипептиды представляют собой полипептиды, последовательность которых по крайней мере примерно на 90% идентична последовательности соответствующей области природного ORF0657n. Сравнимый полипептид ORF0657n, показанный на фиг.1, соответствует полипептиду ORF0657n, происходящему от COL *S. aureus* (SEQ ID NO:2).

45 Процент идентичности сравниваемой последовательности определяют путем выравнивания данной полипептидной последовательности со сравниваемой последовательностью и определения числа идентичных аминокислот. Это число делят на общее число аминокислот в сравниваемых последовательностях, а затем результат умножают на 100 и округляют до ближайшего целого числа.

50 Фиг.1A позволяет проиллюстрировать важное значение коровой области, содержащей аминокислотную последовательность, структурно родственную последовательности SEQ ID NO:1. SEQ ID NO:1 содержит аминокислоты 42-486 ORF0657n COL. SEQ ID NO:1 также содержит аминоконцевой метионин для облегчения экспрессии. Полипептидные



фрагменты, состоящие из аминокислот 461-609, аминокислот 82-486 или аминокислот 42-196 SEQ ID NO:2, не являются защитными.

В описании настоящей заявки приводятся и другие аминокислотные последовательности и последовательности нуклеиновых кислот. В таблице 1 систематизированы некоторые полипептидные последовательности с указанием области, показанной на фиг.1, и дополнительных модификаций. В таблице 2 в систематизированном виде представлены некоторые последовательности нуклеиновых кислот.

Таблица 1

SEQ ID NO:	Область ORF0657n	Другие модификации/дополнительная информация
1	ORF0657nI	Амино-концевой метионин
2	Полноразмерная	
3	ORF0657nH	Амино-концевой метионин
4	ORF0657nH	Амино-концевые метионин-глицин
5	ORF0657nI	Амино-концевые метионин-глицин
6	ORF0657nH	
7	ORF0657nH	
8	ORF0657nH	
9	ORF0657nH	
10	ORF0657nH	
11	ORF0657nH	
12	ORF0657nH	
13	ORF0657nH	
14	ORF0657nH	
15	ORF0657nH	
16	ORF0657nH	
17	ORF0657nH	
18	ORF0657nH	
19	ORF0657nH	
20	ORF0657nH	
21	ORF0657nH	
22	ORF0657nH	
23	ORF0657nH	
24	ORF0657nH	
25	ORF0657nH	
26	ORF0657nH	
27	ORF0657nH	
28	Полноразмерная	SEQ ID NO:2 модифицирована так, что она после аминоконцевого метионина содержит глицин и карбокси-концевую His-метку
42	ORF0657nI <sup>+</sup>	Аминокислоты 1-481 SEQ ID NO:3
44	ORF0657nG	Амино-концевой метионин + аминокислоты 42-645 SEQ ID NO:2
54-63	ORF0657nH	от другого S. aureus
106-107	Полноразмерная	от другого S. aureus

Таблица 2

SEQ ID NO:	Область	Другая информация
29	Полноразмерная	Кодирует SEQ ID NO:2 (нуклеотиды 1-1935)+карбокси-концевую His-метку
30	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:4 (нуклеотиды 1-1710)+карбокси-концевую His-метку
31	Полноразмерная	Кодирует SEQ ID NO:28 без карбокси-концевой His-метки, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах (аминокислоты 1-646 SEQ ID NO:28)
32	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:3 и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
33	ORF0657nl	Кодирует SEQ ID NO:1 и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
34	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
35	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
36	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
37	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
38	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
39	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
40	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
41	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
43	ORF0657nl <sup>+</sup>	Кодирует SEQ ID NO:42, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
45	ORF0657nG	Кодирует SEQ ID NO:44, содержащую аминоконцевой метионин, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
46	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:17, содержащую аминоконцевой метионин, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах
47	ORF0657nl <sup>+</sup>	Кодирует I <sup>+</sup> -область SEQ ID NO:17, является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирует иницирующий кодон метионина
48	ORF0657nl	Кодирует I-область SEQ ID NO:17, является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирует иницирующий кодон метионина
49	полноразмерная	Кодирует SEQ ID NO:17 (SEQ ID NO:106), содержащую полноразмерный ORF0657n и модифицированную так, что она содержит глицин после аминоконцевого метионина, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах

50	ORF0657nH	Кодирует SEQ ID NO:20, является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирует иницирующий кодон метионина
51	ORF0657nl <sup>+</sup>	Кодирует I <sup>+</sup> -область SEQ ID NO:20, является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирует иницирующий кодон метионина
52	ORF0657nl	Кодирует I-область SEQ ID NO:20, является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирует иницирующий кодон метионина
53	полноразмерная	Кодирует SEQ ID NO:20 (SEQ ID NO:107), содержащую полноразмерный ORF0657n, и модифицированную так, что она содержит глицин после амино-концевого метионина, и является оптимизированной по кодонам для экспрессии в дрожжах

#### SEQ ID NO:1 Родственные полипептиды

Полипептидная область, структурно родственная SEQ ID NO:1, содержит аминокислоту по крайней мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:1. Полипептиды, содержащие область, структурно родственную SEQ ID NO:1, могут быть сконструированы в соответствии с настоящим изобретением, в результате чего могут быть получены полипептиды, вызывающие защитный ответ против *S. aureus*.

С использованием SEQ ID NO:1 в качестве основы и принимая во внимание аминокислотную последовательность различных природных полипептидов ORF0657n и известные свойства аминокислот, могут быть созданы различные модификации. Такими модификациями являются одно или несколько из добавлений, делеций и/или замен. Общий эффект различных модификаций может быть оценен описанными здесь методами для подтверждения способности конкретного полипептида вызывать защитный иммунитет.

Было обнаружено, что ORF0657n является достаточно консервативным по всей совокупности патологически и таксономически отличающихся клинических изолятов *S. aureus*. (см. ниже, пример 5). На фиг.2 проиллюстрировано сравнение различных аминокислотных последовательностей, содержащих SEQ ID NO:1. Сравнение этих последовательностей представлено для области ORF0657nH. Область ORF0657nH включает меньшую по размеру защитную область ORF0657nl.

На фиг.2 приводится сравнение последовательностей SEQ ID NO:1 и 3-27. Это сравнение иллюстрирует различие между аминокислотными последовательностями клинических изолятов *S. aureus*, которые могут быть использованы для внесения потенциальных модификаций в полипептиды, родственные полипептидам *S. aureus*, таким как SEQ ID NO:1 и 3. Кроме того, такие модификации могут быть внесены с учетом известных свойств аминокислот. Последовательности SEQ ID NO:1, 3-6 и 8-26 являются природными последовательностями, в которые, начиная с положения 3, а в некоторых последовательностях, с положений 1 и 2 со стороны амино-конца были введены метионин или метионин-глицин. Последовательности SEQ ID NO:11-26 были получены из различных клинических изолятов. SEQ ID NO:7 и 27 представляют собой варианты области ORF0657nH SEQ ID NO:4, которая содержит пять аминокислотных замен в области, расположенной за пределами коровой области SEQ ID NO:1.

При сравнении последовательностей, проводимом для поиска нужных модификаций, могут быть использованы дополнительные последовательности ORF0657n. Примеры дополнительных последовательностей областей ORF0657nH *S. aureus* представлены в SEQ ID NO:54-63, а полноразмерные последовательности SEQ ID NO:17 и 20 представлены в SEQ ID NO:106 и 107.

В общих чертах, для сохранения активности при заменах различных аминокислот предпочтительно, чтобы заменяемые аминокислоты имели аналогичные свойства. При замене аминокислот следует учитывать такие факторы, как размер, заряд, полярность и гидрофобность аминокислот. Влияние различных аминокислотных R-групп на свойства аминокислот хорошо известно специалистам (см., например, Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley, 1987-2002, Appendix IC).

Для сохранения активности при замене аминокислот заменяемая аминокислота должна

иметь одно или несколько свойств, аналогичных свойствам замененной аминокислоты, она должна иметь примерно такой же заряд, и/или размер, и/или такую же полярность, и/или гидрофобность. Так, например, хорошими кандидатами на замену, которая не приводит к изменению функции полипептида, являются замены лейцина на валин, лизина на аргинин и глутамина на аспарагин.

Модификациями, вносимыми для достижения конкретной цели, являются модификации, создаваемые для стимуляции продуцирования или повышения эффективности данного полипептида или для клонирования кодирующей нуклеиновой кислоты. Продуцирование полипептида может быть стимулировано с использованием иницирующего кодона (например, кодирующего метионин), подходящего для рекомбинантной экспрессии. Такой метионин может быть затем удален во время клеточного процессинга. Процесс клонирования может быть облегчен, например, путем введения рестрикционных сайтов, которое может быть осуществлено вместе с добавлением или заменой аминокислот.

Эффективность индуцирования иммунного ответа полипептидом может быть увеличена путем "усиления" эпитопа. Усиление эпитопа может быть осуществлено различными методами, такими как введение модификаций якорных остатков для повышения аффинности пептида по отношению к молекулам MHC и увеличения аффинности комплекса "пептид-MHC" по отношению к T-клеточному рецептору (Berzofsky et al., Nature Review 1:209-219, 2001).

Что касается области полипептида, родственной последовательности SEQ ID NO:1, то в различных вариантах осуществления изобретения эта область по крайней мере на 90%, по крайней мере на 94% или по крайней мере на 99% идентичная последовательности SEQ ID NO:1 и отличается от последовательности SEQ ID NO:1 модификациями, число которых может составлять 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 или до 50, либо указанная область состоит или, в основном, состоит из ORF0657nl-родственной области, выбранной из группы, состоящей из:

аминокислот 1-442 SEQ ID NO:11, 15, 16, 18 или 54;

аминокислот 1-443 SEQ ID NO:63,

аминокислот 1-444 SEQ ID NO:57 или 59,

аминокислот 1-445 SEQ ID NO:7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 17, 19, 20, 55, 56 или 58,

аминокислот 1-446 SEQ ID NO:23 или 24,

аминокислот 1-446 или 2-446 SEQ ID NO:1 или 3,

аминокислот 1-447 SEQ ID NO:25 или 26,

аминокислот 1-447, 2-447 или 3-447 SEQ ID NO:4, 5 или 27,

аминокислот 1-449 SEQ ID NO:61 или 62,

аминокислот 1-453 SEQ ID NO:60 и

аминокислот 1-454 SEQ ID NO:6, 21 или 22.

Термин "в основном, состоит" из указанных аминокислот означает, что помимо указанных аминокислот могут также присутствовать дополнительные аминокислоты. Такими дополнительными аминокислотами могут быть аминокислоты, находящиеся у карбокси- или у amino-конца. В различных вариантах настоящего изобретения могут присутствовать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 дополнительных аминокислот. В предпочтительных вариантах изобретения у amino-конца присутствует метионин либо метионин-глицин.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанный полипептид состоит из аминокислотной последовательности, которая по крайней мере на 90% идентична последовательности SEQ ID NO:42 или ее фрагменту, содержащему аминокислотную последовательность, структурно родственную последовательности SEQ ID NO:1. Что касается SEQ ID NO:42, то в других вариантах настоящего изобретения указанный полипептид по крайней мере на 94% или по крайней мере на 99% идентичен SEQ ID NO:42 и отличается от SEQ ID NO:42 модификациями, число которых может составлять 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или

25 или до 50 или до 65, либо указанный полипептид состоит или, в основном, состоит из SEQ ID NO:42 или ORF0657nl<sup>+</sup>-родственной области, выбранной из группы, состоящей из:

аминокислот 1-477 SEQ ID NO:11, 15, 16, 18 или 54;

аминокислот 1-478 SEQ ID NO:63,

5 аминокислот 1-479 SEQ ID NO:57 или 59,

аминокислот 1-480 SEQ ID NO:7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 17, 19, 20, 55, 56 или 58,

аминокислот 1-481 SEQ ID NO:23 или 24,

аминокислот 1-481 или 2-481 SEQ ID NO:1 или 3,

аминокислот 1-482 SEQ ID NO:25 или 26,

10 аминокислот 1-482, 2-482 или 3-482 SEQ ID NO:4, 5 или 27,

аминокислот 1-484 SEQ ID NO:61 или 62,

аминокислот 1-488 SEQ ID NO:60 и

аминокислот 1-489 SEQ ID NO:6, 21 или 22.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный полипептид  
15 состоит из аминокислотной последовательности, которая по крайней мере на 90% идентична последовательности SEQ ID NO:3 или ее фрагменту, содержащему аминокислотную последовательность, структурно родственную последовательности SEQ ID NO:1. Что касается SEQ ID NO:3, то в других вариантах настоящего изобретения указанный полипептид по крайней мере на 94% или по крайней мере на 99% идентичен  
20 SEQ ID NO:3; отличается от SEQ ID NO:3 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, или 25 модификациями, или 50 модификациями, или 65 модификациями либо состоит или, в основном, состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27,  
25 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 и 63.

В другом варианте изобретения указанный полипептид состоит или, в основном, состоит из полипептида SEQ ID NO:2, модифицированного путем включения глицина после иницирующего метионина, или из указанного полипептида без иницирующего метионина.

В другом варианте изобретения таким полипептидом является очищенный полипептид.

30 Термин "очищенный полипептид" означает, что этот полипептид присутствует в окружении, не содержащем одного или нескольких других полипептидов, с которыми он обычно ассоциирован в природе, и/или содержащем другие полипептиды в количестве, составляющем по крайней мере примерно 10% от общего присутствующего белка. В других вариантах изобретения очищенный полипептид составляет по крайней мере примерно  
35 50%, по крайней мере примерно 75% или по крайней мере примерно 95% от общего белка, присутствующего в образце или в препарате.

В другом варианте изобретения указанный полипептид является "в основном, очищенным". "В основном, очищенным" является полипептид, который присутствует в окружении, не содержащем всех или большинства других полипептидов, с которыми он  
40 обычно ассоциирован в природе. Так, например, в основном, очищенный полипептид *S. aureus* присутствует в окружении, не содержащем всех или большинства других полипептидов *S. aureus*. Таким окружением может быть, например, образец или препарат.

Термин "очищенный" или "в основном, очищенный" не означает, что данный полипептид должен быть подвергнут любой очистке; так, например, он может представлять собой  
45 химически синтезированный полипептид, который не был очищен.

Стабильность полипептида может быть увеличена путем модификации карбоксильного или amino-конца полипептида. Примерами возможных модификаций является введение amino-концевых защитных групп, таких как ацетил, пропил, сукцинил, бензил, бензилоксикарбонил или трет-бутилоксикарбонил, и карбокси-концевых защитных групп,  
50 таких как амид, метиламид и этиламид.

В одном из вариантов настоящего изобретения защитный полипептид является частью иммуногена, состоящего из полипептида и одной или нескольких дополнительных областей или частей, ковалентно присоединенных к полипептиду у карбоксильного конца или у

амино-конца. Каждая область или часть должна быть независимо выбрана из области или части, обладающей по крайней мере одним из нижеследующих свойств: способности усиливать иммунный ответ, способности облегчать очистку или способности повышать стабильность полипептидов. Стабильность полипептида может быть увеличена, например, с использованием таких групп, как полиэтиленгликоль, который может присутствовать у

амино-конца или у карбоксильного конца.

Очистка полипептида может быть облегчена путем присоединения к карбоксильному концу или к амино-концу группы, способствующей облегчению очистки. Примерами групп, которые могут быть использованы для облегчения очистки, являются полипептиды, представляющие собой аффинные метки. Примерами таких аффинных меток являются метка из шести гистидинов, trpE, глутатион и белок, связывающийся с мальтозой.

Способность полипептида продуцировать иммунный ответ может быть усилена с использованием групп, которые обычно стимулируют иммунный ответ. Примерами групп, которые могут быть присоединены к полипептиду для усиления иммунного ответа против указанного полипептида, являются такие цитокины, как IL-2 (Buchan et al., 2000, *Molecular Immunology* 37:545-552).

#### Продуцирование полипептидов

Полипептиды могут быть получены стандартными методами, включая методы химического синтеза полипептидов и методы их очистки из клетки, продуцирующей эти полипептиды. Методы химического синтеза полипептидов хорошо известны специалистам (см., например, Vincent, *Peptide and Protein Drug Delivery*, New York, N.Y., Decker, 1990).

Способы очистки полипептида из клетки проиллюстрированы в примерах, описанных ниже. Другие примеры методов очистки хорошо известны специалистам (см., например, Ausubel, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley, 1987-2002).

Выделение полипептидов из клетки может быть осуществлено с использованием техники рекомбинантных нуклеиновых кислот для продуцирования полипептидов. Техника рекомбинантных нуклеиновых кислот, применяемая для продуцирования полипептида, предусматривает введение в клетку или продуцирование в этой клетке рекомбинантного гена, кодирующего полипептид, и экспрессию данного полипептида.

Рекомбинантный ген содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид вместе с регуляторными элементами для экспрессии полипептида. Рекомбинантный ген может присутствовать в клеточном геноме, либо он может быть частью экспрессирующего вектора.

Регуляторными элементами, которые могут присутствовать как часть рекомбинантного гена, являются элементы, обычно ассоциированные с последовательностью, кодирующей данный полипептид, и экзогенные регуляторные элементы, которые обычно не ассоциированы с последовательностью, кодирующей этот полипептид. Экзогенные регуляторные элементы, такие как экзогенный промотор, могут быть использованы для экспрессии рекомбинантного гена в конкретном хозяине или для повышения уровня его экспрессии. В общих чертах, регуляторными элементами, которые присутствуют в рекомбинантном гене, являются транскрипционный промотор, сайт связывания с рибосомой, терминатор и необязательно, присутствующий оператор. Предпочтительным элементом процессинга в эукариотических клетках является сигнал полиаденилирования.

Экспрессия рекомбинантного гена в клетке может быть стимулирована с использованием экспрессирующего вектора. Предпочтительно, чтобы экспрессирующий вектор, помимо рекомбинантного гена, также содержал сайт инициации автономной репликации в клетке-хозяине, селективный маркер, ограниченное число подходящих рестрикционных сайтов и, по возможности, большое число копий. Примерами экспрессирующих векторов являются клонирующие векторы, модифицированные клонирующие векторы, конкретно сконструированные плазмиды и вирусы.

Из-за вырожденности генетического кода для кодирования конкретного полипептида может быть использовано большое число различных кодирующих последовательностей нуклеиновой кислоты. Вырожденность генетического кода обусловлена тем, что почти все

аминокислоты кодируются различными комбинациями нуклеотидных триплетов или "кодонами". Аминокислоты кодируются следующими кодонами:

A=Ala=аланин: кодоны GCA, GCC, GCG, GCU

C=Cys=цистеин: кодоны UGC, UGU

5 D=Asp=аспарагиновая кислота: кодоны GAC, GAU

E=Glu=глутаминовая кислота: кодоны GAA, GAG

F=Phe=фенилаланин: кодоны UUC, UUU

G=Gly=глицин: кодоны GGA, GGC, GGG, GGU

H=His=гистидин: кодоны CAC, CAU

10 I=Ile=изолейцин: кодоны AUA, AUC, AUU

K=Lys=лизин: кодоны AAA, AAG

L=Leu=лейцин: кодоны UUA, UUG, CUA, CUC, CUG, CUU

M=Met=метионин: кодон AUG,

N=Asn=аспарагин: кодоны AAC, AAU

15 P=Pro=пролин: кодоны CCA, CCC, CCG, CCU

Q=Gln=глутамин: кодоны CAA, CAG

R=Arg=аргинин: кодоны AGC, AGG, CGA, CGC, CGG, CGU

S=Ser=серин: кодоны AGC, AGU, UCA, UCC, UCG, UCU

T=Thr=треонин: кодоны ACA, ACC, ACG, ACU

20 V=Val=валин: кодоны GUA, GUC, GUG, GUU

W=Trp=триптофан: кодон UGG

Y=Tyr=тирозин: кодоны UAC, UAU

Подходящими клетками для рекомбинантной экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей ORF0657n-родственные полипептиды, являются прокариоты и эукариоты.

25 Примерами прокариотических клеток являются *E. coli*, члены рода *Staphylococcus*, такие как *S. aureus*; члены рода *Lactobacillus*, такие как *L. plantarum*; члены рода *Lactococcus*, такие как *L. lactis*; и члены рода *Bacillus*, такие как *B. subtilis*.

Примерами эукариотических клеток являются клетки млекопитающих, клетки насекомых, дрожжевые клетки, такие как члены рода *Saccharomyces* (например, *S. cerevisiae*); члены 30 рода *Pichia* (например, *P. pastoris*), члены рода *Hansenula* (например, *H. polymorpha*), члены рода *Kluyveromyces* (например, *K. lactis* или *K. fragilis*) и члены *Schizosaccharomyces* (например, *S. pombe*).

Методы продуцирования рекомбинантного гена, введения его в клетку и его экспрессии в клетке хорошо известны специалистам. Примеры таких методов описаны в руководствах, 35 например в руководстве Ausubel, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley, 1987-2002 и Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

Если это необходимо, то экспрессия в конкретном хозяине может быть усилена путем оптимизации кодонов. Оптимизация кодонов предусматривает использование более 40 предпочтительных кодонов. Методы оптимизации кодонов для экспрессии в различных хозяевах хорошо известны специалистам.

ORF0657n-родственные полипептиды могут содержать посттрансляционные модификации, введенные, например, путем N-гликозилирования, O-гликозилирования или ацетилирования. Термины "полипептид" или "аминокислотная последовательность" 45 полипептида означают полипептиды, содержащие одну или несколько аминокислот и имеющие структуру, образованную посттрансляционной модификацией в клетке-хозяине, такой как хозяйская клетка млекопитающего, насекомого или дрожжей.

Посттрансляционные модификации могут быть введены химическим методом или с использованием подходящих хозяев. Так, например, в *S. cerevisiae* природа 50 предпоследней аминокислоты, очевидно, определяется независимо от того, отсутствует ли N-концевой метионин или нет. Кроме того, природа предпоследней аминокислоты также определяется независимо от того, является ли N-концевая аминокислота N<sup>α</sup>-ацетилизованной или нет (Huang et al., *Biochemistry* 26:8242-8246,

1987). Другим примером является полипептид, который может секретироваться благодаря присутствию секреторной лидерной последовательности (например, сигнального пептида), где указанный полипептид является модифицированным путем N-или O-гликозилирования (Kukuruzinska et al., Ann. Rev. Biochem. 56:915-944, 1987).

#### 5 Экспрессия в дрожжах

Экспрессию ORF0657n-родственных полипептидов предпочтительно осуществляют в дрожжах с использованием кодирующей нуклеиновой кислоты, содержащей кодоны, оптимизированные для экспрессии в дрожжах. Экспрессия в дрожжах может быть осуществлена с использованием рекомбинантного гена, кодирующего ORF0657n-родственный полипептид и регуляторные области для экспрессии в дрожжах. В зависимости от используемой экспрессионной системы продуцируемый белок может оставаться либо внутри клетки или он может секретироваться из клетки.

При этом предпочтительно, чтобы промотором для экспрессии рекомбинантного гена был индуцибельный промотор, такой как промотор, происходящий от генного кластера дрожжевой галактозы (промотор GAL, такой как GAL1, GAL7, GAL10, MEL1), или промотор кислой фосфатазы PH05, или промотор алкоголь-дегидрогеназы II ADH2, или регулируемый медью промотор металлотионеина CUP1. Примерами "конститутивных" промоторов, которые могут быть использованы, являются промоторы GAP (TDH), PGK или TP1 (Romanos et al., YEAST 8:423-488, 1992).

Дрожжевые клетки-хозяева, используемые для рекомбинантной экспрессии, могут быть выбраны или сконструированы так, чтобы они стимулировали экспрессию рекомбинантного гена. Обычно желательными являются такие мутации, как mpp9, rpb1 и/или rpb4. Для усиления экспрессии от промоторов GAL может быть достигнута сверхэкспрессия фактора транскрипции GAL4 (Hopper et al., патент США № 5068185).

Оптимизацию кодонов для конкретного хозяина осуществляют путем замены кодонов, имеющих низкую или умеренную частоту встречаемости в данном хозяине, кодонами, имеющими высокий уровень экспрессии в данном хозяине. Процент оптимальных кодонов, присутствующих в кодирующей последовательности, может варьироваться. В других вариантах осуществления изобретения число оптимальных кодонов (включая первоначально присутствующие кодоны и введенные кодоны) составляет по крайней мере 50%, по крайней мере 75%, по крайней мере 95% или 100% от общего числа кодонов.

Оптимизация кодонов может быть осуществлена следующим образом.

1. Для данного кодона сравнивают частоту встречаемости кодона дикого типа с частотой встречаемости всех кодонов в генах дрожжей.

2. Если данный кодон не является одним из кодонов, которые наиболее часто встречаются в дрожжах, то его заменяют оптимальным кодоном, имеющим высокий уровень экспрессии в дрожжевых клетках.

3. Повторяют стадии (1) и (2) для других кодонов до тех пор, пока не будет достигнут желаемый уровень оптимизации кодонов.

4. Новую кодирующую последовательность исследуют на наличие нежелательных генерированных последовательностей, таких как нежелательные рестрикционные сайты, сайты сплайсинга, промоторы, нежелательные палиндромные или повторяющиеся последовательности, последовательности терминации транскрипции, и на высокую частоту встречаемости GC. Удаление нежелательных последовательностей осуществляют с использованием альтернативного кодона.

Встречаемость альтернативных кодонов описана Lathe J. Molec. Biol. 183:1-12, 1985. Частота встречаемости кодонов в различных дрожжевых хозяевах хорошо известна специалистам. Так, например, в работе Sharp et al., Yeast 7:657-678, 1991, описана частота встречаемости синонимичных кодонов в *Saccharomyces cerevisiae*.

На фиг.8C-8M представлены последовательности нуклеиновых кислот, оптимизированные для экспрессии в дрожжах. На фиг.8C представлена оптимизированная для дрожжей последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO:31), кодирующая SEQ ID NO:28 без His-метки на карбоксильном конце. На фиг.8D представлена



оптимизированная для дрожжей последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO:32), кодирующая SEQ ID NO:3. На фиг.8E представлена оптимизированная для дрожжей последовательность нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO:33), кодирующая SEQ ID NO:1. На фиг.8F-8M представлены оптимизированные для дрожжей последовательности нуклеиновых кислот (SEQ ID NO:34-41), кодирующие SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин. На фиг.8N-8U представлены оптимизированные для дрожжей последовательности нуклеиновых кислот (SEQ ID NO:46-53), кодирующие различные ORF0657n-родственные полипептиды, полученные на основе SEQ ID NO:17 или SEQ ID NO:20.

Экспрессия в дрожжах может быть достигнута с использованием последовательностей, оптимизированных или не оптимизированных для экспрессии в дрожжах (например, нуклеотид 1-1935, или 124-1458 SEQ ID NO:29, или нуклеотиды 1-1710 SEQ ID NO:30). Методы экспрессии в дрожжах с использованием оптимизированных или неоптимизированных последовательностей описаны в нижеприведенных примерах.

ORF0657n представляет собой поверхностный белок, содержащий С-концевой сигнал сортировки белков клеточной стенки, состоящий из 36 аминокислот и имеющий консервативный мотив "LPXTG" (Schneedwind et al., 1993, EMBO, 12:4803-4811, 1993). Белки, содержащие сигнал сортировки белков клеточной стенки, связаны с оболочкой клеточной стенки посредством механизма транспептидации, катализируемого мембрано-связанным белком, сортазой (Mazmanian et al., Science 299:906-909, 2001). Для связывания поверхностный белок должен также содержать N-концевой сигнальный пептид для направления на секреторный путь. В этом секреторном пути сигнальный пептид удаляется, и сигнал сортировки белков клеточной стенки способствует прохождению белком этого секреторного пути. Затем сортаза расщепляет последовательность между треонином и глицином мотива LPXTG и катализирует образование амидной связи между карбоксильной группой треонина и аминогруппой пептидогликановых поперечных мостиков.

Было обнаружено, что при удалении последовательности сортировки белков клеточной стенки экспрессия в дрожжах значительно усиливается. В других вариантах осуществления изобретения полипептид-кодирующие конструкции не содержат последовательности сортировки белков клеточной стенки, а более предпочтительно они не содержат функциональной последовательности сортировки белков клеточной стенки и последовательности, кодирующей сигнальный пептид. Соответствующие ORF0657n-родственные полипептиды не содержат функциональной последовательности сортировки белков клеточной стенки или обеих последовательностей сортировки белков клеточной стенки и последовательности сигнального пептида.

В других вариантах осуществления изобретения в полипептиде или в нуклеиновой кислоте, кодирующей этот полипептид, отсутствует по крайней мере почти вся последовательность сортировки белков клеточной стенки или обе последовательности сортировки белков клеточной стенки и сигнального пептида. В других вариантах изобретения уровень экспрессии белка повышается по крайней мере в 10 раз, по крайней мере примерно в 15 раз или по крайней мере в 20 раз после удаления по крайней мере почти всей последовательности сортировки белков клеточной стенки или обеих последовательностей сортировки белков клеточной стенки и сигнального пептида. Более предпочтительно, чтобы кодирующая конструкция также содержала один или несколько кодонов, оптимизированных для экспрессии в дрожжах (например, в *S. cerevisiae*).

Примеры приблизительных областей для последовательностей сортировки белков клеточной стенки ORF0657n и последовательностей сигнального пептида могут быть проиллюстрированы для SEQ ID NO:2. Аминокислотная область 1-42 содержит последовательность сигнального пептида. Аминокислотная область 609-645 содержит последовательность сортировки белков клеточной стенки.

#### Адьюванты

Адьюванты представляют собой вещества, которые усиливают продуцирование иммуногеном иммунного ответа. Адьюванты могут функционировать в соответствии с

одним или несколькими различными механизмами, такими как увеличение биологического или иммунологического времени полужизни; стимуляция доставки антигена к антиген-презентирующим клеткам; стимуляция процессинга антигена и его презентации антиген-презентирующими клетками и стимуляция продуцирования иммуномодуляторных цитокинов (Vogel, *Clinical Infectious Diseases* 30(suppl.3):S266-270, 2000).

Для стимуляции продуцирования иммунного ответа могут быть использованы адъюванты различных типов. Примерами конкретных адъювантов являются гидроксид алюминия, фосфат алюминия или другие соли алюминия, фосфат кальция, ДНК-мотив CpG, монофосфорил-липид А, холерный токсин, термолабильный токсин *E.coli*, коклюшный токсин, мурамиловый дипептид, неполный адъювант Фрейнда, MF59, SAF, иммуностимулирующие комплексы, липосомы, биоразлагаемые микросферы, сапонины, неионогенные блок-сополимеры, аналоги мирамилового пептида, полифосфацен, синтетические полинуклеотиды, IFN $\gamma$ , IL-2, IL-12 и ISCOMS (Vogel *Clinical Infectious Diseases* 30(suppl.3):S266-270, 2000, Klein et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* 89:311-321, 2000, Rimmelzwaan et al., *Vaccine* 19:1180-1187, 2001, Kersten *Vaccine* 21: 915-920, 2003, O'Hagen *Curr.Drug.Target.Infect.Disord.*, 1:273-286, 2001).

#### Пациенты, нуждающиеся в индуцировании защитного иммунитета

Термин "пациент" означает млекопитающее, которое может быть инфицировано *S. aureus*. Этот пациент может быть подвергнут профилактическому или терапевтическому лечению. При профилактическом лечении происходит индукция защитного иммунитета у данного пациента для снижения вероятности возникновения или обострения инфекции *S. aureus*. Терапевтическое лечение может быть осуществлено для ослабления тяжести инфекции *S. aureus*.

Профилактическое лечение может быть проведено с использованием вакцины, содержащей описанный здесь иммуноген. Предпочтительно, чтобы такое лечение было проведено человеку. Вакцины могут быть введены всему населению или конкретным индивидуумам с повышенным риском инфицирования *S. aureus*.

Индивидуумами с повышенным риском инфицирования *S. aureus* являются медицинские работники; госпитализированные больные; пациенты с ослабленной иммунной системой; пациенты, перенесшие хирургическую операцию; пациенты, которым был введен экзогенный имплантат, такой как катетер или сосудистое устройство; пациенты, подвергаемые терапии, приводящей к ослаблению иммунитета; пациенты с ожогами или ранами и пациенты, профессии которых связаны с повышенным риском получения ожогов или ран (*The Staphylococci in Human Disease*, Crossley & Archer (ed.), Churchill Livingstone Inc. 1997).

Пациентами-животными, которые могут быть инфицированы *S. aureus*, являются коровы, свиньи, овцы, козы, кролики, лошади, собаки, кошки и мыши. Такое лечение пациентов-животных и последующая оценка эффективности данного лечения могут быть проведены в целях защиты от инфекций домашних питомцев и домашнего скота.

#### Анамнестическая реакция

Было обнаружено, ORF0657n-родственные полипептиды продуцируют быстрый и эффективный иммунный ответ у макак резус после введения одной дозы (см. ниже пример 17). Наблюдаемый ответ соответствовал анамнестической реакции.

Продуцирование анамнестической реакции имеет значительные преимущества, такие как способность индуцировать эффективный иммунитет при введении одной дозы и способность индуцировать эффективный иммунитет за короткий промежуток времени. В других вариантах изобретения анамнестическая реакция приводит по крайней мере к 3-кратному, по крайней мере к 5-кратному или по крайней мере к 6-кратному увеличению геометрически средних титров по сравнению с исходными титрами, и такое многократное увеличение титров продуцируется в течение 3, 5, 7, 9, 14 или 21 дней.

Возможность быстрого генерирования эффективного иммунного ответа позволяет снизить расходы на вакцинацию по сравнению с вакцинацией путем введения нескольких доз и позволяет проводить вакцинацию пациентов с повышенным риском инфицирования

*S. aureus*. Индивидуумами с повышенным риском инфицирования *S. aureus* являются медицинские работники; госпитализированные больные; пациенты с ослабленной иммунной системой; пациенты, перенесшие хирургическую операцию; пациенты, которым был введен экзогенный имплантат, такой как катетер или сосудистое устройство;

5 пациенты, подвергнутые терапии, приводящей к ослаблению иммунитета; пациенты с ожогами или ранами и пациенты, профессии которых связаны с повышенным риском получения ожогов или ран (The Staphylococci in Human Disease, Crossley & Archer (ed.), Churchill Livingstone Inc. 1997). В других вариантах осуществления изобретения, пациентов подвергают немедленной вакцинации или в дни 3, 5, 7, 9, 14, или 21 после  
10 проведения медицинской процедуры.

#### Комбинированная вакцина

ORF0657n-родственные полипептиды, обеспечивающие защитный иммунитет, могут быть использованы отдельно или в комбинации с другими иммуногенами в целях продуцирования иммунного ответа. Такими дополнительными иммуногенами, которые  
15 могут быть использованы в этих целях, являются один или несколько дополнительных иммуногенов *S. aureus*, которые упоминались выше в разделе "Предшествующий уровень техники" настоящего описания; один или несколько иммуногенов, вызывающих иммунный ответ против одного или нескольких микроорганизмов *Staphylococcus*, таких как *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri* или *S. lugunensis*; и один или несколько  
20 иммуногенов, вызывающих иммунный ответ против других инфекционных микроорганизмов.

#### Системы животных-моделей

Для оценки эффективности полипептида в продуцировании защитного иммунного ответа против *S. aureus* используют систему животных-моделей. Индукция защитного ответа у  
25 животного-модели связана с двумя проблемами: (1) для преодоления врожденного иммунитета необходимо введение очень высокой провокационной дозы и (2) время наступления гибели животных слишком мало для детекции защитного ответа. Более конкретно, мыши погибали от инфекции в течение 24 часов после бактериального заражения, и этого периода времени было недостаточно для индукции специфических  
30 иммунных ответов для излечения от инфекции. При снижении дозы контрольные и иммунизированные мыши выживали после инфицирования.

Для решения этих проблем были использованы модели, которые имели медленную кинетику летальности и которые были заражены микроорганизмом *S. aureus*, полученным из клеток в стационарной фазе роста, соответствующим образом титрованным и  
35 введенным внутривенно. Такая медленная кинетика летальности дает достаточное время для обеспечения специфической иммунной защиты от бактериальной инфекции (например, 10 дней вместо 24 часов).

Клетки *S. aureus* в стационарной фазе роста могут быть получены из клеток, культивированных на твердой среде. Они могут быть также получены из жидкости, однако  
40 результаты, полученные при использовании клеток, культивированных на твердой среде, являются более воспроизводимыми. Клетки удобнее всего культивировать в течение ночи на твердой среде. Так, например, клетки *S. aureus* могут быть выращены примерно в течение 18-24 часов в условиях, при которых время их удвоения составляет примерно 20-30 минут.

45 Стафилококки (*Staphylococcus*) могут быть выделены из твердой или жидкой среды стандартными методами, обеспечивающими их иммуногенность. Выделенные стафилококки могут храниться, например, при -70°C в виде промытой суспензии высокой плотности ( $>10^9$  колониеобразующих единиц (к.о.е.)/мл) в забуференном фосфатом физиологическом растворе, содержащем глицерин.

50 Титр заражения стафилококками должен быть таким, чтобы он приводил к гибели примерно 80-90% животных-моделей за период времени примерно 7-10 дней, начиная с первого или второго дня после заражения. Для мониторинга иммуногенности инокулята *Staphylococcus*, находящегося на хранении, для животных-моделей могут быть проведены

эксперименты по титрованию. Такие эксперименты по титрованию могут быть проведены примерно за одну или две недели до проведения эксперимента по инокуляции.

Начальные титры для экспериментов по титрованию могут быть определены исходя из предыдущих экспериментов. Для заражения животных моделей штаммом *Becker S. aureus* подходящий титр заражения должен составлять в пределах  $5 \times 10^8$ - $8 \times 10^8$  к.о.е./мл.

#### Введение

Иммуногены могут быть приготовлены и введены пациенту в соответствии с описанной здесь методикой и в соответствии с методикой, хорошо известной специалистам. Методика введения фармацевтических препаратов в общих чертах описана, например, в руководствах: Vaccines Eds. Plotkin and Orenstein, W.B. Sanders Company, 1999; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, Ed. Gennaro, Mack Publishing, 2000; и Modern Pharmaceutics 2nd Edition, Eds. Banker and Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 1990, каждое из которых вводится в настоящее описание посредством ссылки.

Для лучшего хранения и введения иммуногена пациенту обычно используют фармацевтически приемлемые носители. Фармацевтически приемлемые носители могут содержать различные компоненты, такие как буфер, стерильная вода для инъекций, нормальный физиологический раствор или забуференный фосфатом физиологический раствор, сахароза, гистидин, соли и полисорбат.

Иммуноген может быть введен различными путями, например подкожно, внутримышечно или через слизистую. Подкожное и внутримышечное введение может быть осуществлено, например, с помощью иглы или с помощью безыгольного шприца.

Подходящую схему введения доз определяют предпочтительно с учетом хорошо известных факторов, включая возраст, вес, пол и клиническое состояние пациента, способ введения, желаемый эффект и конкретно вводимое соединение. Иммуноген может быть введен в формате вакцинации многократными дозами. Доза общего полипептида должна составлять предположительно в пределах от 1,0 мкг до 1,0 мг. В некоторых вариантах изобретения эта доза составляет от 0,01 мг до 1,0 мг и 0,1 мг до 1,0 мг.

Время введения доз зависит от факторов, хорошо известных специалистам. Если необходимо, то после начального введения могут быть последовательно введены одна или несколько бустер-доз для поддержания или увеличения титров антител. Примером схемы введения доз может служить следующий режим: введение в 1-й день; затем введение через 1 месяц и введение третьей дозы - через 4, 6 или 12 месяцев и, если необходимо, введение дополнительных бустер-доз через длительные промежутки времени.

#### Генерирование антител

ORF0657n-родственный полипептид, способный индуцировать защитный иммунитет, может быть использован для продуцирования антител и фрагментов антител, которые связываются с данным полипептидом или с *S. aureus*. Такие антитела или их фрагменты используются в различных целях, включая очистку полипептида, идентификацию *S. aureus* либо лечение или профилактика инфекций, вызываемых *S. aureus*.

Антитела могут быть поликлональными или моноклональными. Способы продуцирования и применения антител хорошо известны специалистам. Примеры таких способов описаны у Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley, 1987-1998, Harlow et al., Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988, и Kohler et al., Nature 256: 495-497, 1975.

#### Примеры

Ниже приводятся примеры, которые дополнительно иллюстрируют отличительные признаки настоящего изобретения. В этих примерах также проиллюстрирована методика, подходящая для осуществления настоящего изобретения. Эти примеры не ограничивают заявленное изобретение.

#### Пример 1: Использование области ORF0657n для индукции защитного иммунитета

В этом примере проиллюстрирована способность полноразмерной области ORF0657n вызывать защитный иммунитет.

Клонирование и экспрессия ORF0657n

ПЦР-праймеры конструировали для амплификации гена, кодирующего ORF0657n и простирающегося от первого аспарагинового остатка и до концевого аспарагинового остатка, расположенного перед стоп-кодоном. Эти ПЦР-праймеры также содержали дополнительные NcoI-сайт (прямой праймер) и XhoI-сайт (обратный праймер) для

5 облегчения клонирования в экспрессирующий вектор.

Кодируемый белок конструировали так, чтобы он экспрессировался из вектора pET28 с концевыми остатками His и стоп-кодоном, кодируемым этим вектором. Кроме того, в этот белок после иницирующего метионина был добавлен глициновый остаток. Полученная

10 амплифицированная ДНК-последовательность кодирует ORF0657n с His-меткой на карбокси-конце (SEQ ID NO:28).

ПЦР-амплифицированные последовательности лигировали в вектор pET28 (Novagen) с использованием NcoI/XhoI-сайтов, которые были сконструированы в ПЦР-праймерах и введены в DH5 $\alpha$  E.coli (Invitrogen) посредством теплового шока. Смесь для

15 трансформации культивировали при 37°C в течение ночи на планшетах с агаром Лурия-Бертани (LB), содержащим с 100 мкг/мл канамицина. Колонии отбирали, культивировали в LB с 30 мкг/мл канамицина и приготавливали мини-препараты ДНК (Promega), после чего определяли целостность вставки с помощью гидролиза рестриктирующими ферментами и ПЦР. Четыре мини-препарата, содержащие вставку нужного размера, секвенировали с

20 использованием праймеров M13F (SEQ ID NO:65), M13R (SEQ ID NO:66), ORF0657nF (SEQ ID NO:67) и ORF0657nR (SEQ ID NO:68). Затем из нужной последовательности отбирали клон, не содержащий ДНК-модификаций.

Клетки HMS174 (DE3) E.coli (Novagen) трансформировали и культивировали на планшетах со средой LB, содержащей канамицин (30 мкг/мл), и 3 колонии (UnkC-1, UnkC-2 и UnkC-3) отбирали для тестирования на экспрессию. Жидкие LB-культуры (канамицин)

25 инкубировали при 37°C, при 250 об/мин, до тех пор, пока оптическая плотность A<sub>600</sub> не достигала 0,6-1,0, после чего эти культуры индуцировали добавлением IPTG до конечной концентрации 1 мМ, а затем снова инкубировали в течение трех часов. Культуры собирали центрифугированием при 5000xg в течение 5 минут при 4°C. Клетки ресуспендировали в

30 добавляли равный объем буфера для загрузки (в который был добавлен  $\beta$ -меркаптоэтанол до конечного объема 5%) и образцы нагревали при 70°C в течение 5 минут. Экстракты подвергали электрофорезу в 4-20% трис-глициновом геле Novex и белки визуализировали (путем окрашивания кумасси синим), а затем подвергали блоттингу на нитроцеллюлозе и зондировали антителами против His-6 (Zymed).

#### 35 Очистка ORF0657n

Описанную выше лабораторную процедуру пропорционально масштабировали и эту процедуру проводили в перемешиваемых ферментерах (в объеме 75 литров) с рабочим объемом 50 литров. Инокулят культивировали в 250-миллилитровой колбе, содержащей 50

40 мл среды Лурия-Бертани (LB)(плюс канамицин), инокулировали 1 мл замороженной посевной культуры и культивировали в течение 3 часов. Один миллилитр этой посевной культуры использовали для инокуляции 2-литровой колбы, содержащей 500 мл среды LB (плюс канамицин) и инкубировали в течение 16 часов. В промышленном ферментере (объемом 75 литров) культивировали 50 литров среды LB (плюс канамицин). При этом были использованы следующие параметры ферментации: давление=5 фунт/кв.дюйм,

45 скорость перемешивания=300 об/мин, поток воздуха=15 л/мин и температура=37°C.

Клетки инкубировали до оптической плотности (OD), равной 0,8 единиц, при длине волны 600 нм, и индуцировали изопропил- $\beta$ -D-тиогалактозидом (IPTG) при концентрации 1 мМ.

Время IPTG-индуцирования составляло три часа. Клетки собирали при понижении

50 температуры до 15°C, затем концентрировали путем пропускания через картридж из полого волокна 500KMWCO и центрифугировали при 9000xg и при 4°C в течение 20 минут.

Супернатанты декантировали и мокрый клеточный осадок рекомбинантных E.coli замораживали при -70°C.

Рекомбинантные клетки *E.coli* (19,2 г сырой клеточной массы) суспендировали в буфере для лизиса (50 мМ Трис-НСl, рН 8,0, 0,1М NaCl, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ имидазола, 0,1% твина™ 80 и 6М гуанидина-НСl) при концентрации 8 мл/г сырой клеточной массы. Затем в суспензию добавляли смесь ингибиторов протеазы, используемую с белками, меченными полигистидином (Sigma, P8849), при концентрации 0,05 мл/г клеточной пасты. Кроме того, добавляли лизозим до 1 мг/мл и бензоназу™ (EM Ind.) до 1 мкл/мл. Лизис клеток осуществляли путем 4-кратного пропускания суспензии через микрофлюидизатор при 14000 фунт/кв.дюйм (Microfluidics Model 110S) при 4°C. Клеточный дебрис осаждали при 11000×g в течение 30 минут при 4°C и супернатант сохраняли.

Белки, несущие His-метку, выделяли из супернатанта. Супернатант смешивали с 20 мл Ni<sup>+</sup>-NTA-агарозы (Qiagen) при 4°C, осторожно переворачивая, в течение 2 часов. Смесь выливали в открытую колонку (1,5 см × 20 см) и несвязанную фракцию собирали в пул. Колонку промывали буфером для промывки (20 мМ Трис-НСl, рН 8,0, 0,15М NaCl, 0,1% твина™ 80). His-меченный ORF0657n элюировали ступенчатым градиентом 300 мМ имидазола, 20 мМ Трис-НСl, рН 7,5, 0,15М NaCl, 0,1% твина™ 80.

Фракции, содержащие His-меченный ORF0657n (SEQ ID NO:28), детектировали с помощью электрофореза в окрашенном кумасси ДСН-ПААГ и объединяли. Объединенные фракции фильтровали через 0,2-микронный фильтр для удаления крупных частиц и наносили на эксклюзионную колонку (колонку с сефакрилом S-300 26/60, Amersham Bioscience), а затем элюировали при 1 мл/мин 10 мМ MOPS, рН 7,1, 150 мМ NaCl. Фракции, содержащие His-меченный ORF0657n, детектировали с помощью электрофореза в окрашенном кумасси ДСН-ПААГ и с помощью Вестерн-блоттинга (с использованием Mab против тетра-His, Qiagen). Эндотоксин удаляли путем фильтрации через биофильтр Zeta-Plus™ (CUNO). Концентрацию белка определяли с помощью BCA (Pierce). Чистоту определяли путем денситометрии на гелях, окрашенных кумасси.

#### Пример 2: Получение препарата для контрольного заражения *S. aureus*

*S. aureus* культивировали на планшетах с триптиказо-соевым агаром (TSA)(Becton Dickinson, Sparks, MD) при 37°C в течение ночи. Бактерии вымывали из TSA-планшетов путем добавления в планшет 5 мл PBS, после чего бактерии слегка ресуспендировали стерильным шпателем. Бактериальную суспензию центрифугировали при 6000 об/мин в течение 20 минут на центрифуге Sorvall RC-5B (DuPont Instrument). Осадок ресуспендировали в 16% глицерине и аликвоты хранили в замороженном виде при -70°C.

Перед использованием инокуляты оттаивали, соответствующим образом разводили и использовали для инфицирования. Для определения дозы, подходящей для индуцирования замедленной кинетики гибели неиммунизованных мышей, каждый маточный раствор титровали по крайней мере 3 раза. Затем проводили непрерывный мониторинг иммуногенности бактериального инокулята (способного вызывать гибель 80-90% мышей) для подтверждения воспроизводимости данной модели. За десять дней до проведения каждого эксперимента по инокуляции осуществляли контрольное заражение и проводили мониторинг группы из 10 контрольных животных (иммунизованных только адьювантом).

#### Пример 3: Исследования по индуцированию иммунитета с использованием His-меченных ORF0657n-родственных полипептидов

Двадцать пять мышей BALB/c иммунизировали тремя дозами His-меченного ORF0657n (SEQ ID NO:28), 20 мкг на дозу, с использованием адьюванта на основе гидроксифосфата алюминия (450 мкг на дозу). Адьювант на основе гидроксифосфата алюминия (АНР) описан Klein et al., Journal of Pharmaceutical Sciences 89, 311-321, 2000. Эти дозы вводили в виде двух внутримышечных 50 мкл-инъекций в дни 0, 7 и 21. На 28-й день у мышей брали кровь и их сыворотку скринировали с помощью ELISA на реакцию с His-меченным ORF0657n.

На 35-й день эксперимента мышей заражали путем внутривенной инъекции культивированного *S. aureus* в дозе (7,3×10<sup>8</sup> к.о.е./мл), определенной в экспериментах по

титрованию дозы, приводящей к гибели примерно через 2-7 дней. Выживаемость этой летальной модели с низкой кинетикой гибели оценивали путем сравнения с выживаемостью контрольной группы мышей, которые были подвергнуты лишь ложной иммунизации АНР. Затем проводили мониторинг на выживание мышей в течение 14 дней (фиг.3А). По окончании эксперимента в ORF0657n-иммунизированной группе выживало 11 мышей, а в контрольной АНР-группе выжило только 3 мыши.

На фиг.3В и 3С проиллюстрировано индуцирование иммунитета с использованием полипептидов, соответствующих областям ORF0657nH и ORF0657nI. На фиг.3В проиллюстрировано индуцирование иммунитета с использованием SEQ ID NO:4, содержащей карбокси-концевую His-метку. На фиг.3С проиллюстрированы результаты, полученные с использованием SEQ ID NO:5, содержащей карбокси-концевую His-метку.

#### Пример 4: Получение последовательностей ORF0657n

Считается, что ORF0657n играет определенную роль в утилизации железа бактерией *S. aureus* (Andrade et al., *Genome Biology* 3(9):47.1-47.5, 2003). Последовательности

ORF0657n, некоторые из которых были получены из различных источников, в различных работах имеют различные обозначения (см. например, Etz et al., *PNAS USA*, 99:6573-6578, 2002 (LPXTGVI); Baba et al., *The Lancet* 359:1819-1827, 2002 (MW 1011); Kuroda et al., *The Lancet* 357, 1225-1240, 2001 (SA0976); Andrade et al., *Genome Biology* 3(9): 47.1-47.5, 2003 (S\_aur2); Mazmanian et al., *Science* 299:906-909, 2003 (isdB);

Mazmanian et al., *Molecular Microbiology* 40:1049-1057, 2001 (sasJ) & Taylor et al., *Mol. Microbiol.* 43:1603-1614, 2002 (sirH).

Полипептидная последовательность, соответствующая последовательности белка ORF0657n, описана в различных публикациях патентных заявок (Meinke et al., Международная заявка № WO 02/059148, опубликованная 1 августа 2002, Wang et al., Международная заявка № WO 02/077183, опубликованная 3 октября 2002, Masignani et al., Международная заявка № WO 02/094868, опубликованная 28 ноября 2002, Foster et al., Международная заявка № WO 02/102829, опубликованная 27 декабря 2002, и Foster et al., Международная заявка № WO 03/011899, опубликованная 13 февраля 2003).

Геномную ДНК получали из различных клинических изолятов *S. aureus*. Клинические изоляты добавляли в 3 мл триптиказо-соевого бульона Difco (Becton Dickinson, Sparks, MD) и инкубировали в течение ночи при 37°C и при 150 об/мин. Ночные культуры центрифугировали в 1,5 мл-пробирках Эппендорфа при 14000 об/мин в течение 5 минут. Затем бульон декантировали и осадок ресуспендировали в 500 мкл буфера для ресуспендирования (25% сахароза, 10 mM Трис, pH 7,5). Затем в каждый ресуспендированный осадок добавляли 5 мкл-аликвоту 2 мг/мл раствора лизостафина (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO). После этого суспензии инкубировали при 37°C в течение 1 часа.

По окончании инкубирования в каждую пробирку добавляли 250 мкл 2% ДСН и содержимое перемешивали до тех пор, пока не наблюдалось заметное снижение вязкости раствора. После этого добавляли 250 мкл раствора фенола-хлороформа-изоамилового спирта (25:24:1, об/об)(Gibco/Invitrogen Corporation, Grand Island, NY). Смесь перемешивали в течение 30 секунд и центрифугировали в течение 5 минут при 14000 об/мин. Верхнюю водную фазу удаляли и стадии осаждения повторяли до тех пор, пока не оставалась едва заметная граница раздела фаз. В каждую пробирку добавляли 0,1 объема 3M NaOAc, pH 4,8, и содержимое перемешивали. Затем добавляли один объем изопропанола и содержимое снова перемешивали. После этого пробирки оставляли на 5 минут при комнатной температуре для инкубирования, а затем центрифугировали при 14000 об/мин в течение 15 минут. Супернатант декантировали и пробирки ставили на ткань вверх дном для осушки. Осадок ресуспендировали в 50 мкл стерильной H<sub>2</sub>O.

Выделенную ДНК использовали в качестве матрицы для ПЦР. Ген амплифицировали с использованием прямого праймера (ORF0657nF, SEQ ID NO:67) и обратного праймера (ORF0657nR, SEQ ID NO:68). ПЦР-продукты секвенировали в соответствии со стандартными протоколами Big Dye.

Пример 5: Сравнение ORF0657n от различных изолятов S. aureus

Было обнаружено, что ORF0657n является достаточно консервативным во всей совокупности патологически и таксономически отличающихся клинических изолятов S. aureus. В таблице 3 систематизированы величины процента идентичности различных изолятов, включая клинические изоляты.

5

10

15

20

25

30

35

40

Таблица 3						
Штамм	MLST	Источник	Страна		CP	ORF0657n, % идентичности
CL-1	1	Гипервирулентный общий изолят крови	Великобритания	MSSA	8	99
MW2	1	Гипервирулентный общий изолят крови	США	MRSA	8	99
CL-2	1	Рана левого предплечья	США	MSSA	8	99
CL-3	1	Рана плеча	США	MSSA	8	99
CL-4	5	Левая ступня	США	MRSA	5	99
CL-5	5	Рана	США	MRSA	5	100
Ми-50	5	Гнойная инфекция хирургической раны	Япония	VISA	5	100
N315	5	Мазок, взятый из глотки	Япония	MRSA	5	100
CL-6	5	CDC3	США	MRSA/VISA	5	97
CL-7	8	Кровь	Германия	MRSA	5	98
NCTC8325	8	Лабораторный штамм MSSA	США	MSSA	5	99
CL-8	8	Рана правой ноги	США	MRSA	5	99
CL-90	9	Ноздри	Великобритания	MSSA	5	97
CL-10	9	Кровь	Великобритания	MSSA	5	97
CL-11	12	Кровь	Нидерланды	MSSA	8	97
CL-12	12	Ноздри	Великобритания	MSSA	8	97
CL-13	15	Кожа пальцев левой конечности	США	MSSA	8	99
CL-14	15	Гнойный участок левого локтя	США	MSSA	8	99
CL-15	15	Кровь	Великобритания	MSSA	8	99
CL-16	22	Кровь	Канада	MSSA	5	99
CL-17	22	барнин-MRSA	Германия	MRSA	5	99
CL-18	25	Кровь	Канада	MRSA	5	97
CL-19	25	Кровь	Великобритания	MSSA	5	97
CL-20	25	Ноздри	Великобритания	MSSA	5	97
CL-21	30	mecIV неизвестного источника	Швеция	MRSA	8	94
CL-22	30	mecIV неизвестного источника	Германия	MRSA	8	94
CL-23	36	Кровь эпидермиса с MRSA	Великобритания	MRSA	8	94
CL-24	45	Гной культуры левой ноги	США	MRSA	8	95
CL-25	45	Ноздри	США	MRSA	8	95
Becker	45	Прототип штамма с капсулой 8	США	MSSA	8	95
COL	88	Лабораторный штамм MRSA	США	MRSA	5	100
CL-26	97	Кровь	Нидерланды	MSSA	5	98
CL-27	97	Кровь	Канада	MSSA	5	99
CL-28	97	Ноздри	Великобритания	MSSA	5	99
CL-29	121	Ноздри, общее заболевание	Великобритания	MSSA	8	96
CL-30	121	Кровь	Великобритания	MSSA	8	96

CP - тип капсулы; MLST - мультилокусная последовательность для типирования таксономических групп; MRSA - резистентный к метициллину S. aureus; MSSA - восприимчивый к метициллину S. aureus; "CL" означает клинический изолят; "ID" означает идентичность; "VISA" означает интермедиат S. aureus, восприимчивый к ванкомицину.

45

Процент идентичности (% ID) последовательности определяли путем выравнивания данной полипептидной последовательности с последовательностью SEQ ID NO:2 и определения числа идентичных аминокислот. Это число делят на общее число аминокислот (в SEQ ID NO:2), а затем результат умножают на 100 и округляют до ближайшего целого числа.

50

Пример 6: Иммуниетет против различных клинических изолятов S. aureus

Иммуногенную эффективность ORF0657n как иммуногена против различных клинических изолятов S. aureus оценивали с использованием His-меченного ORF0657n в качестве иммуногена (SEQ ID NO:28). В качестве инокулята для заражения использовали субсерию таксономически отличающихся изолятов, описанных в таблице 3.



Последовательности ORF0657n в этих различных изолятах отличались от последовательности ORF0657n, используемой в вакцине.

Штаммы, используемые для заражения, получали методами, описанными в примере 2. Мышей иммунизировали и подвергали контрольному заражению методами, описанными в примере 3, а затем проводили мониторинг в течение 10 дней. Количество инокулята для заражения, вводимое животным-моделям, значительно превышало уровень инфицирования, обычно наблюдаемый у человека.

Было продемонстрировано индуцирование иммунитета против восприимчивых и резистентных к метициллину штаммов. Эти результаты представлены на фиг.4А-4Н.

Пример 7: Оптимизация кодонов SEQ ID NO:28 для экспрессии в дрожжах

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей аминокислоты 1-646 SEQ ID NO:28, оптимизировали по кодонам для экспрессии в дрожжах. Оптимизированная по кодонам последовательность для аминокислот 1-646 SEQ ID NO:28 представлена на фиг.8С (SEQ ID NO:31).

В качестве исходной конструкции для оптимизации была использована последовательность SEQ ID NO:29, не содержащая области, кодирующей карбокси-концевую His-метку. Встречаемость всех кодонов, кодирующих данную последовательность до ее оптимизации, была следующей: очень редкие кодоны или кодоны, которые никогда не встречаются в высоко экспрессируемых генах дрожжей, составляли 28% (179), а относительно редкие кодоны составляли 20% (126).

Оптимизацию кодонов нуклеиновой кислоты, кодирующей аминокислоты 1-646 SEQ ID NO:28, осуществляли в целях замены кодонов, имеющих низкий или умеренный уровень экспрессии в дрожжах, на кодоны, имеющие высокий уровень экспрессии в дрожжах. Кроме того, был добавлен глициновый кодон во втором положении. Оптимизацию кодонов осуществляли с использованием компьютерной программы MacDNAsis Pro V3.0. В таблице применяемых параметров, используемых для обратной трансляции белков, указаны кодоны с высоким уровнем экспрессии в *S. cerevisiae*. В программе MacDNAsis Pro V3.0 была использована функция "Translate>[Protein-->DNA]". Выходные данные были озаглавлены "Amino Acid Conversion" ("Преобразование аминокислот").

В некоторых случаях для данной аминокислоты имелось более одного высоко экспрессирующегося кодона. Так, например, серин кодируется либо "ТСТ", либо "ТСС". В этих случаях можно использовать приблизительно равное число этих двух различных кодонов. В таблице 4 приводятся кодоны с высоким уровнем экспрессии в *S. cerevisiae*.

Таблица 4			
Аминокислота	Оптимальный(е) кодон(ы)	Аминокислота	Оптимальный(е) кодон(ы)
Phe	TTC	His	CAC
Leu	TTG	Gln	CAA
Ile	ATT, ATC	Asn	AAC
Met	ATG	Lys	AAG
Val	GTT, GTC	Asp	GAC
Ser	TCT, TCC	Glu	GAA
Pro	CCA	Cys	TGT
Thr	ACT, ACC	Trp	TGG
Ala	GCT	Arg	AGA
Tyr	TAC	Gly	GGT

Все кодоны, которые не являются оптимальными, были заменены кодонами, обнаруженными в высокой степени экспрессирующихся генах дрожжей, за исключением двух аланиновых кодонов, которые были заменены кодонами, обнаруженными в умеренно экспрессирующихся генах (кодона GCG, начинающиеся с нуклеотидов 505 и 1546) SEQ ID NO:31.

Полную последовательность, кодирующую ORF0657n, получали путем отжига и удлинения на 25 олигомеров (SEQ ID NO:69-93), сконструированных так, чтобы они кодировали нужную конечную последовательность. Эти олигомеры имеют длину 8-110 п.н. Такие олигомеры представляют собой чередующуюся ORF0657n-кодирующую

последовательность. Каждый олигомер имеет комплементарную область в 25-29 п.н., перекрывающуюся с примыкающим олигомером, и этот дуплекс имеет  $T_m$  80-84°C. Эта температура была вычислена вручную путем присваивания паре оснований GC значения 4°C, а паре оснований AT - значения 2°C.

5 Проводили семь отдельных реакций удлинения с использованием трех или четырех смежных и перекрывающихся олигомеров и смысловых и антисмысловых ПЦР-праймеров длиной 23-26 нуклеотидов с  $T_m$  дуплекса 70-72°C. Нативную ДНК-полимеразу Pfu (STRATAGENE, La Jolla, CA) использовали для осуществления ПЦР-реакций с применением стратегии "фиксации", при следующих реакционных условиях: 1 цикл: 95°C, 90 секунд; 5 циклов: 95°C, 30 секунд, 55°C, 30 секунд, 68°C, 3 минуты; и непосредственно за ними проводили вторую серию реакции; 20 циклов: 95°C, 30 секунд, 52°C, 30 секунд, 68°C, 3 минуты. Эту реакцию завершали путем инкубирования при 68°C в течение 7 минут. В результате проведения этих ПЦР-реакций получали семь коллинеарных фрагментов гена (для удобства, обозначенных здесь 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7).

15 Эти фрагменты выделяли путем электрофореза в агарозном геле и продукты соответствующего размера вырезали и очищали методом GENE CLEAN® II (QBIogene, Carlsbad, CA) в соответствии с рекомендациями производителей. Коллинеарные фрагменты 1, 2 и 3, коллинеарные фрагменты 4 и 5 и коллинеарные фрагменты 6 и 7 объединяли в последующих ПЦР-реакциях с использованием соответствующих праймеров и получали фрагменты А, В и С соответственно. Затем осуществляли сборку полного гена ORF0657n путем проведения дополнительной ПЦР-реакции, в которой фрагменты А, В и С объединяли с использованием дистальных смысловых и антисмысловых праймеров. Конечный ПЦР-продукт выделяли из геля и клонировали в pCR®-Blunt II-TOPO® (INVITROGEN, Carlsbad, CA) в соответствии с рекомендациями производителя. Таким образом, получали ДНК-последовательность нескольких независимых клонов и идентифицировали ошибки.

20 Ошибки корректировали на различных сегментах трех независимых клонов, pUC3, pUC4 и pUC6, либо последовательно с использованием набора для сайт-направленного мутагенеза QUIK-CHANGE, либо одновременно с использованием набора для сайт-направленного мультимутагенеза QUIK-CHANGE (STRATAGENE, La Jolla, CA) в соответствии с рекомендациями производителя. Конечную скорректированную последовательность получали путем замены репарированных рестрикционных фрагментов из трех клонов. Репарированный 1,1 т.п.н.-Xmnl-фрагмент клона pUC4 заменяли на соответствующий Xmnl-фрагмент pUC3 для конструирования pUnkC13. Репарированный 35 456 т.п.н.-AccI-фрагмент клона pUC6 заменяли на соответствующий фрагмент pUnkC13 для конструирования pUnkCR1 и последовательность ДНК подтверждали.

#### Пример 8: Конструирование штаммов *Saccharomyces cerevisiae* для экспрессии рекомбинантного гена

40 В этом примере проиллюстрированы методы, которые могут быть применены в целях получения штаммов *Saccharomyces cerevisiae* для экспрессии рекомбинантного гена. Создание штаммов, обозначенных 1260 и 1309, описано ниже. Поскольку генетический фон штамма может сильно влиять на способность штамма экспрессировать гетерологичный белок, то желательно сконструировать дрожжевые штаммы с различными генетическими фонами, которые также имеют несколько нужных генетических маркеров: (1) мутацию mnn9 для предупреждения гипергликозилирования секретируемых белков; (2) мутации протеазы *prb1* и/или *per4* для решения проблемы, связанной с протеолизом, и (3) сверхэкспрессию фактора транскрипции GAL4 для повышения уровня экспрессии с промоторов GAL.

Конструирование штамма *S. cerevisiae*, обозначенного 1260

50 Исходный штамм *S. cerevisiae* конструировали следующим образом. Штамм Y379-5D *S. cerevisiae* (MAT $\alpha$ , *cyh2*, *nib1*, *rho*<sup>-</sup>, *cir*<sup>o</sup>) (Livingston, Genetics 86:73-84, 1977) скрещивали со штаммом DC04 (MAT $\alpha$ , *ade1*, *adeX*, *leu2-04*, *cir*<sup>o</sup>) (Broach et al., Cell 21:501-508, 1980). Полученный диплоидный штамм подвергали споруляции и тетрады иссекали

стандартными способами. Одна из гаплоидных спор продуцировала штамм 2150-2-3 (MAT $\alpha$ , ade1, leu2-04, cir<sup>o</sup>). Штамм *S. cerevisiae* типа LB-347-1C (MAT $\alpha$ , mnn9), предназначенный для  $\alpha$ -скрещивания, представляет собой штамм X2180-1B (MAT $\alpha$ , SUC2, mal, mel, gal2, CUP1; ATCC reg.№ 204504), содержащий мутацию mnn9. LB-347-1C скрещивали со штаммом типа 2150-2-3 (MAT $\alpha$ , leu2-04, ade1) путем смешивания указанного штамма на планшете с агаром, содержащим полную среду YEHF (Carty et al., J. Ind. Micro. 2:117-121, 1987). Для отбора диплоидов скрещенные штаммы высевали в виде реплик на минимальную среду, не содержащую лейцина и содержащую 2% сахарозу в качестве единственного источника углерода. После выделения одиночных колоний диплоиды подвергали споруляции и сумки иссекали стандартными методами. Штамм KHY-107 выделяли в виде одной гаплоидной споры и характеризовали как ADE1, leu2 и mnn9 (путем окрашивания по Шиффу). Затем приготавливали замороженный маточный раствор в глицерине и хранили при -70°C.

KHY-107 (cir<sup>+</sup>) культивировали из маточного раствора (-70°C) и трансформировали с использованием дрожжевого вектора pC1/1, который содержит дрожжевой ген LEU2-d и является родственным вектору pJDB219 (Beggs, Nature 275:104-109, 1978), за исключением того, что ДНК pMB9 заменяли ДНК pBR322. Выделенный трансформант культивировали на селективной жидкой среде (не содержащей лейцин и содержащей 1M сорбит), а затем культивировали путем многократных пассажей в обогащенной среде (содержащей 1M сорбит) для удаления pC1/1 и 2 мкм ДНК. Колонии, которые не содержали pC1/1 (то есть, были неспособны расти на среде, не содержащей лейцин), оценивали с помощью ДНК-ДНК-гибридизации на присутствие 2 мкм ДНК. Выделенный клон, KHY-107 (cir<sup>o</sup>)-1, не обнаруживающий 2 мкм ДНК, отбирали и приготавливали как замороженный маточный раствор (-70°C) в глицерине.

KHY-107 (cir<sup>o</sup>)-1 создавали путем дизрупции гена ura3. Для этого конструировали плазмиду, содержащую ген URA3 *S. cerevisiae*, подвергнутый дизрупции 2 копиями гена Aph3'I из Tn903. 5'-URA3-Aph3'I-URA3-3'-кластер вырезали из вектора и использовали для трансформации KHY-107 (cir<sup>o</sup>)-1. Трансформанты, которые содержали интегрированный в них кластер с подвергнутым дизрупции геном ura3, отбирали на чашках с 5-фтороротовой кислотой (Kaiser C. et al., Methods in Yeast Genetics - 1994 Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY, 1994) pages 214-215), и было обнаружено, что они не способны расти на среде, не содержащей урацил. Один выделенный клон, KHY-107ura3(PN<sub>2</sub>), отбирали и приготавливали как замороженный маточный раствор (-70°C) в глицерине.

KHY-107ura3(PN<sub>2</sub>) культивировали на комплексной среде (содержащей 1M сорбит), а затем высевали на синтетическую среду, содержащую канаванин вместо аргинина, и получали мутанты, резистентные к канаванину (can<sup>R</sup>). Для получения отдельных колоний спонтанные can<sup>R</sup>-мутанты высевали штрихом на твердую синтетическую среду, содержащую канаванин вместо аргинина. Выделенные колонии были идентифицированы с помощью стандартных тестов на генетическую комплементацию как can1-колонии. Одну выделенную can1-колонию, DMY10, отбирали и хранили в виде замороженного (-70°C) маточного раствора в глицерине.

Для сверхэкспрессии фактора транскрипции GAL4 в дрожжах гибридный ген GAL10p-GAL4 интегрировали в ген HIS3 DMY10. Кластер 5'-HIS3-GAL10p-GAL4-URA3-HIS3-3' вырезали из pKHint-C (Schultz et al., Gene 61:123-133, 1987) и использовали для трансформации DMY10. Трансформанты, которые содержали указанный интегрированный кластер, отбирали на твердой синтетической среде, не содержащей урацил, и было показано, что они не способны расти на среде, не содержащей гистидин. Интеграцию этого кластера только в локусе HIS3 подтверждали с помощью Саузерн-гибридизации. Один выделенный интегрант, DMY10int-3, отбирали и приготавливали как замороженный маточный раствор (-70°C) в глицерине. Этот штамм обозначали CF52.

Плазмиду FP8 $\Delta$ H, несущую ген PRB1 *S. cerevisiae* (Moehle et al., Genetics 115:255-

263, 1987), гидролизовали ферментами HindIII и XhoI и 3,2 т.п.н-ДНК-фрагмент, несущий ген PRB1, подвергали гель-очистке и концы затупляли путем обработки ДНК-полимеразой T4. Плазмиду pUC18 гидролизовали ферментом BamHI, подвергали гель-очистке и затупляли по концам путем обработки ДНК-полимеразой T4. Полученный фрагмент вектора лигировали с вышеуказанным фрагментом гена PRB1 и получали плазмиду pUC18-PRB1. Плазмиду YEp6 (Struhl et al., Proc.Natl. Acad. Sci., USA, 76:1035, 1979), содержащую ген HIS3, гидролизовали ферментом BamHI. Полученный 1,7-т.п.н.-BamHI-фрагмент, несущий функциональный ген HIS3, подвергали гель-очистке, а затем затупляли по концам путем обработки ДНК-полимеразой T4. Вектор pUC18-PRB1 гидролизовали ферментами EcoRV и NcoI, которые разрезали сайт в PRB1-кодирующей последовательности и удаляли активный центр протеазы B и фланкирующую последовательность. 5,7 т.п.н-EcoRV-NcoI-фрагмент, несущий остаточные 5'- и 3'-части PRB1-кодирующей последовательности в pUC18, подвергали гель-очистке, затупляли по концам путем обработки ДНК-полимеразой T4, дефосфорилировали щелочной фосфатазой и лигировали с затупленным по концам HIS3-фрагментом, описанным выше. Полученная плаزمид (обозначенная pUC18-prb1::HIS3, штамм #1245) содержала функциональный ген HIS3 вместо части гена PRB1, который был делетирован, как описано выше.

Вектор с дизрупцией гена PRB1 (pUC18-prb1::HIS3) гидролизовали ферментами SacI и XbaI, в результате чего получали линейный кластер с дизрупцией гена prb1::HIS3 и этот кластер использовали для трансформации штамма CF52 методом с применением ацетата лития (Ito et al., J. Bacteriol. 153:163, 1983). His<sup>+</sup>-трансформанты отбирали на синтетической агаровой среде, не содержащей гистидина, и снова высевали штрихом на ту же самую среду для получения клональных изолятов. Геномную ДНК выделяли из числа полученных His<sup>+</sup>-изолятов, гидролизовали ферментом EcoRI, а затем подвергали электрофорезу в 0,8% агарозных гелях. Саузерн-блот-анализы подтвердили присутствие нужной конструкции с дизрупцией гена prb1Δ::HIS3.

Один из изолятов, содержащих нужную дизрупцию гена prb1Δ::HIS3, отбирали для последующего использования и обозначали как штамм #1260. Замороженные маточные растворы в глицерине приготавливали для хранения штамма #1260 при -70°C. Полученный генотип штамма 1260 представлял собой MATα, leu2-2, 112, mnn9, ura3Δ, can1, his3Δ::GAL10p-GAL4-URA3, prb1Δ::HIS3, cir<sup>o</sup>.

Конструирование штамма *S. cerevisiae*, обозначенного 1309

Штамм BJ1995 *S. cerevisiae* (MATα, leu2, trp1, ura3-52, prb1-1122, pep4-3, gal2)

был описан ранее (Jones, E.W. Tackling the Protease Problem in *Saccharomyces cerevisiae*, Methods in Enzymology 194(1991), pages 428-453). cir<sup>o</sup>-Производное BJ1995, не содержащее эндогенную 2 мк-ДНК-плазмиду, выделяли в соответствии с процедурой, описанной для конструирования штамма 1260. Полученный cir<sup>o</sup>-изолят обозначали штаммом 91 и хранили в виде замороженного маточного раствора (-70°C) в глицерине.

Затем конструировали производное штамма 91, которое обладало способностью к сверхпродуцированию фактора транскрипции GAL4, для повышения уровня транскрипции с промоторов GAL. Плазмиду pKHint-C (Schultz et al., Gene 61:123-133, 1987) гидролизовали ферментом BamHI и полученный кластер 5'-HIS3-GAL10p-GAL4-URA3-HIS3-3' использовали для трансформации штамма 91. Трансформанты, которые содержали и указанный интегрированный кластер, отбирали на твердой синтетической среде, не содержащей урацил, и было обнаружено, что они не способны расти на среде, не содержащей гистидин. Желательная интеграция этого кластера в локусе HIS3 была подтверждена с помощью Саузерн-гибридизации с использованием зонда для гена HIS3 дрожжей. Один выделенный интегрант, BJ1995cir<sup>o</sup>int#22, отбирали и приготавливали как замороженный маточный раствор (-70°C) в глицерине. Этот изолят обозначали штаммом 1282.

Затем производное штамма 1282, содержащее дизрупцию гена MNN9, выделяли в последующих стадиях. Для дизрупции гена MNN9 необходимо сначала клонировать ген

MNN9 из геномной ДНК *S. cerevisiae* в целях получения вектора с дизрупцией гена. Это было осуществлено с помощью стандартной ПЦР-техники. 5'-Смысловый праймер и 3'-антисмысловый праймер для ПЦР полноразмерной MNN9-кодирующей последовательности конструировали исходя из опубликованной последовательности гена MNN9 дрожжей (MacKay et al., Европейская международная патентная заявка № EP0314096, опубликованная 3 мая 1989). Были использованы нижеследующие олигонуклеотидные праймеры, содержащие фланкирующие HindIII-сайты (подчеркнуты):

смысловый праймер (SEQ ID NO:94): 5'-CTT AAA GCT TAT GTC ACT TTC TCT TGT ATC G-3'

антисмысловый праймер (SEQ ID NO:95): 5'-TGA TAA GCT TGC TCA ATG GTT CTC TTC CTC-3'.

Иницирующий метиониновый кодон для гена MNN9 выделен жирным шрифтом.

ПЦР проводили с использованием геномной ДНК от *S. cerevisiae* в качестве матрицы.

Полученный 1,2-т.п.н.-ПЦР-фрагмент, несущий ген MNN9, гидролизовали ферментом HindIII, подвергали гель-очистке и лигировали с HindIII-гидролизированным и обработанным щелочной фосфатазой вектором pUC13. Полученную плазмиду обозначали p1183. Ген TRP1 дрожжей выделяли из YRp7 (Struhl et al., Proc.Natl. Acad. Sci., USA, 76:1035-1039, 1979) в виде 0,85 т.п.н. EcoRI-BglII-фрагмента с достроенными концами, а затем встраивали в PmlI-сайт p1183. PmlI-сайт находится в середине кодирующей последовательности MNN9, в результате чего встраивание этого гена TRP1 в указанный сайт приводит к дизрупции гена. Затем полученную плазмиду pUC13-mnn9::TRP1 (p11885-239-1) гидролизовали ферментами HpaI и EcoRI и кластер 5'-mnn9-TRP1-mnn9-3' использовали для трансформации штамма 1282 методом с применением ацетата лития (Ito et al., J. Bacteriol. 153:163, 1983).

Trp<sup>+</sup>-трансформанты отбирали на чашках с синтетической агаровой средой, не содержащей триптофана, и пересевали штрихом на те же самые чашки для получения изолятов одиночных колоний. Геномную ДНК выделяли из ряда полученных Trp<sup>+</sup>-изолятов, гидролизовали ферментом HindIII, а затем подвергали электрофорезу в 0,8% агарозных гелях. Саузерн-блот анализ подтвердил присутствие нужной дизрупции гена mnn9::TRP1. Один из этих изолятов, содержащих нужную дизрупцию гена mnn9::TRP1, отбирали для последующего использования и обозначали штаммом 1309. Замороженные маточные растворы в глицерине приготавливали для хранения штамма 1309 при -70°C. Генотип штамма 1309 представлял собой MAT $\alpha$ , leu2, mnn9::TRP1, trp1, ura3-52, his3 $\Delta$ ::GAL10p-GAL4-URA3, prb1-1122, pep4-3, gal2, cir<sup>o</sup>.

#### Пример 9: Экспрессия полноразмерной области ORF0657n

Полноразмерную область ORF0657n экспрессировали в *E. coli* (SEQ ID NO:28; His-меченный ORF0657n) и в *S. cerevisiae* (аминокислоты 1-646 SEQ ID NO:28) и продукты экспрессии сравнивали.

Экспрессия в *S. cerevisiae*

ДНК, кодирующую белок ORF0657n с кодонами, оптимизированными для экспрессии в дрожжах, амплифицировали из конечного скорректированного клона, pUnkCR1 (пример 7), с использованием следующих смыслового и антисмыслового праймеров соответственно: UnkCY-F (SEQ ID NO:96), 5'-AAC CGG TTT GGA TCC CAC AAA ACA AAA TGG GTA ACA AGC AAC AAA AGG AAT TC-3' и UnkCY-R (SEQ ID NO:97), 5'-AAC CGG TTT GGA TCC TTA GTT CTT TCT CTT TCT TGG CAA GAC-3', содержащих фланкирующие рестрикционные BamHI-сайты. Смысловый праймер содержит 5'-нетранслируемую последовательность и кодон ATG, а антисмысловый праймер содержит TAA в качестве стоп-кодона. Полученный 1,9 т.п.н-продукт выделяли из геля и клонировали в вектор pCR2.1 TOPO TA (INVITROGEN CORPORATION, Carlsbad, CA) в соответствии с инструкциями производителей и получали плазмиду UnkC-B1. Затем подтверждали ДНК-последовательность вставки. BamHI-фрагмент выделяли из геля и субклонировали в "правильной" ориентации в дрожжевой вектор (pGAL110, фиг.5A), в результате чего получали конструкцию pRUnkC-pGAL110.

Последовательность вставки подтверждали путем секвенирования ДНК.

Плазмидную ДНК от pRUnkC-pGAL110 использовали для трансформации штаммов *S. cerevisiae*, содержащих *leu2*-мутацию, приводящую к прототрофии по лейцину (*Leu*<sup>+</sup>), в соответствии с протоколом трансформации сферопластов (Hinnen et al., Proc.Natl. Acad. Sci., USA, 75:1929-33, 1978). Конструирование штаммов 1260 и 1309 описано выше в примере 8.

Трансформанты отбирали на синтетической агаровой среде, не содержащей лейцина и содержащей 1М сорбит. Полную и минимальную синтетическую агаровую среду, не содержащую лейцина и содержащую 1М сорбит, получали от REMEL, Lenexa, KS (cat # 09459 и 92155 соответственно). Клональные *Leu*<sup>+</sup>-изоляты получали путем серийного размножения на SD-чашках без лейцина. (KD MEDICAL, Columbia MD).

Для скрининга множественных трансформантов 5,0 мл культур-продуцентов культивировали в культуральных пробирках с медленным вращением при 30°C. Затем продуцирование отобранных трансформантов подтверждали в 25 мл-культурах в 125 мл-колбах. В обоих случаях 5 мл посевных культур культивировали при 30°C в 5х среде, не содержащей лейцина и содержащей 4,0% глюкозы и 0,1М сорбита, в течение 18-24 часов до достижения OD<sub>600</sub>=1,5-3,0/мл. 5Х среда без лейцина содержала следующие компоненты на литр: дрожжевое азотистое основание без добавления аминокислот или сульфата аммония 8,5 г; аденин 0,40 г; L-тирозин 0,25 г; урацил 0,20 г; янтарная кислота 10,0 г; сульфат аммония 5,0 г и 50 мл раствора #3, не содержащего лейцина. Раствор #3 без лейцина содержал на один литр дистиллированной воды: L-аргинин 2 г; L-гистидин 1,0 г; L-изолейцин 6 г; L-лизин 4,0 г; L-метионин 1,0 г; L-фенилаланин 6,0 г; L-триптофан 4,0 г. pH среды доводили до 5,3 добавлением 50%-ного гидроксида натрия.

Для продуцирования трансформантов в пробирках 0,3 мл аликвот посевной культуры переносили либо в 5,0 среды 5Х, не содержащей лейцина и содержащей 2% глюкозу, 4% галактозу, либо в среду YEH DG, на 72 часа до достижения OD<sub>600</sub> 5-16,0/мл. Среда YEH DG содержала на 1 литр: L-Ну-соевый пептонный бульон Шеффилда 10 г; дрожжевой экстракт 20 г; L-декстроза 16 г; D(+)-галактоза 40 г. Для продуцирования трансформанта в колбах 1,5 мл аликвоту посевной культуры переносили в 25 мл среды и культивировали, как описано выше, со встряхиванием при 220 об/мин.

После сбора 10 единиц OD на образец клеточный осадок разрушали с помощью стеклянных сфер в 0,3 мл буфере для лизиса (0,1М натрийфосфатного буфера, pH 7,2, 0,5 М NaCl, 2 мМ PMSF). Лизат выделяли путем центрифугирования, неразрушенные клетки/сферы промывали 0,3 мл буфера для лизиса и осветленные супернатанты объединяли. Концентрацию белка определяли с использованием системы реагентов-красителей для анализа на белок BIO-RAD (BIO-RAD, Hercules, CA) в соответствии с инструкциями производителей. Клеточные лизаты анализировали на экспрессию ORF0657n путем проведения иммуноблот-анализа после электрофореза в 4-20% градиенте трис-глициновых гелей (INVITROGEN, Carlsbad, CA) в 1х трис-глициновом буфере с DCH (BIO-RAD) в условиях восстановления и денатурации. Образцы содержали 20 мкг общего клеточного белка. Гели подвергали электроблоттингу на 0,45-микронных нитроцеллюлозных мембранных фильтрах (Optitran from Schleicher and Schuell, Keene, NH). Для оценки размера белка параллельно проводили электрофорез предварительно окрашенных стандартов с массой в пределах 6,4-203 кДа (Broad Range Prestained SDS-PAGE Standard, BIO-RAD) и лизатов.

*E. coli*-стандарт

His-меченный ORF0657n (SEQ ID NO:28) выделяли из культуры-продуцента *E. coli* (штамма-хозяина *E. coli* HMS174(DE3), Madison, NOVAGEN, WI), стимулированной для продуцирования ORF0657n, и клеточный лизат использовали в качестве стандартов. *E. coli* трансформировали экспрессионным вектором, экспрессирующим His-меченный ORF0657n. Культуру *E. coli* выращивали в течение ночи на LB-бульоне, содержащем 30 мкг/мл канамицина при 37°C. На следующий день 60 мкл ночной культуры использовали для инокуляции 6,0 мл LB плюс 30 мкг на мл канамицина. Эту культуру выращивали при 37°C в

течение приблизительно 3 часов до тех пор, пока  $OD_{600}$  не достигала 0,4-1,0. Экспрессию индуцировали 1 mM IPTG в течение 2 часов при 37°C. Затем клетки собирали и клеточный осадок хранили при -80°C.

5 Лизат *E.coli* получали с использованием реагента для экстракции белка (Bugbuster) (NOVAGEN, Madison, WI) в соответствии с протоколом производителя. Белки подвергали иммунодетекции с помощью Вестерн-блоттинга с использованием мышинового моноклонального антитела (обозначенного "2H2B8") против ORF0657n в качестве "первого" антитела и конъюгированного с пероксидазой хрена целого козьего антитела против мышинового IgG (H+L)(ZYMED LABORATORIES, South San Francisco, CA) в качестве "второго" антитела. Mab 2H2B8 генерировали путем иммунизации мышей очищенным и продуцированным в *E.coli* полноразмерным ORF0657n. Mab 2H2B8 отбирали с помощью ELISA, и было показано, что это антитело обладает специфичностью к ORF0657n. Фильтры обрабатывали с использованием набора, содержащего ПХ-конъюгированный субстрат BIO-RAD.

15 Продукты экспрессии из *E.coli* и *S. cerevisiae*

Исходя из начального скрининга дрожжевых трансформантов, один трансформант от каждого из дрожжевых штаммов 1260 и 1309 отбирали как наилучший из продуцентов полноразмерной области ORF0657n (SEQ ID NO:28 без His-метки на карбокси-конце). Пример продуцирования этим штаммом полноразмерной области ORF0657n после 72-20 часовой ферментации в среде YEH DG по сравнению с продуцированием области ORF0657n (SEQ ID NO:28) в *E.coli* приводится на фиг.6A-6B.

Мажорный белок, детектированный с помощью Вестерн-блот-анализа с использованием mab 2H2B8, имел молекулярную массу ~105-110 кДа, как показано на фиг.6A (штамм 1260) и 6B (штамм 1309): дорожки 5 и 6. ~105-110 кДа-белок по своему размеру соответствовал самому крупному белку, детектированному в образце очищенного рекомбинантного ORF0657n, продуцированного в *E.coli* (SEQ ID NO:28; дорожка 2) или в экстракте индуцированной ORF0657n-продуцирующей культуры *E.coli* (последняя не включена в гели, показанные на фиг.6). 105-110 кДа-белки, продуцируемые в *E.coli* и *S. cerevisiae*, имели более высокую молекулярную массу, чем это было предсказано в анализе, проведенном авторами настоящего изобретения с использованием системы геле-30 электрофореза. При этом следует отметить, что преобладающие молекулы, детектируемые в *E.coli*-контролях, имели меньший размер, ~95 кДа, и мигрировали вместе с небольшим количеством белка, продуцированного в дрожжах. Очевидно, что ~105-110 кДа-белок соответствует полноразмерному ORF0657n, который экспрессировался с лидерной последовательностью *E.coli* как в *E.coli*, так и в *S. cerevisiae*, а 95 кДа-белок, очевидно, является продуктом деградации. В экстракте контрольного трансформанта, полученного с использованием только вектора pGAL110 (дорожки 3 и 4) белок не детектировался.

Оценка количества области ORF0657n (SEQ ID NO:28 без метки His на карбокси-конце), 40 продуцированной трансформантами 1260 и 1309, показала, что это количество составляло ~10 микрограммов ORF0657n/мл среды YEH DG, где область ORF0657n составляла ~2% от общего белка, как было определено с помощью полуколичественного Вестерн-блот-анализа с использованием 100 нг очищенного ORF0657n (SEQ ID NO:28) в качестве стандарта. Количество обоих экспрессируемых трансформантов и % области 45 ORF0657n (SEQ ID NO:28 без карбокси-концевой His-метки) от общего белка через 72 часа были выше, чем указанные количества в обоих штаммах через 48 часов (данные не приводятся). Титр области ORF0657n (SEQ ID NO:28 без карбокси-концевой His-метки), продуцированной трансформантами 1260 в 5x среде с лейцином, содержащей 2% глюкозу и 4% галактозу, составлял ~8,0 мкг/мл, а % общего белка составлял 2,0.

50 Пример 10: Экспрессия секретированной и оптимизированной по кодонам последовательности, кодирующей область ORF0657nH

Вектор pKH4-3B (Carty et al., Biotechnol. Lett. 12:879-884, 1990) содержит секреторную лидерную пре-про-последовательность дрожжевого альфа-фактора ( $MF_{\alpha 1}$ ).

Образование гибрида нужного белка с этой лидерной последовательностью приводит к трансляции продукта, который сначала отщепляется сигнальной пептидазой *S. cerevisiae*. Затем протеаза Kex2 отщепляет последовательность, расположенную за остатками "Lys Arg" в секреторной лидерной последовательности, в результате чего высвобождается зрелый белок. Для запуска экспрессии белка использовали индуцибельный промотор GAL10 *S. cerevisiae*.

Для экспрессии оптимизированного по кодонам гена, кодирующего модифицированную SEQ ID NO:3, использовали вектор рКН4-3В. SEQ ID NO:3 модифицировали путем удаления amino-концевого метионина и добавления amino-концевой лидерной последовательности. Оптимизированная по кодонам SEQ ID NO:3-кодирующая область представлена нуклеотидами 4-1710 SEQ ID NO:32, а последовательность, кодирующая лидерную последовательность, обеспечивалась вектором рКН4-3В, полученным, как описано ниже.

Был получен гибрид секреторной лидерной пре-про-последовательности альфа-фактора рКН4-3В с областью ORF0657nH SEQ ID NO:3 с сохранением рамки считывания. Это было осуществлено путем гидролиза вектора рКН4-3В ферментом SphI, а затем путем обработки ДНК-полимеразой T4 для удаления SphI-выступающих концов и создания тупого 5'-конца с соответствующим кодоном лидерной последовательности. Затем вектор гидролизовали ферментом BamHI для создания 3'-сайта клонирования. Для этой конструкции требовался ПЦП-продукт с затупленным 5'-концом, соответствующим второму кодону реконструированной области ORF0657nH (SEQ ID NO:32), и с 3'-концом, имеющим стоп-кодон и рестрикционный BamHI-сайт.

ДНК, кодирующую область ORF0657nH с кодонами, оптимизированными для экспрессии в дрожжах, амплифицировали из рUnkCR1 (пример 7) с использованием нижеследующих смыслового и антисмыслового праймеров соответственно: UCKHS2 (SEQ ID NO:98), 5'-GCTGAAGAACTGGTGGTACCAAC-3' и UCKHA2 (SEQ ID NO:99), 5'-GTCACGGATCCTTAAGACTTAGCCTTGTTCCTTGAGTGTTTC-3'. 5'-конец смыслового праймера, GCT, кодирует аланин, предсказанный N-конец области ORF0657nH. Антисмысловый праймер содержит стоп-кодон TAA и BamHI-сайт (подчеркнут). Полученный ПЦП-продукт выделяли из геля и клонировали в рКН4-3В (полученный, как описано выше) с образованием конструкции рUS38. Затем подтверждали всю ДНК-последовательность вставки и неполную последовательность вектора, и было показано, что в результате был создан нужный гибрид с секреторной лидерной последовательностью. Соответствующее расщепление протеазой Kex2p исходного белка, экспрессированного из этой конструкции, должно приводить к образованию белка, соответствующего последовательности SEQ ID NO:3 и не содержащей N-концевого метионина.

Плазмиду рUS38 использовали для трансформации штаммов 1260 и 1309 *S. cerevisiae*, так, чтобы они обладали прототрофией по лейцину ( $Leu^+$ ), в соответствии с протоколом трансформации сферопластами (Hinnen et al., Proc.Natl. Acad. Sci., USA, 75:1929-33, 1978). Трансформанты отбирали на синтетической агаровой среде, не содержащей лейцина и содержащей 1М сорбит. Полную и минимальную синтетическую агаровую среду, не содержащую лейцина и содержащую 1М сорбит, получали от REMEL, Lenexa, KS (cat # 09459 и 92155 соответственно). Клональные  $Leu^+$ -изоляты получали путем серийного размножения на SD-чашках без лейцина (KD MEDICAL, Columbia MD).

Для скрининга множественных трансформантов 5 мл посевных культур культивировали при 30°C в 5х среде, не содержащей лейцина и содержащей 4,0% глюкозы и 0,1М сорбита, в течение 18-24 часов до достижения  $OD_{600}$  1,5-3,0/мл. 5X Среда без лейцина содержала следующие компоненты на литр: дрожжевое азотистое основание без добавления аминокислот или сульфата аммония 8,5 г; аденин 0,40 г; L-тирозин 0,25 г; урацил 0,20 г; янтарная кислота 10,0 г; сульфат аммония 5,0 г и 50 мл раствора #3, не содержащего лейцина. Раствор #3 без лейцина содержит на один литр дистиллированной воды: L-аргинин 2 г; L-гистидин 1,0 г; L-изолейцин 6 г; L-лизин 4,0 г; L-метионин 1,0 г; L-



фенилаланин 6,0 г; L-триптофан 4,0 г. pH среды доводили до 5,3 добавлением 50%-ного гидроксида натрия. 0,3 мл-аликвоту переносили либо в 5,0 мл 5x среды, не содержащей лейцин и содержащей 2% глюкозу + 4% галактозу, либо в среду YEHGDG, на 72 часа до достижения конечной оптической плотности OD<sub>600</sub> 10-20,0/мл. Среда YEHGDG содержала на  
5 1 литр: L-Ну-соевый пептонный бульон Шеффилда 10 г; дрожжевой экстракт 20 г; L-декстрозу 16 г; D(+)-галактозу 40 г.

Продукты ферментации собирали путем удаления дрожжевых клеток и анализа супернатантов непосредственно на экспрессию области ORF0657nH (SEQ ID NO:3) с помощью Вестерн-блот-анализа и кумасси-окрашивания ДСН-ПААГ-гелей. Для  
10 иммуноблот-анализа 10-25 микролитров образцов подвергали электрофорезу в 4-15% градиенте Трис-НСI-гелей (BIO-RAD, Hercules, CA) в 1x трис-глициновом буфере с ДСН (BIO-RAD, Hercules, CA) в условиях восстановления и денатурации. Гели подвергали электроблоттингу на 0,2-микронных мембранных ПВДФ-фильтрах. Белки подвергали иммунодетекции с использованием моноклонального антитела 2H2B8 в качестве "первого"  
15 антитела и конъюгированного с пероксидазой хрена целого козьего антитела против мышинных IgG (H+L)(ZYMED LABORATORIES, South San Francisco, CA) в качестве "второго" антитела. Mab 2H2B8 описано в примере 9. Фильтры обрабатывали с использованием набора для хемилюминесценции WESTERN LIGHTNING<sup>™</sup> Chemiluminescence Reagent Plus Kit (PERKIN ELMER, Wellesley, MA).

Для анализа на экспрессию рекомбинантной дрожжевой области ORF0657nH (SEQ ID NO:3) путем кумасси-окрашивания ДСН-ПААГ-гелей образцы подвергали электрофорезу в 4-15% градиенте трис-НСI-гелей (BIO-RAD) в 1x трис-глициновом буфере с ДСН (BIO-RAD) в условиях восстановления и денатурации. Гели окрашивали биологически безопасным красителем кумасси (Bio-Safe) G250 в соответствии с протоколом производителя (BIO-  
25 RAD).

Клеточный лизат культуры *E.coli*, продуцирующей ORF0657n (SEQ ID NO:4 с карбокси-концевой His-меткой), использовали как качественный стандарт. Предсказанная аминокислотная последовательность области ORF0657nH, экспрессируемой в *E.coli*, была идентична предсказанной аминокислотной последовательности области ORF0657nH,  
30 экспрессируемой во внутренней части *S. cerevisiae* (SEQ ID NO:3), за исключением того, что в *E.coli*-конструкции глицин находился за N-концевым метионином.

Для продуцирования области ORF0657nH в *E.coli* культуру-продуцент культивировали в течение ночи на бульоне LB, содержащем 50 мкг/мл канамицина при 37°C. Для экспрессии белка использовали рЕТ28, кодирующий SEQ ID NO:4 с карбокси-концевой His-меткой. На  
35 следующий день 500 мкл ночной культуры использовали для инокуляции 5,0 мл бульона LB плюс 50 мкг на мл канамицина. Эту культуру выращивали при 37°C в течение приблизительно 3 часов до тех пор, пока OD<sub>600</sub> не достигала 0,6. Экспрессию индуцировали 1 мМ IPTG в течение 3,5 часов при 37°C. Эти клетки собирали и клеточный осадок хранили при -80°C. Лизат *E.coli* получали с использованием реагента для  
40 экстракции белка (Bugbuster)(NOVAGEN, Madison, WI) в соответствии с протоколом производителя.

Белок трансформанта 1-1 клеточного лизата *S. cerevisiae*, экспрессирующего внутреннюю область ORF0657nH (SEQ ID NO:3), описанную и полученную, как показано ниже в примере 11, был также включен в качестве стандарта. Для оценки размера белка параллельно проводили электрофорез предварительно окрашенных стандартов с массой в  
45 пределах 10-250 кДа (BIO-RAD) и образцов на ДСН-ПААГ-гелях для их анализа путем окрашивания кумасси и Вестерн-блоттинга.

Продуцирование нужных молекул осуществляли в 5X среде, не содержащей лейцин и содержащей 2% глюкозу и 4% галактозу. Трансформанты, содержащие рUS38 обоих штаммов 1260 и 1309, секретируют ~80 кДа-белок, который очень тесно мигрировал с областью ORF0657nH, экспрессируемой внутри дрожжевой клетки (из нуклеиновой кислоты, кодирующей SEQ ID NO:3), и с областью ORF0657nH, экспрессируемой в *E.coli* (из нуклеиновой кислоты, кодирующей SEQ ID NO:4 с карбокси-концевой His-меткой),  
50

которые детектировали с помощью Вестерн-блоттинга и окрашивания кумасси. В обычном эксперименте 500 нг этих контрольных лизатов и 25 микролитров супернатанта среды подвергали электрофорезу. Детекция, проводимая с помощью Вестерн-блоттинга и окрашивания кумасси, была специфической, то есть ~80 кДа-белок не детектировался в супернатанте трансформанта, содержащего только вектор. Секретированный ~80 кДа-белок должен соответствовать зрелой не гликозилированной области ORF0657nH (SEQ ID NO:3), или, альтернативно, он должен содержать несколько гликозильных остатков. Высокомолекулярные белки в супернатантах, а также два низкомолекулярных белка, каждый из которых был окрашен кумасси синим, детектировали с помощью антитела.

Высокомолекулярные белки должны содержать непроцессированную лидерную последовательность, и/или они должны быть гликозилированы. Низкомолекулярные продукты, вероятно, являются продуктами деградации.

Оценка количества 80 кДа-продуктов, секретированных трансформантами обоих штаммов 1260 и 1309, показала, что это количество составляет ~2 мкг/мл культуральной среды. Это было определено путем сравнения Вестерн-сигнала при 80 кДа с сигналом образца дрожжевого клеточного лизата, содержащего область ORF0657nH (SEQ ID NO:3), что позволяет предположить, что область ORF0657nH составляет по крайней мере 50% от общего белка. Было определено, что объединенный титр остальных молекул области ORF0657n составлял приблизительно 50 мкг на мл культуральной среды.

Пример 11. Внутриклеточная экспрессия области ORF0657nH (SEQ ID NO:3) в *S. cerevisiae*

Продуцируемый на очень высоком уровне белок в виде отдельных фракций был получен путем внутриклеточной экспрессии SEQ ID NO:3 в *S. cerevisiae*. Экспрессию осуществляли с использованием кодирующей последовательности нуклеиновой кислоты с кодонами, оптимизированными для экспрессии в дрожжах.

ДНК, кодирующую область ORF0657nH с кодонами, оптимизированными для экспрессии в дрожжах (SEQ ID NO:32), амплифицировали из pUnkCR1 (пример 7) с использованием следующих смыслового и антисмыслового праймеров соответственно: (SEQ ID NO:100) 5'-GGGG GGATCC CACAAAACAAA ATG GCT GAA GAA ACT GGT GG -3' и (SEQ ID NO:101) 5'-GGG GGG GGATCC TTA AGA CTT AGC CTT GTT TTC TTG AGT-3', содержащих фланкирующие рестрикционные BamHI-сайты (подчеркнуты). Смысловый праймер содержал 5'-нетранслируемую лидерную последовательность и кодон ATG, а антисмысловый праймер содержал TAA в качестве стоп-кодона.

Полученный 1,7 т.п.н-продукт выделяли из геля и клонировали в вектор pCR2.1 TOPO TA (INVITROGEN CORPORATION, Carlsbad, CA) в соответствии с инструкциями производителей и получали плазмиду pCR\_iUC-S. Затем ДНК-последовательность вставки подтверждали исходя из двух независимых клонов, pCR\_iUCS2.2 и pCR\_iUCS-2.4. В каждой из этих вставок, локализованных на различных HindIII-фрагментах каждой плазмиды, была обнаружена одна ПЦР-ошибка. Плазмиду со скорректированной последовательностью получали путем замены 1,3 т.п.н.-HindIII-фрагмента плазмиды pCR\_iUC-S2.2 со скорректированной последовательностью на соответствующий фрагмент pCR\_iUCS-2.4.

1,3 т.п.н.-фрагмент pCR\_iUC-S2.2 и 4,3 т.п.н.-фрагмент pCR\_iUCS-2.4 выделяли из геля и лигировали. Клон с нужными фрагментами, pCR\_iUC-S, отбирали, и соответствующую ориентацию и нуклеотидную последовательность подтверждали путем секвенирования ДНК. Затем 1,7 т.п.н.-BamHI-фрагмент субклонировали в pGAL110 (фиг.5A) для конструирования piUCS-S(-).

Плазмидную ДНК от piUCS-S(-)использовали для трансформации штаммов 1260 и 1309 *S. cerevisiae*, приводящей к прототрофии по лейцину ( $Leu^+$ ), в соответствии с протоколом трансформации сферопластов (Hinnen et al., Proc.Natl. Acad. Sci., USA, 75:1929-33, 1978). Трансформанты отбирали на синтетической агаровой среде, не содержащей лейцина и содержащей 1М сорбит. Полную и минимальную синтетическую агаровую среду, не содержащую лейцина и содержащую 1М сорбит, получали от REMEL, Lenexa, KS (cat # 09459 и 92155 соответственно). Клональные  $Leu^+$ -изоляты получали путем серийного

размножения на SD-чашках без лейцина (KD MEDICAL, Columbia MD).

Множество трансформантов скринировали на продуцирование области ORF0657nH в условиях ферментации, описанных в примере 9. Клеточные лизаты анализировали на продуцирование области ORF0657nH с помощью Вестерн-блот-анализа или с помощью анализа в ДСН-ПААГ-гелях, окрашенных кумасси синим.

Для Вестерн-блот-анализа образцы подвергали электрофорезу в 4-15% градиенте трис-HCl-гелей Criterion (BIO-RAD, Hercules, CA) в 1x трис-глициновом буфере с ДСН (BIO-RAD) в условиях восстановления и денатурации. Гели подвергали электроблоттингу на 0,2-микронных Мембранных ПВДФ-фильтрах. Белки подвергали иммунодетекции с помощью Вестерн-блоттинга с использованием моноклонального антитела 2H2B8 против полноразмерного ORF0657n (SEQ ID NO:28) в качестве "первого" антитела и конъюгированного с пероксидазой хрена целого козьего антитела против мышиных IgG (H+L)(ZYMED LABORATORIES, South San Francisco, CA) в качестве "второго" антитела. Mab 2H2B8 описано в примере 9. Фильтры обрабатывали с использованием набора для хемилюминесценции WESTERN LIGHTNING™ Chemiluminescence Reagent Plus Kit (PERKIN ELMER, Wellesley, MA).

Для анализа на экспрессию рекомбинантной дрожжевой области ORF0657nH (кодируемой SEQ ID NO:3) путем кумасси-окрашивания ДСН-ПААГ-гелей образцы подвергали электрофорезу в 4-15% градиенте Трис-HCl-гелей Criterion (BIO-RAD) в 1x трис-глициновом буфере с ДСН (BIO-RAD) в условиях восстановления и денатурации. Гели окрашивали биологически безопасным красителем кумасси (Bio-Safe) G250 в соответствии с протоколом производителя (BIO-RAD).

Образцы дрожжевых клеточных лизатов, подвергаемых электрофорезу, содержали 0,5 и 1,25 мкг общего клеточного дрожжевого белка соответственно для Вестерн-блот-анализа и для окрашивания кумасси. В качестве количественного стандарта для окрашивания кумасси использовали очищенный BSA (100X, NEW ENGLAND BIOLABS, Beverly, MA). В качестве количественного стандарта для Вестерн-блот-анализа использовали очищенную из E.coli полноразмерную рекомбинантную область ORF0657n (SEQ ID NO:28).

Качественным стандартом для обоих анализов был клеточный лизат, выделенный из культуры E.coli, продуцирующей область ORF0657nH (SEQ ID NO:4 с His-меткой на карбокси-конце), индуцированную для получения ORF0657nH.

Для продуцирования области ORF0657nH (SEQ ID NO:4 с His-меткой на карбокси-конце) в E.coli, культуру-продуцент культивировали в течение ночи на бульоне LB, содержащем 50 мкг/мл канамицина при 37°C. На следующий день 500 мкл ночной культуры использовали для инокуляции 5,0 мл бульона LB плюс 50 мкг на мл канамицина. Эту культуру выращивали при 37°C в течение приблизительно 3 часов до тех пор, пока OD<sub>600</sub> не достигала 0,6. Экспрессию индуцировали 1 mM IPTG в течение 3,5 часов при 37°C. Эти клетки собирали и клеточный осадок хранили при -80°C. Лизат E.coli получали с использованием реагента для экстракции белка (Bugbuster)(NOVAGEN, Madison, WI) в соответствии с протоколом производителя. Для оценки размера белка параллельно проводили электрофорез предварительно окрашенных стандартов с массой в пределах 10-250 кДа и лизатов (BIO-RAD).

Исходя из начального скрининга дрожжевых трансформантов, один трансформант дрожжевого штамма 1260, обозначенный 1-1, отбирали как наилучший продуцент области ORF0657nH (SEQ ID NO:3). Пример продуцирования области ORF0657nH после 72-часовой ферментации в комплексной среде YEHG в шейкерных колбах проиллюстрирован на фиг.7А и 7В. Мажорный белок, детектированный с помощью окрашивания кумасси (А) или антителом (В), имел молекулярную массу ~85 кДа (см. дорожки 5, 6 и 7) и мигрировал вместе с ORF0657nH E.coli (SEQ ID NO:4, с карбокси-концевой His-меткой; дорожка 2).

Молекулярная масса ORF0657n, экспрессируемого в E.coli, и ORF0657n, экспрессируемого в дрожжах, была выше, чем масса, предсказанная в анализе, проведенном авторами с использованием системы гель-электрофореза. Детекция ~85 кДа-белка была специфической, то есть этот белок не детектировался в клеточном лизате трансформанта,

содержащего только вектор pGAL110 (дорожка 3). Область ORF0657nH (SEQ ID NO:3) продуцировалась в значительно большем количестве, чем полноразмерная область ORF0657n (SEQ ID NO:28, без карбокси-концевой His-метки), ср. дорожки 5, 6 и 7 с дорожкой 4. Трансформант, содержащий полноразмерный ORF0657n, ферментировали

5 одновременно с трансформантом, содержащим область ORF0657nH (SEQ ID NO:3), в идентичных условиях. При этом наблюдалась менее заметная деградация зрелой экспрессируемой в дрожжах области ORF0657nH.

Для оценки стабильности белка образец клеточного лизата трансформанта 1-1, который замораживали на несколько дней, но затем не оттаивали, был включен в гель (фиг.7, дорожка 7). Можно видеть, что целостность и количество этого образца аналогичны

10 целостности и количеству свежих образцов (дорожки 5 и 6). Отсутствие деградации и стабильности области ORF0657nH (SEQ ID NO:3) подтверждали с помощью Вестерн-блот-анализа с использованием козьего поликлонального антитела, вырабатываемого против полноразмерного ORF0657n *E.coli* (SEQ ID NO:28)(данные не приводятся).

Оценка количества области ORF0657nH (SEQ ID NO:3) с помощью Вестерн-блот-анализа и окрашивания геля кумасси показала, что это количество составляло ~360

15 мкг/мл среды YEHF, а % общего белка составлял ~50%. Количество этой области, продуцируемое в определенной среде, составляло 225 мкг/мл культуральной среды, а % общего белка составлял ~50%. Количество области ORF0657nH (SEQ ID NO:3) (350 мкг/мл) и % общего белка (50%) были выше, чем количество полноразмерной области ORF0657n (SEQ ID NO:28, без карбокси-концевой His-метки)(10 мкг/мл) и % общего белка (2,0%).

20

Пример 12. Внутриклеточная экспрессия области ORF0657nG (SEQ ID NO:44) в *S. cerevisiae*

В нижеследующем примере оценивали внутриклеточную экспрессию ORF0657n-родственных полипептидов с использованием ДНК-конструкции, кодирующей область

25 ORF0657nG (SEQ ID NO:44). ORF0657nG (SEQ ID NO:44) представляет собой усеченный вариант SEQ ID NO:2, в котором отсутствует аминоконцевая сигнальная последовательность. В SEQ ID NO:44 сохраняются N-концевой метионин и аминокислоты 42-645 SEQ ID NO:2.

ДНК, кодирующую область ORF0657nG (SEQ ID NO:44), оптимизированную для экспрессии в дрожжах, амплифицировали из pUnkCR1 (пример 7) с использованием

30 следующих смыслового и антисмыслового праймеров соответственно 5'-GGGGGGGATCCCAAAAACAAAATGGCTGAAGAACTGGTGG-3' (SEQ ID NO:102) и 5'-GGGGGGGATCCCTTAGTTCTTTCTTTCTTTCTGG-3' (SEQ ID NO:103), содержащих

35 фланкирующие рестрикционные BamHI-сайты. Смысловый праймер содержал 5'-нетранслируемую лидерную последовательность и кодон ATG, а антисмысловый праймер содержал TAA в качестве стоп-кодона. Полученный 1,8 т.п.н-продукт выделяли из геля и клонировали в вектор pCR2.1 TOPO TA (INVITROGEN CORPORATION, Carlsbad, CA) в соответствии с инструкциями производителей и получали плазмиду pCR\_iUC-L4. Анализ

40 ДНК-последовательности подтвердил присутствие одной делеции у 5'-конца.

Клон со скорректированной последовательностью получали путем замены 1,3 т.п.н.-HindIII-HindIII-фрагмента pCR\_iUC-S2.2, содержащего скорректированную последовательность (см. пример 11), на соответствующий фрагмент pCR\_iUC-L4. 1,3 т.п.н-фрагмент pCR\_iUC-S2.2 и 4,4 т.п.н.-фрагмент pCR\_iUC-L4 выделяли из геля и лигировали.

45 Клон с нужными фрагментами pCR\_iUC-L отбирали и соответствующую ориентацию и нуклеотидную последовательность подтверждали с помощью секвенирования ДНК. Затем 1,8 т.п.н.-BamHI-фрагмент субклонировали в pGAL110 с получением конструкции piUC-L(-) и ДНК-последовательность подтверждали.

Плазмидную ДНК от piUC-L(-) использовали для трансформации штамма 1260 *S. cerevisiae*, приводящей к прототрофии по лейцину ( $Leu^+$ ), как описано в примере 9. Несколько дрожжевых трансформантов скринировали на внутриклеточное продуцирование

50 области ORF0657nG (SEQ ID NO:44) в условиях ферментации и разрушения клеток, описанных в примере 11. 0,25-0,5 мкг белка клеточного лизата анализировали на

5 продуцирование области ORF0657nG с помощью Вестерн-блот-анализа, описанного в примере 11. Выделенную из E.coli область ORF0657nH (SEQ ID NO:4 с карбокси-концевой His-меткой) использовали в качестве количественного стандарта, а клеточный лизат, выделенный из культуры E.coli, продуцирующей область ORF0657nG (SEQ ID NO:44 с карбокси-концевой His-меткой) и стимулированной для продуцирования области ORF0657nG, использовали как качественный стандарт. Образцы подвергали электрофорезу в 4-15% градиенте трис-HCl-гелей Criterion (BIO-RAD, Hercules, CA) в 1x трис-глициновом буфере с ДСН (BIO-RAD) в условиях восстановления и денатурации. Гели подвергали электроблоттингу на 0,2-микронных мембранных ПВДФ-фильтрах (BIO-RAD).

10 Белки подвергали иммунодетекции с помощью Вестерн-блоттинга с использованием поликлонального антитела против выделенного из E.coli полноразмерного ORF0657n (SEQ ID NO:28, без карбокси-концевой His-метки) в качестве "первого" антитела и конъюгированного с пероксидазой хрена целого козьего антитела против мышиных IgG (H+L)(ZYMED LABORATORIES, South San Francisco, CA) в качестве "второго" антитела. Это поликлональное антитело генерировали путем иммунизации выделенной из E.coli полноразмерной областью ORF0657n (SEQ ID NO:28). Фильтры обрабатывали с использованием набора для хемилюминесценции WESTERN LIGHTNING™ Chemiluminescence Reagent Plus Kit (PERKIN ELMER, Wellesley, MA).

20 Для сравнения, область ORF0657nG (SEQ ID NO:44 с карбокси-концевой His-меткой) клонировали в экспрессирующий вектор E.coli, как описано в примере 1, и экспрессировали. Для продуцирования области ORF0657nG в E.coli культуру-продуцент культивировали в течение ночи на бульоне LB, содержащем 50 мкг/мл канамицина, при 37°C. На следующий день 500 мкл ночной культуры использовали для инокуляции 5,0 мл бульона LB плюс 50 мкг на мл канамицина. Эту культуру выращивали при 37°C в течение 25 приблизительно 3 часов до тех пор, пока OD<sub>600</sub> не достигала 0,6. Экспрессию индуцировали 1 mM IPTG в течение 3,5 часов при 37°C. Эти клетки собирали и клеточный осадок хранили при -80°C. Лизат E.coli получали с использованием реагента для экстракции белка (Bugbuster)(NOVAGEN, Madison, WI) в соответствии с протоколом производителя. Для оценки размера белка параллельно проводили электрофорез 30 предварительно окрашенных стандартов с массой в пределах 10-250 кДа (BIO-RAD) и лизатов.

Исходя из начального скрининга дрожжевых трансформантов, один трансформант дрожжевого штамма 1260, обозначенный iUC-L3, был отобран как хороший продуцент области ORF0657nG после 72-часовой ферментации в комплексной среде YEH DG в колбах 35 для культивирования, как описано в примере 11. Мажорный белок, детектированный либо с помощью окрашивания кумасси, либо антителом, имел молекулярную массу ~ 85 кДа и мигрировал вместе с экспрессируемой в E.coli областью ORF0657nG (SEQ ID NO:44, с карбокси-концевой His-меткой). Молекулярная масса области ORF0657nG, экспрессируемой в E.coli, и области ORF0657nG, экспрессируемой в дрожжах, была выше, чем масса, предсказанная в анализе, проведенном авторами с использованием системы 40 гель-электрофореза. Детекция ~85 кДа-белка была специфической, то есть этот белок не детектировался в клеточном лизате трансформанта, содержащего только вектор pGAL110. Средний титр ORF0657nG, определенный после проведения трех Вестерн-блот-анализов, составлял 30 мкг/мл среды YEH DG, а оцененный % общего белка составлял 10,0 (см. ниже 45 пример 13).

Пример 13: Удаление сигнала сортировки белков клеточной стенки приводит к повышению уровня внутриклеточной экспрессии

50 Эффект удаления одной С-концевой области ORF0657n, кодирующей клеточную сортазу, и в комбинации с удалением N-концевой сигнальной области оценивали с использованием оптимизированных по кодонам последовательностей генов ORF0657n, SEQ ID NOs: 31, 32 и 45. SEQ ID NO:31 кодирует полноразмерную область ORF0657n. SEQ ID NO:32 кодирует область ORF0657nH, в которой отсутствуют N-концевая сигнальная последовательность и С-концевая область сортировки белков клеточной стенки. SEQ ID

NO:45 кодирует область ORF0657nG, в которой отсутствует только сигнальная пептидная последовательность.

Один трансформант, экспрессирующий полноразмерную область ORF0657n (SEQ ID NO: 28 без карбокси-концевой His-метки; трансформант rUnkC1), один трансформант, экспрессирующий область ORF0657nH (SEQ ID NO:3, трансформант 1-1), и один трансформант, экспрессирующий область ORF0657nG (SEQ ID NO:44, трансформант iUC-L3), подвергали ферментации и получали клеточные лизаты, которые анализировали, как описано в примере 11. Репрезентативный Вестерн-блот-анализ проиллюстрирован на фиг.9. Количество белка клеточного лизата, загруженного на гель от различных трансформантов, не было одинаковым, и это было сделано для того, чтобы компенсировать различные уровни экспрессии трех конструкций, кодирующих области ORF0657n. В каждом случае были загружены различные количества по крайней мере двух белков клеточного лизата от каждого из ORF0657n-содержащих трансформантов.

Типичные результаты, указывающие на то, что область ORF0657nH (SEQ ID NO:3) экспрессировалась на гораздо более высоком уровне, чем полноразмерная область ORF0657n (SEQ ID NO:28 без карбокси-концевой His-метки) или область ORF0657nG (SEQ ID NO:44), представлены на фиг.9. Заметный сигнал детектировался лишь от 50 и 100 нг белка клеточного лизата продуцентов области ORF0657nH, как показано на дорожках 11 и 12. Для сравнения использовали 1,0 и 2,0 мкг белка клеточного лизата продуцента полноразмерной области ORF0657nG, дорожки 7 и 8, соответственно. Хороший сигнал от области ORF0657nG детектировался с меньшим количеством белка, при загрузке 250 и 500 нг белка, как видно на дорожках 14 и 15.

В таблице 5 проиллюстрировано сравнение среднего титра каждой из трех OPC и % общего белка, определенных от трех независимых Вестерн-блотов. Для каждого Вестерн-блота получали свежие клеточные лизаты. Средние величины представляют собой результаты от двух независимых ферментаций. Количество специфического ORF0657n определяли по отношению к очищенному стандарту ORF0657nH *E.coli* (SEQ ID NO:4 с карбокси-концевой His-меткой).

Таблица 5		
Продуцируемый ORF0657n	Титр, мкг/мл среды YEHG	% общего белка
C	10,0	4,0
G	30,	10,0
H	425,0	80,0

Удаление сигнальной пептидной последовательности приводило к увеличению % общего белка и к 2,5-3-кратному увеличению титра, как было определено путем сравнения экспрессии полноразмерной области ORF0657n (SEQ ID NO:28 без карбокси-концевой His-метки) и области ORF0657nG (SEQ ID NO:44). Удаление сигнального пептида и сигнала сортировки белков клеточной стенки приводило к 8-14-кратному увеличению уровня экспрессии по сравнению с удалением только сигнальной пептидной последовательности (при сравнении областей G и H) и к 20-42,5-кратному увеличению уровня экспрессии по сравнению с удалением полноразмерного белка (при сравнении областей C и H). Величина повышения уровня экспрессии после удаления последовательности сортировки белков клеточной стенки не была предсказана.

Пример 14: Внутриклеточная экспрессия области ORF0657nI в *S. cerevisiae*

ДНК, кодирующую область ORF0657nI с кодонами, оптимизированными для экспрессии в дрожжах (SEQ ID NO:33), амплифицировали из pUnkCR1 (пример 7) с использованием следующих смыслового и антисмыслового праймеров соответственно: 5'-CTCCGGATCCCACAAAACAAAATGGCTGAAGAACTGGT-3' (SEQ ID NO:104) и 5'-GCTGCCGGGATCCTTATGGGGTTGGCTTAGATGGGGTAG-3' (SEQ ID NO:105), содержащих фланкирующие рестрикционные BamHI-сайты (подчеркнуты). Смысловый праймер содержит 5'-нетранслируемую лидерную последовательность и кодон ATG, а антисмысловый праймер содержит TAA в качестве стоп-кодона. Полученный 1,3 т.п.н-продукт выделяли из геля и клонировали в вектор pGAL110 (фиг.5A) с получением

конструкции рiUC-I (фиг.5B) и ДНК-последовательность подтверждали.

Плазмидную ДНК от рiUC-I использовали для трансформации штамма 1260 *S. cerevisiae*, приводящей к прототрофии по лейцину ( $Leu^+$ ), как описано в примере 9. Три  $Leu^+$ -трансформанта скринировали на внутриклеточное продуцирование области ORF0657nI (SEQ ID NO:1) в лабораторных условиях ферментации (5,0 мл культуры), как описано в примере 9.

Продуцирование указанной области сравнивали с продуцированием области ORF0657nH (SEQ ID NO:3) трансформантом 1-1 *S. cerevisiae* (см. пример 11). Клеточные лизаты получали, как описано в примере 9, и 100 и 200 нг белка дрожжевого клеточного лизата анализировали на продуцирование ORF0657nI и ORF0657nH с помощью полуколичественного Вестерн-блот-анализа, описанного в примере 11. Выделенный из *E.coli* ORF0657nH (SEQ ID NO:4 с карбокси-концевой His-меткой) использовали в качестве количественного стандарта. Образцы подвергали электрофорезу в 10-20% градиенте трис-HCl-гелей Criterion (BIO-RAD, Hercules, CA) в 1x трис-глициновом буфере с ДСН (BIO-RAD) в условиях восстановления и денатурации. Гели подвергали электроблоттингу на 0,2-микронных мембранных ПВДФ-фильтрах (BIO-RAD). Белки подвергали иммунодетекции с помощью Вестерн-блоттинга с использованием поликлонального антитела против выделенного из *E.coli* полноразмерного ORF0657n (SEQ ID NO:28) в качестве "первого" антитела и конъюгированного с пероксидазой хрена целого козьего антитела против мышинных IgG (H+L)(ZYMED LABORATORIES, South San Francisco, CA) в качестве "второго" антитела. Поликлональное антитело генерировали путем иммунизации выделенной из *E.coli* полноразмерной областью ORF0657n (SEQ ID NO:28). Фильтры обрабатывали с использованием набора для хемилюминесценции WESTERN LIGHTNING™ Chemiluminescence Reagent Plus Kit (PERKIN ELMER, Wellesley, MA). Для оценки размера белка параллельно проводили электрофорез предварительно окрашенных стандартов с массой в пределах 10-250 кДа и (BIO-RAD) лизатов.

На фиг.11 представлен результат 72-часовой ферментации в комплексной среде YEHGD в пробирках для культивирования. Был детектирован сильный сигнал экспрессируемой в дрожжах области ORF0657nH (SEQ ID NO:3), как показано на дорожках 5, 6, 14, 15, 21 и 22. ~60 кДа-белок в трансформантах, сконструированных для экспрессии ORF0657nI (SEQ ID NO:1), также легко детектировался, как показано на дорожках 7-12 и 16-21. Экспрессируемый в дрожжах ORF0657nI (SEQ ID NO:1) мигрировал вместе с областью ORF0657nI, экспрессируемой и выделенной из *E.coli* (SEQ ID NO:5 с карбокси-концевой His-меткой) (данные не приводятся). Молекулярная масса области ORF0657nI, экспрессируемой в *E.coli*, и области ORF0657nI, экспрессируемой в дрожжах, была выше, чем масса, предсказанная в анализе, проведенном авторами с использованием системы гель-электрофореза. 60 кДа-белок, детектированный в трансформантах, сконструированных для экспрессии области ORF0657nI (SEQ ID NO:1), был специфическим, то есть этот белок не детектировался в клеточном лизате от контрольного трансформанта, содержащего только вектор (дорожки 4 и 13).

Количество областей ORF0657nH (SEQ ID NO:3) и ORF0657nI (SEQ ID NO:1) на геле оценивали с помощью полуколичественного Вестерн-блот-анализа путем сравнения с известным количеством очищенного ORF0657nH (SEQ ID NO:4 с карбокси-концевой His-меткой). Титры и процент общего белка вычисляли как среднюю величину, определенную исходя из лизатов, взятых в дубликate, содержащих два различных количества белка в геле. Волюметрические титры области ORF0657nH (SEQ ID NO:3), определенные для свежеферментированного образца и замороженного клеточного лизата, были сравнимыми, т.е. они составляли ~500 и ~550 мкг/мл культуральной среды, а титр области ORF0657nI (SEQ ID NO:1) составлял 320 мкг на 1 мл культуральной среды (титр области ORF0657nI для трансформанта II). Вычисленный процент области ORF0657nH (SEQ ID NO:3) составлял 78% и 80% от общего белка соответственно, а процент области ORF0657nI (SEQ ID NO:1) составлял 45% от общего белка.

Таким образом, область ORF0657nI хорошо экспрессировалась в *S. cerevisiae*, при этом

ее титр был примерно в 1,5 раз ниже титра области ORF0657nH (SEQ ID NO:3), а % общего белка был ниже примерно в 1,3 раза. Хорошая экспрессия области ORF0657nI в дрожжах была подтверждена с помощью окрашивания кумасси ДСН-ПААГ-геля, содержащего клеточные лизаты. Экспрессия области ORF0657nI в среде YEDHG была масштабируемой:

5 продуцирование в шейкерных колбах емкостью либо 125 мл, либо 2 л было сравнимо с продуцированием при лабораторной экспрессии в культуральных пробирках.

Область ORF0657nI (SEQ ID NO:1) также хорошо экспрессировалась в определенной 5X среде, не содержащей лейцина (в среде, описанной в примере 9). Титр этой области был всего в ~1,5 раз ниже, чем титр указанной области в комплексной среде YEHNG, а %

10 общего белка был сравним в обеих средах. Целостность ORF0657nI в обеих средах была хорошей, и какой-либо заметной дегградации не наблюдалось. Уровень продуцирования области ORF0657nI через 72 часа был выше, чем уровень продуцирования в комплексной среде и в 5x среде без лейцина через 96 часов, как было обнаружено при тестировании в шейкерных колбах-ферментерах.

15 Пример 15: Крупномасштабная ферментация дрожжевого штамма, продуцирующего ORF0657nH (SEQ ID NO:3)

Замороженный посевной материал дрожжевого штамма 1-1 (штамма 1260, трансформированного плазмидой pUC-S(-), описанного в примере 11) использовали для крупномасштабной ферментации и очистки. Сосуд с посевным материалом оттаивали и 1,0

20 мл использовали для инокуляции 250 мл-колбы Эрленмейера, содержащей 50 мл селективной среды без лейцина (5X Leu<sup>-</sup>-среды, Wayne et al., Gene 66(2):235-44, 1988), содержащей 4% глюкозу. Содержимое колбы инкубировали при 28°C, 250 об/мин, на роторном шейкере. Через 24 часа (23,5 г/л остаточной глюкозы) в 2-литровую колбу, содержащую 877 мл той же среды, добавляли 13 мл-объем культуры. И снова колбу

25 инкубировали при 28°C и перемешивали при 250 об/мин. Через 24 часа (4,04 г/л остаточной глюкозы) содержание 2-литровой колбы использовали для инокуляции 20-литрового реактора, содержащего среду с определенным химическим составом (Ouga, Biotechnol. Bioengineer. 16:1197, 1974), которая была оптимизирована для используемых штаммов. Эта среда содержала 20 г/л глюкозы, а затем в нее добавляли 25 г/л галактозы

30 для индуцирования. Реактор работал при 28°C, 4,7 л/мин, 15 фунт/кв.дюйм и 300 об/мин. В этих условиях растворенный кислород поддерживали на уровне насыщения более чем 30%. Затем проводили мониторинг клеточного роста на утилизацию глюкозы, оптическую плотность ( $A_{600}$  нм, 1 см-кюветы), сухую массу клеток, утилизацию галактозы и на

35 продуцирование этанола. Культивирование продолжали в течение 90 часов до тех пор, пока  $A_{600}$  не достигала 33,9, а сухая масса клеток не составляла 17,5 г/л.

Культуру собирали путем фильтрации в тангенциальном потоке на фильтре из полого волокна (картридж AMICON H5MP01-43) и на подставке для сбора AMICON DC-10 (MILLIPORE, Billerica, MA). Затем пермеат отбрасывали и клетки концентрировали, подвергали диафильтрации PBS и собирали путем центрифугирования при 8000

40 об/мин, 4°C в течение 20 минут с использованием центрифуги RC Sorvall Evolution (ротоп SLA-3000). Клетки хранили при -70°C.

Для оценки продуцирования ORF0657nH штаммом 1-1 при крупномасштабной ферментации клеточные лизаты получали из собранной культуры с оптической плотностью

45  $OD_{600} = 10$  единиц, как было подробно описано в примере 11 (результаты не приводятся). Также оценивали продуцирование ORF0657nH в шейкерной колбе-ферментере (72 часа, комплексная среда YEHNG). Результаты Вестерн-блот-анализа (осуществляемого, как описано в примере 11) показали, что белок, продуцированный при крупномасштабной ферментации, мигрировал вместе с ORF0657nH, продуцированным в шейкерной колбе-ферментере (результаты не приводятся). Было определено, что титр ORF0657nH,

50 продуцированного при крупномасштабной ферментации (20 л), составлял 739 мкг/мл, а % общего белка составлял 55% по сравнению с ферментацией в шейкерных колбах, где титр ORF0657nH составлял 732 мкг/мл, а % общего белка составлял 58% (оценка проводилась методом полуколичественного Вестерн-блот-анализа, описанного в примере 11). Эти



результаты подтвердили, что продуцирование ORF0657n в дрожжах может быть увеличено.

Пример 16: Защитный иммунитет, вызываемый ORF0657n-родственными полипептидами, продуцируемыми в дрожжах

Способность ORF0657n-родственных полипептидов, продуцируемых в дрожжах, вызывать защитный иммунитет оценивали по экспрессии полипептида SEQ ID NO:3 в дрожжах. В качестве контроля использовали *E.coli*, которая экспрессирует полноразмерный ORF0657nC (SEQ ID NO:28), ORF0657nH (SEQ ID NO:4 с карбокси-концевой His-меткой) и ORF0657nI (SEQ ID NO:5 с карбокси-концевой His-меткой), и один лишь адъювант.

ORF0657n-родственный полипептид SEQ ID NO:3 получали из дрожжей и использовали у животного-модели для индукции защитного иммунитета. Полипептид SEQ ID NO:3 экспрессировали, как описано в примере 11.

Замороженные клетки рекомбинантного *S. cerevisiae*, экспрессирующего ORF0657nH (SEQ ID NO:3), ресуспендировали в 5 мл на грамм сырой клеточной массы в 0,2M MOPS, pH 7,0, с ингибиторами протеазы (без EDTA). Лизат получали путем четырех пассажей через микрофлюидизатор при 14000 фунт/кв.дюйм (Microfluidics Model 110S). Затем лизат осветляли центрифугированием (10000xg, 20 минут, 2-8°C), после чего проводили грубую фильтрацию (через стекловолоконный предварительный фильтр, Millipore) и тонкую фильтрацию (через 0,2 мкм ацетата целлюлозы, Whatman).

Осветленный лизат фракционировали на эксклюзионной хроматографической колонке (SEC)(Pharmacia HiPrep 26/60 Sephacryl S-300 HR, подвижная фаза: 0,2M MOPS, pH 7,0). Фракции анализировали с помощью электрофореза в ДСН-ПААГ с окрашиванием кумасси и Вестерн-блоттингом с использованием антисыворотки против белка ORF0657n (против полноразмерного ORF0657n, SEQ ID NO:28). Фракции, содержащие продукт, объединяли.

SEC-продукт подвергали стерильной фильтрации через 0,2 мкм ацетата целлюлозы в асептических условиях. Чистота стерильно отфильтрованного продукта составляла  $\geq 94\%$  или выше при оценке с помощью электрофореза в ДСН-ПААГ и Вестерн-блот-анализа. Стерильно отфильтрованный продукт разводили до 0,2 мг/мл добавлением АНР и тимерозала.

Способность ORF0657n-родственных полипептидов, продуцируемых в дрожжах, вызывать защитный иммунитет проиллюстрирована на фиг.10. Экспрессируемый в дрожжах ORF0657nH (SEQ ID NO:3) продуцировал защитный иммунитет, эквивалентный иммунитету, продуцируемому полипептидами, экспрессируемыми в *E.coli*.

Также были получены экспериментальные данные в эксперименте с дрожжами, экспрессирующими ORF0657nI. Дрожжи, экспрессирующие ORF0657nI, обеспечивали защиту мышей ICR, мышей BALB/C, в сочетании с эндотоксином, но не обеспечивали защиту мышам BALB/C без эндотоксина (см. таблицу 6).

		Мыши BALB/C		Мыши ICR
		Экспрессия в дрожжах + эндотоксин	Экспрессия в дрожжах - эндотоксин	Экспрессия в дрожжах
ORF065nI	Защита	Нет защиты	Защита	

Сам по себе эндотоксин не давал защитной реакции. В каждом случае в качестве адъюванта использовали гидроксифосфат алюминия.

Процедуры очистки для получения ORF0657nI *E.coli* давали продукт, содержащий как ORF0657nI, так и эндотоксин. Дрожжи, продуцирующие ORF0657nI, не содержали эндотоксин. Таким образом, на модели BALB/C мышей было показано, что эндотоксин дает дополнительный эффект для ORF0657nI.

Пример 17: Анамнестический ответ у приматов за исключением человека

Три группы макаков резусов иммунизировали либо продуцируемым в дрожжах ORF0657n-родственным полипептидом (ORF0657nH, SEQ ID NO:3), либо продуцируемым в *E.coli* ORF0657n-родственным полипептидом (полноразмерным ORF0657n, SEQ ID NO:28), полученными с АНР или без него. Обезьянам в вакцинируемой группе вводили внутримышечно 50 мкг ORF0657n-родственных полипептидов.

Как показано на фиг.12, у животных, подвергнутых вакцинации, наблюдался ответ после введения одной дозы, при этом у этих животных наблюдалось 3-6-кратное увеличение геометрически средних титров по сравнению с низкими исходными титрами, что позволяет предположить об индуцировании анамнестического ответа. В отличие от этого

5 геометрически средние титры у животных контрольной группы оставались на том же уровне (с некоторой вариабельностью при анализе с использованием антитела). После введения второй дозы вакцины вакцинируемой группе и контрольной группе геометрически средние титры очень мало изменялись по сравнению с титрами, которые наблюдались после введения первой дозы.

10 Для мониторинга индуцирования гуморального ответа после введения только одной дозы группу, которой вводили экспрессируемую в дрожжах область ORF0657nH (SEQ ID NO:3) наблюдали в течение 3 месяцев (до окончания испытания). Титры антител продолжали увеличиваться через 9 дней, достигая уровней, которые не повышались даже после введения 2 или 3 доз вакцины.

15 Эти наблюдения дают основание предположить, что одна доза вакцины может индуцировать значительные и устойчивые гуморальные ответы после естественной стимуляции иммунной системы, вероятно, обусловленной внешним воздействием микроорганизма *S. aureus*. Наблюдение исходных титров антитела у человека показало присутствие низких титров антител против ORF0657n во всех протестированных образцах  
20 (данные не приводятся).

Объем нижеследующей формулы изобретения включает и другие варианты его осуществления. Хотя настоящее изобретение проиллюстрировано и описано на нескольких его вариантах, в него могут быть внесены различные модификации, не выходящие за рамки объема и сущности изобретения.

25

#### Формула изобретения

1. По существу очищенный полипептидный иммуноген, способный вызывать защитный иммунный ответ против *Staphylococcus aureus*, содержащий аминокислотную последовательность, которая по крайней мере на 90% идентична SEQ ID NO:1, причем,  
30 если указанный полипептид содержит одну или несколько дополнительных полипептидных областей, то указанный полипептид не содержит карбокси-конец, содержащий аминокислоты 609-645 SEQ ID NO:2.

2. Полипептид по п.1, где указанный полипептид состоит из аминокислотной последовательности, которая по крайней мере на 90% идентична SEQ ID NO:3, или его  
35 фрагмента, содержащего аминокислотную последовательность, которая по крайней мере на 90% идентична SEQ ID NO:1.

3. Полипептид по п.1, где указанный полипептид состоит из аминокислотной последовательности, которая по крайней мере на 94% идентична SEQ ID NO:3, или его  
40 фрагмента, содержащего аминокислотную последовательность, которая по крайней мере на 94% идентична SEQ ID NO:1.

4. Полипептид по п.3, где указанный полипептид состоит из аминокислотной последовательности, которая по крайней мере на 94% идентична SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3 или SEQ ID NO:42.

5. Полипептид по п.4, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:1 или  
45 отличается от SEQ ID NO:1 максимум 25 аминокислотными перестройками.

6. Полипептид по п.5, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:1 или отличается от SEQ ID NO:1 максимум 10 аминокислотными перестройками.

7. Полипептид по п.6, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:7 или отличается от SEQ ID NO:1 максимум 5 аминокислотными перестройками.

50 8. Полипептид по п.1, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:1.

9. Полипептид по п.4, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:3 или отличается от SEQ ID NO:3 максимум 25 аминокислотными перестройками.

10. Полипептид по п.9, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:3 или

отличается от SEQ ID NO:3 максимум 10 аминокислотными перестройками.

11. Полипептид по п.10, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:3 или отличается от SEQ ID NO:3 максимум 5 аминокислотными перестройками.

12. Полипептид по п.11, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:3.

5 13. Полипептид по п.4, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:42 или отличается от SEQ ID NO:42 максимум 25 аминокислотными перестройками.

14. Полипептид по п.13, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:42 или отличается от SEQ ID NO:42 максимум 10 аминокислотными перестройками.

10 15. Полипептид по п.14, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:42 или отличается от SEQ ID NO:42 максимум 5 аминокислотными перестройками.

16. Полипептид по п.15, где указанный полипептид представляет собой SEQ ID NO:42.

17. Полипептид по п.1, где указанный полипептид состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, 3, 7, 17, 20 или 42, и максимум из 20 дополнительных аминокислот.

15 18. Полипептид по п.17, где указанный полипептид состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, 17 или 20.

19. Иммуноген, способный вызывать защитную иммунную реакцию против *Staphylococcus aureus*, состоящий из полипептида по любому из пп.1-18 и одной или нескольких дополнительных областей или частей, ковалентно присоединенных к  
20 указанному полипептиду на карбоксильном конце или на амино-конце, где каждая область или часть независимо выбраны из областей или частей, обладающих по крайней мере одним из следующих свойств: способностью усиливать иммунный ответ, способностью облегчать очистку или способностью обеспечивать стабильность полипептида.

20. Композиция, способная индуцировать защитный иммунный ответ у пациента,  
25 содержащая иммунологически эффективное количество иммуногена по любому из пп.1-19 и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Композиция по п.20, где указанная композиция дополнительно содержит адъювант.

22. Нуклеиновая кислота, содержащая рекомбинантный ген, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептидный иммуноген по любому из пп.1-18.

30 23. Нуклеиновая кислота по п.10, где указанная нуклеотидная последовательность лишена по крайней мере по существу всей последовательности, кодирующей сигнальный пептид и сигнальную последовательность сортировки белков клеточной стенки.

24. Нуклеиновая кислота по п.22, где указанный рекомбинантный ген содержит один или несколько кодонов, оптимизированных для экспрессии в дрожжах.

35 25. Нуклеиновая кислота по п.24, где указанная нуклеотидная последовательность имеет по крайней мере 50% кодонов, оптимизированных для экспрессии в дрожжах.

26. Нуклеиновая кислота по п.22, где указанная нуклеиновая кислота представляет собой экспрессирующий вектор.

40 27. Нуклеиновая кислота по п.22, где указанная нуклеиновая кислота выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO:30; SEQ ID NO:31; SEQ ID NO:32; SEQ ID NO:33; SEQ ID NO:34; SEQ ID NO:35; SEQ ID NO:36; SEQ ID NO:37; SEQ ID NO:38; SEQ ID NO:39; SEQ ID NO:40; SEQ ID NO:41; SEQ ID NO:46; SEQ ID NO:47; SEQ ID NO:48; SEQ ID NO:49; SEQ ID NO:50; SEQ ID NO:51; SEQ ID NO:52 и SEQ ID NO:53.

45 28. Нуклеиновая кислота по п.27, где указанная нуклеиновая кислота представляет собой экспрессирующий вектор.

29. Рекомбинантная клетка для продукции полипептида, способного индуцировать защитный иммунный ответ против *Staphylococcus aureus*, содержащая нуклеиновую кислоту по любому из пп.22-28.

50 30. Способ получения полипептидного иммуногена, способного вызывать защитный иммунный ответ против *Staphylococcus aureus*, где указанный способ предусматривает стадии:

(а) культивирования рекомбинантной клетки по п.29 в условиях, благоприятных для экспрессии полипептида; и

(b) очистки указанного полипептида.

31. Способ по п.30, где указанной рекомбинантной клеткой является *Saccharomyces cerevisiae*.

32. Способ индукции защитного иммунного ответа против *Staphylococcus aureus* у пациента, включающий стадию введения указанному пациенту иммунологически эффективного количества иммуногена, содержащего полипептид, способный вызывать защитный иммунный ответ против *Staphylococcus aureus*, где указанный полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по крайней мере на 90% идентична SEQ ID NO:1.

33. Способ по п.32, где указанный иммуноген представляет собой иммуноген по любому из пп.1-19.

34. Способ по п.33, где указанным пациентом является человек.

35. Способ по п.34, где указанный пациент подвергается профилактическим мерам по предупреждению возникновения инфекции, вызванной *s-aureus*.

36. Способ индукции защитного иммунного ответа против *Staphylococcus aureus* у пациента, включающий стадию введения указанному пациенту иммунологически эффективного количества полипептида, полученного способом по п.30.

37. Способ индукции анамнестической реакции у пациента, предусматривающий стадию введения указанному пациенту эффективного количества иммуногена, содержащего полипептид с аминокислотной последовательностью, которая по крайней мере на 90% идентична SEQ ID NO:1, и вызывающего защитный иммунитет против *Staphylococcus aureus*.

38. Способ по п.37, где указанная анамнестическая реакция приводит по крайней мере к 3-кратному увеличению геометрически средних титров по сравнению с исходными титрами, в течение 3 дней.

39. Оптимизированная для экспрессии в дрожжах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая ORF0657n-родственный полипептид, который вызывает защитный иммунитет против инфекций, вызываемых *Staphylococcus aureus*, или его фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность, которая по крайней мере на 90% идентична SEQ ID NO:1.

40. Оптимизированная для экспрессии в дрожжах нуклеиновая кислота по п.39, где указанная нуклеиновая кислота не кодирует сигнальный пептид ORF0657n или сигнальную последовательность сортировки белков клеточной стенки.

41. Способ получения полипептида, который вызывает защитный иммунитет против *Staphylococcus aureus*, где указанный способ предусматривает стадии:

(a) культивирования рекомбинантной дрожжевой клетки в условиях, благоприятных для экспрессии указанного полипептида, где указанная рекомбинантная дрожжевая клетка содержит рекомбинантный ген, кодирующий указанный полипептид, а указанным полипептидом является полноразмерный ORF0657n-родственный полипептид, вызывающий защитный иммунитет против инфекции, вызываемой *Staphylococcus aureus*, или его фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность, которая по крайней мере на 90% идентична последовательности SEQ ID NO:1; и

(b) очистки указанного полипептида.

42. Способ по п.41, где указанный рекомбинантный ген не кодирует функциональную последовательность ORF0657n сигнала сортировки белков клеточной стенки.

43. Способ по п.40, где указанный рекомбинантный ген не кодирует функциональную последовательность ORF0657n сигнала сортировки белков клеточной стенки или сигнальную пептидную последовательность.

Приоритет по пунктам и признакам:

Пункт(ы)	Заявка	Комментарии
1-3	US 60/520115, 14.11.2003	
4	US 60/520115, 14.11.2003 (SEQ ID NO:1 и 3); PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (SEQ ID NO:42)	
5-12	US 60/520115, 14.11.2003	Относится к полипептидам SEQ ID NO:1 и 3

	13-16	PCT/US2004/023523, 22.06.2004	Относится к полипептиду SEQ ID NO:42
	17	US 60/520115, 14.11.2003 (SEQ ID NO:1, 3, 7, 17 и 20) PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (SEQ ID NO:42)	
	18	US 60/520115, 14.11.2003	Относится к SEQ ID NO:7, 17 и 20
5	19	US 60/520115, 14.11.2003 (см. пп.1-12,17 и 18) PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. пп.4 и 13-16)	Пункт 19 относится к полипептиду по пп.1-18
	20	US 60/520115, 14.11.2003; и PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. п.19)	Пункт 20 относится к иммунологически эффективному количеству полипептида по пп.1-19 + носитель
	21	US 60/520115, 14.11.2003; и PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. п.20)	Пункт 21 относится к пункту 20 + адъювант
10	22	US 60/520115, 14.11.2003 (см. пп.1-12, 17 и 18); PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. пп.4 и 13-16)	Пункт 22 относится к нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид по любому из пп.1-18
	23	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004	
	24	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004	Пункт 24 относится к пункту 22 + один или несколько кодонов, оптимизированных для экспрессии в дрожжах
	25	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004	Пункт 25 относится к пункту 24 + по меньшей мере 50% кодонов, оптимизировано
15	26	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004	Пункт 26 относится к пункту 22 + экспрессирующий вектор
	27	US 60/520115, 14.11.2003 (SEQ ID NO:30-41) PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (SEQ ID NO:46-53)	

	28	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. п.27)	Пункт 28 относится к пункту 27 + экспрессирующий вектор
--	----	---	---

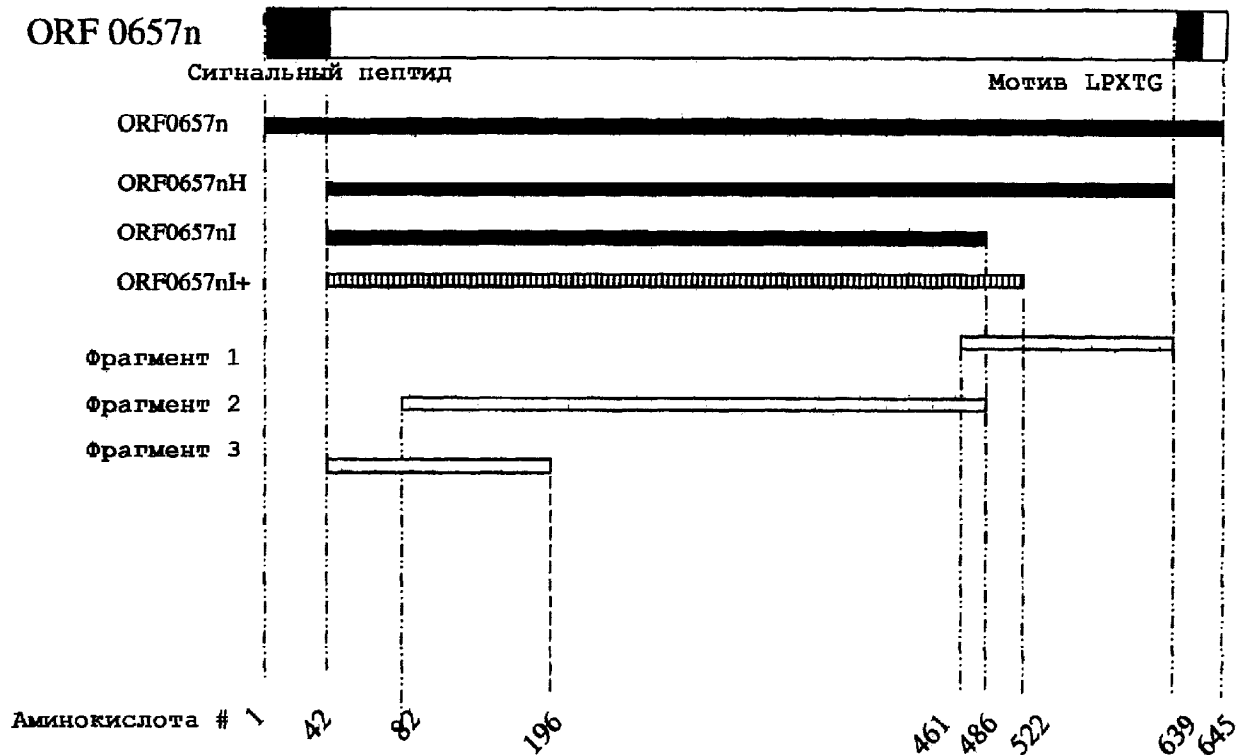
20	29	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. пп.22-28)	Пункт 29 относится к рекомбинантной клетке, содержащей нуклеиновую кислоту по пп.22-28
	30	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. п.29)	Пункт 30 относится к применению рекомбинантной клетки по п.29
	31	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. п.30)	В пункте 31 указано, что рекомбинантной клеткой по п.30 является <i>S.cerevisiae</i>
25	32	US 60/489840, 24.06.2003 и US 60/520115, 14.11.2003	
	33	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. пп.1-19)	Пункт 33 относится к иммуногену по пп.1-19
	34	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. п.33)	Пункт 34 относится к п.33 и указывает, что пациентом является человек
	35	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. п.34)	Пункт 35 относится к пункту 34 и указывает на профилактику больного
30	36	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004 (см. п.30)	Пункт 36 относится к индукции защитного иммунного ответа, используя полипептид, полученный в п.30
	37,38	PCT/US2004/023523, 22.06.2004	Относится к индукции анамнестической реакции
	39	US 60/489840, 24.06.2003 и US 60/520115, 14.11.2003	
35	40	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004	
	41	US 60/489840, 24.06.2003 и US 60/520115, 14.11.2003	
	42	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004	
	43	US 60/520115, 14.11.2003 и PCT/US2004/023523, 22.06.2004	

40

45

50

ORF 0657n



ФИГ. 1А

MNKQQKEFKSFYSIRKSSLGVASVAISTLLLLMSNGEAQAAAEETGGTNTTEAQPKEAVASPTTTSEKAPETKPV  
 ANAVSVSNKEVEAPTSETKEAKEVKEVKAPKETKEVKPAAKATNTNTPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRP  
 IDFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLPKLVSYDTVKDYAYIR  
 SVSNGTKAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEEDYKAEKLLAPYKAKTLERQVYELNKIQD  
 KLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSAITFQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHPIKTGM  
 LNGKKYVMETTNDDYWKDFMVEGQVRVTSKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDQGYHVRIVD  
 KEAFTKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTPSFVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEKENDASSESGKDKTP  
 ATKPTKGEVSSSTTPTKVVSTTQNVAKPTTASSKTTKDVVQTSAGSSEAKDSAPLQKANIKNNTNDGHTQSQNNK  
 NTQENKAKSLPQTGEESNKDMTLPMLALLALSSIVAFVLPKRKRN

ФИГ. 1В

MGNKQQKEFKSFYSIRKSSLGVASVAISTLLLLMSNGEAQAAAEETGGTNTTEAQPKEAVASPTTTSEKAPETKPV  
 VANAVSVSNKEVEAPTSETKEAKEVKEVKAPKETKEVKPAAKATNTNTPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRP  
 PIDFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLPKLVSYDTVKDYAYIR  
 FSVSNGTKAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEEDYKAEKLLAPYKAKTLERQVYELNKIQD  
 DKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSAITFQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHPIKTGM  
 MLNGKKYVMETTNDDYWKDFMVEGQVRVTSKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDQGYHVRIVD  
 DKEAFTKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTPSFVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEKENDASSESGKDKTP  
 PATKPTKGEVSSSTTPTKVVSTTQNVAKPTTASSKTTKDVVQTSAGSSEAKDSAPLQKANIKNNTNDGHTQSQNNK  
 KNTQENKAKSLPQTGEESNKDMTLPMLALLALSSIVAFVLPKRKRNLEHHHHHH

ФИГ. 1С

MAEETGGTNTTEAQPKEAVASPTTTSEKAPETKPVANAVSVSNKEVEAPTSETKEAKEVKEVKAPKETKEVKPAA  
 KATNTNTPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPIDFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQ  
 SGQFWRKFEVYEGDKKLPKLVSYDTVKDYAYIRFSVSNGTKAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSAD  
 KFKTEEDYKAEKLLAPYKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSAITFQNVQPTNE  
 KMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHPIKTGM LNGKKYVMETTNDDYWKDFMVEGQVRVTSKDAKNNTRT  
 IIFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDQGYHVRIVDKEAFTKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTPSFVE  
 KESQKQDSQKDDNKQLPSVEKENDASSESGK

ФИГ. 1D

1 60

ID3 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID8 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID10 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID13 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID9 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID12 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID11 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID15 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID18 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID16 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID17 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID20 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID19 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID14 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID4 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID27 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID1 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID7 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID5 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID6 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID22 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID21 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID23 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID24 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID26 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK  
 ID25 --AEETGGTNTTEAQPKEAVASP-TTTSEKAPETK----PVANAVSVSNKEVEAPTSETK

61 120

ID3 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID8 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID10 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID13 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID9 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID12 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID11 EA---K---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID15 EA---K---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID18 EA---K---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID16 EA---K---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID17 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID20 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID19 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID14 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID4 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID27 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID1 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID7 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID5 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID6 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID22 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID21 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID23 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID24 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID26 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI  
 ID25 EAKEVK---EVKAPKETKEVKPAAKADNNTYPILNQELREAIKNPAIKDKDHSAPNSRPI

ФИГ. 2А

	121		180
ID3	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID8	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID10	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID13	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID9	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID12	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID11	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID15	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID18	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID16	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID17	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID20	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID19	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID14	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID4	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID27	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID1	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID7	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID5	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID6	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID22	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID21	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID23	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID24	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID26	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		
ID25	DFEMKKKDGTTQQFYHYASSVKPARVIFTDSKPEIELGLQSGQFWRKFEVYEGDKKLP IKL		

	181		240
ID3	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID8	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID10	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID13	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID9	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID12	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID11	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID15	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID18	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID16	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID17	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID20	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID19	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID14	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID4	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID27	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID1	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID7	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID5	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID6	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID22	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID21	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID23	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID24	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID26	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		
ID25	VSYD TVKDYAYIRFSVSNGT KAVKIVSSTHFNNKEEKYDYTLMEFAQPIYNSADKFKTEE		

Фиг. 2В



241 300

ID3 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID8 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID10 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID13 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID9 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID12 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID11 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID15 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID18 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID16 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID17 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID20 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID19 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID14 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID4 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID27 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID1 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID7 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID5 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID6 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID22 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID21 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID23 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID24 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID26 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE  
 ID25 DYKAEKLLAPYKKAKTLERQVYELNKIQDKLPEKLKAEYKKKLEDTKKALDEQVKSATE

301 360

ID3 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID8 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID10 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID13 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID9 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID12 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID11 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID15 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID18 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID16 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID17 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID20 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID19 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID14 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID4 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID1 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID27 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID7 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID5 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID6 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID22 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID21 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID23 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID24 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID26 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY  
 ID25 FQNVQPTNEKMTDLQDTKYVVYESVENNESMMDTFVKHP IKTGMLNGKKYVMETTNDY

Фиг. 2С

361

420

ID3	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID8	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID10	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID13	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID9	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID12	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID11	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID15	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID18	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID16	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID17	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID20	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID19	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID14	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID4	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID27	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID1	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID7	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID5	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID6	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID22	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID21	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID23	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID24	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID26	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK
ID25	WKDFMVEGQVRVTISKDAKNNTRTIIFFPYVEGKTLYDAIVKVHVKTIDYDGGQYHVRIVDK

421

480

ID3	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID8	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID10	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID13	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID9	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID12	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID11	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID15	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID18	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID16	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID17	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID20	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID19	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID14	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID4	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID27	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID1	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID7	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID5	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID6	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID22	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID21	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID23	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID24	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID26	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK
ID25	EAF TKANTDKSNKKEQQDNSAKKEATPATPSKPTSPVEKESQKQDSQKDDNKQLPSVEK

ФИГ. 2D

481 540

ID3 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID8 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID10 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID13 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID9 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID12 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID11 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID15 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID18 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID16 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID17 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID20 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID19 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID14 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID4 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID27 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID1 -----

ID7 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID5 -----

ID6 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID22 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID21 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID23 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID24 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID26 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

ID25 ENDASSESGKDKTPATKPKGEVESSSTTPTKVVSTTONVAKPTTASSKTTKDVVQTSAG

541 586

ID3 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID8 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID10 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID13 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID9 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID12 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID11 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID15 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID18 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID16 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID17 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID20 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID19 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID14 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID4 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID27 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID1 -----

ID7 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID5 -----

ID6 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID22 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID21 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

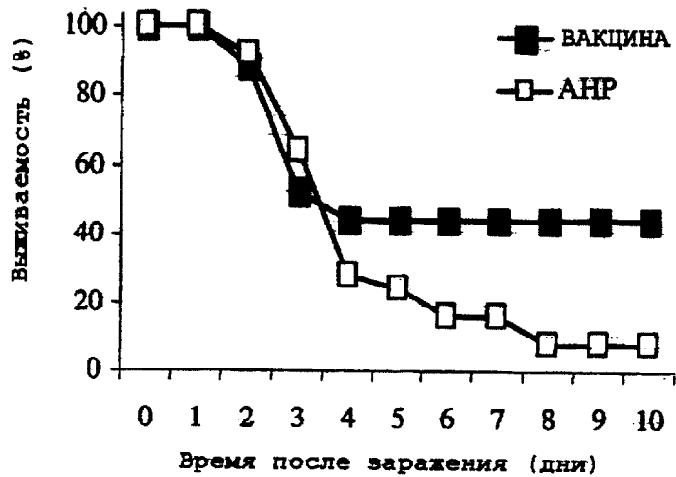
ID23 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID24 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

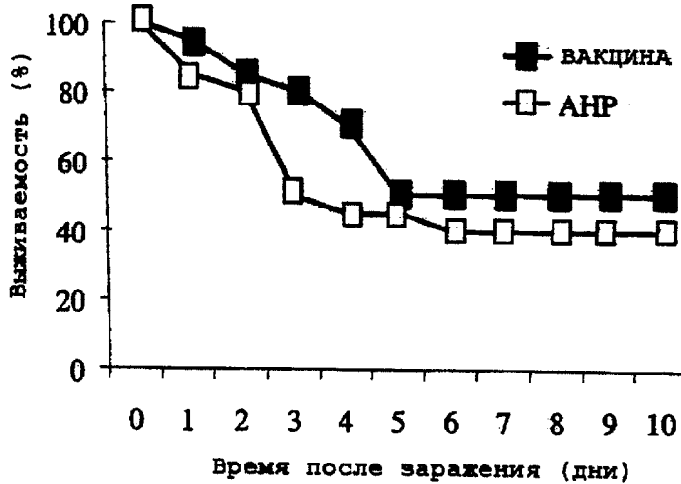
ID26 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

ID25 SSEAKDSAPLQKANIKNNDGHTQSQNNKNTQENKAKS-----

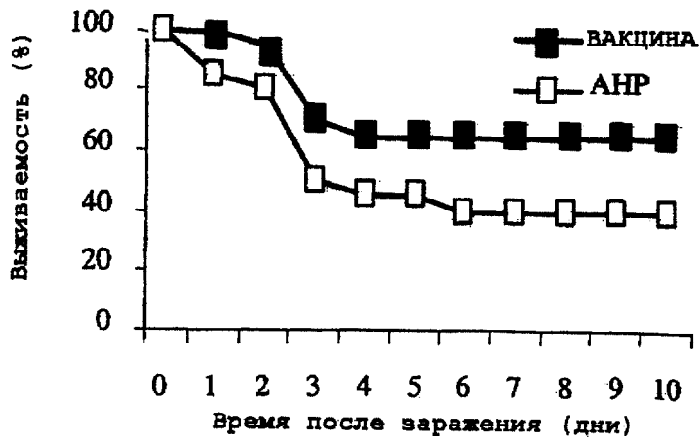
ФИГ. 2Е



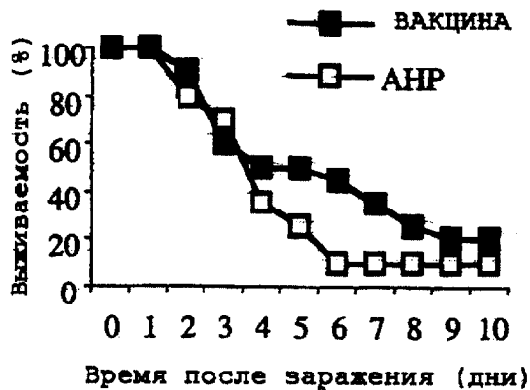
ФИГ. 3А



ФИГ. 3В



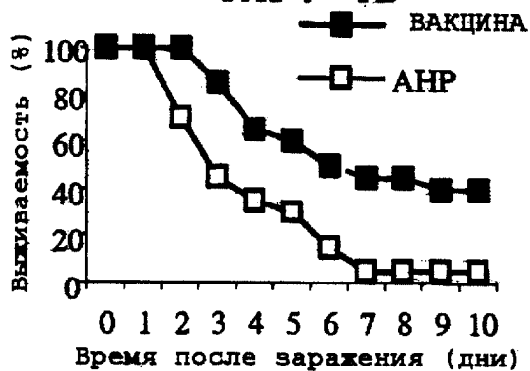
ФИГ. 3С



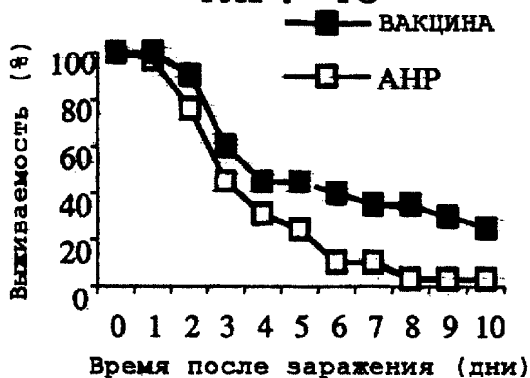
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В



ФИГ. 4С



ФИГ. 4D



ФИГ. 4Е



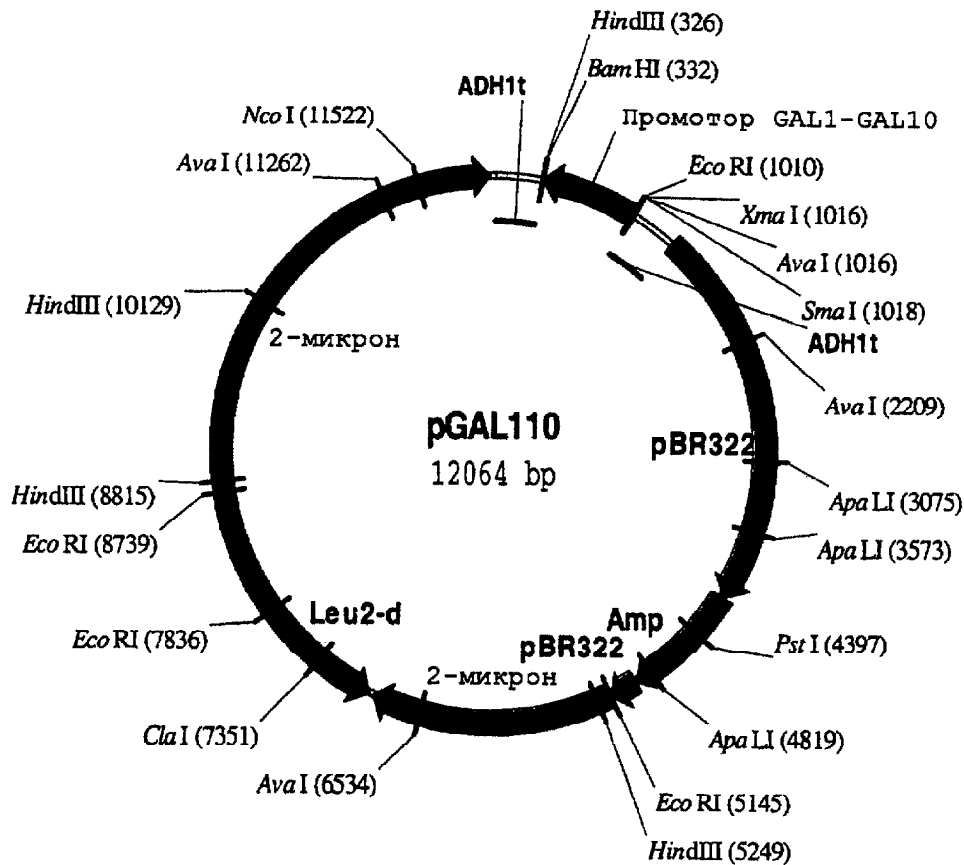
ФИГ. 4Е



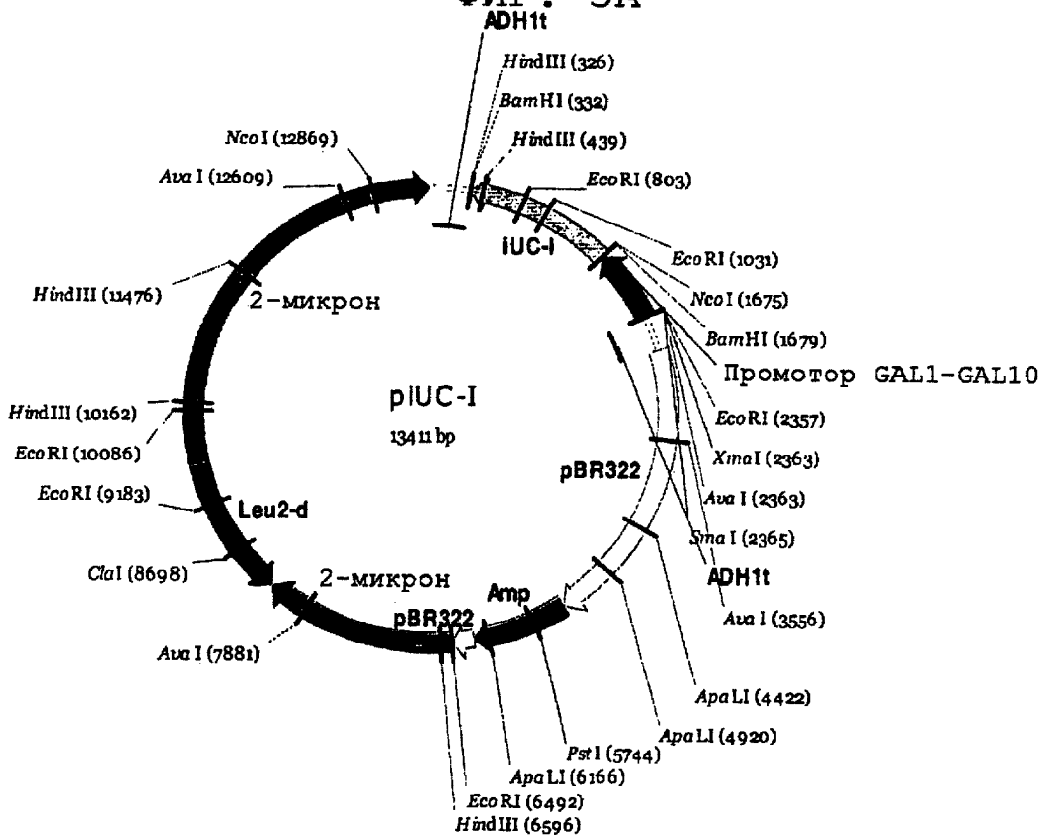
ФИГ. 4Г



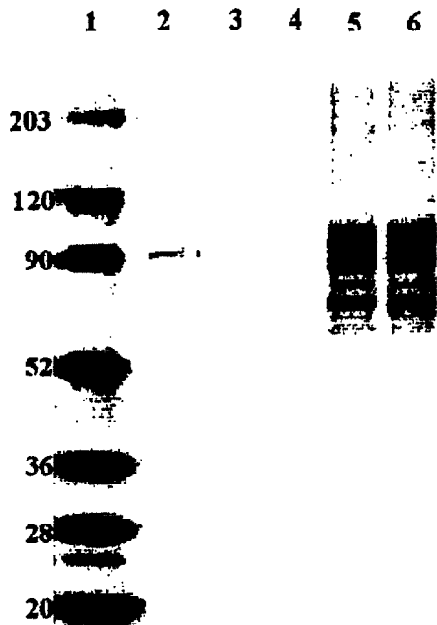
ФИГ. 4Н



ФИГ. 5А

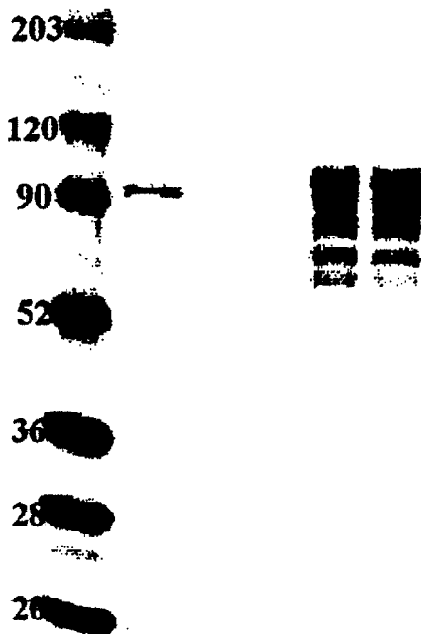


ФИГ. 5В



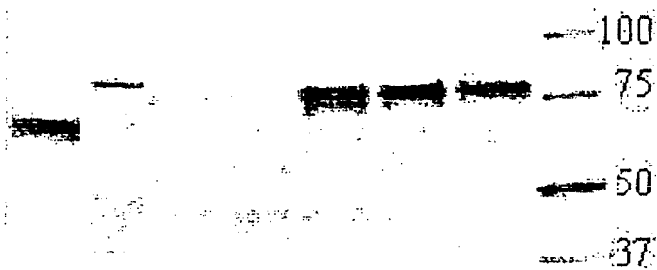
ФИГ. 6А

1 2 3 4 5 6



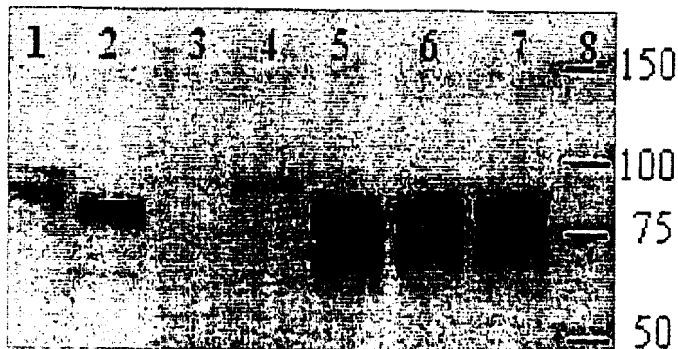
ФИГ. 6В

1 2 3 4 5 6 7 8



ФИГ. 7А





ФИГ. 7В

ATGAACAAACAGCAAAAAGAATTTAAATCATTTTATTCAATTAGAAAAGTCATCACTAGGCGTTGCATCTGTAGCA  
 ATTAGTACACTTTTATTATTAATGTCAAATGGCGAAGCACAAGCAGCAGCTGAAGAAACAGGTGGTACAAATACA  
 GAAGCACAACCAAAAACCTGAAGCAGTTGCAAGTCCAACAACAACATCTGAAAAAGCTCCAGAAACTAAACCAGTA  
 GCTAATGCTGTCTCAGTATCTAATAAAGAAGTTGAGGCCCTACTTCTGAAACAAAAGAAGCTAAAGAAGTTAAA  
 GAAGTTAAAGCCCCTAAGGAAACAAAAGAAGTTAAACCAGCAGCAAAAGCCACTAACAAATACATATCCTATTTTG  
 AATCAGGAACCTTAGAGAAGCGATTAAAAACCTGCAATAAAAGACAAAAGATCATAGCGCACCAAACTCTCGTCCA  
 ATTGATTTTGAATGAAAAGAAAAGATGGAACCTCAACAGTTTATATCAATTATGCAAGTTCTGTTAAACCTGC TAGA  
 GTTATTTTTCAGTGAATTCAAAACCAAGAAATTTGAATTAGGATTACAATCAGGTCAATTTTGGAGAAAATTTGAAGTT  
 TATGAAGGTGACAAAAGTTGCCAATTTAAATTAGTATCATACGATACGTGTTAAAGATTATGCTTACATTCGCCTC  
 TCTGTATCAAACGGAACAAAAGCTGTTAAAATTTGTTAGTTCAACACACTTCAATAACAAAAGAAGAAAATACGAT  
 TACACATTAATGGAATTCGCACAACCAATTTATAACAGTGCAGATAAAATTCAAAACCTGAAGAAGATTATAAAGCT  
 GAAAAATTATTAGCGCCATATAAAAAAGCGAAAACACTAGAAAAGACAAGTTTATGAATTTAAATAAAATTCAGAT  
 AAATTCCTGAAAAATTAAGGCTGAGTACAAGAAGAAATTAGAGGATACAAGAAAAGCTTTAGATGAGCAAGTG  
 AAATCAGCTATTACTGAATTCAAAATGTACAACCAACAAATGAAAAAATGACTGATTTACAAGTACAAAATAT  
 GTTGTTTATGAAAAGTTGAGAAATAACGAATCTATGATGGATCTTTTGTAAACACCCCTATTTAAACAGGTATG  
 CTTAACGGCAAAAAATATATGGTTCATGGAAACTACTAATGACGATTACTGGAAGATTTCAATGGTTGAAGGTCAA  
 CGTGTTAGAATATAAGCAAAGATGCTAAAAATAACTAGAACAAATTTTTCCTATGTTGAAAGTAAAACT  
 CTATATGATGCTATCGTTAAAGTTCACGTAAAACGATGATTATGATGGACAATACCATGTCAGAAATCGTTGAT  
 AAAGAAGCATTTACAAAAGCCAATACCGATAAATCTAACAAAAAAGAACAACAAGATAACTCAGCTAAGAAGGAA  
 GCTACTCCAGCTACGCCTAGCAAACCAACCACTCACCTGTTGAAAAAGAAATCACAAAAACAAGACAGCCAAAA  
 GATGACAATAAACAAATACCAAGTGTGAAAAGAAAATGACGCATCTAGTGAGTCAGGTAAAGACAAAACGCCCT  
 GATCAAAAACCAACTAAAGGTGAAGTAGAATCAAGTAGTACAACCTCCAATAAGGTAGTATCTACGACTCAAAAT  
 GTTGCAAAAACCAACACTGCTTTCATCAAAAACAACAAAAGATGTTGTTCAAACCTCAGCAGGTTCTAGCGAAGCA  
 AAAGATAGTGCTCCATTACAAAAGCAAACATTTAAAAACACAAATGATGGACACACTCAAAGCCAAAACAATAA  
 AATACACAAGAAAATAAAGCAAAATCATTACCACAACCTGGTGAAGAAATCAATAAAGATATGACATTAACATTA  
 ATGGCATTATTAGCTTTAAGTAGCATCGTTGCATTCGTATTACCTAGAAAACGTAAAAACCTCGAGCACCACCAC  
 CACCACCCTGA

ФИГ. 8А

ATGGCTGAAGAAACAGGTGGTACAAATACAGAAGCACAACCAAAAACCTGAAGCAGTTGCAAGTCCAACAACAACA  
 TCTGAAAAAGCTCCAGAACTAAACCAGTAGCTAATGCTGTCTCAGTATCTAATAAAGAAGTTGAGGCCCTACT  
 TCTGAAACAAAAGAAGCTAAAGAAGTTAAAGAAGTTAAAGCCCCTAAGGAAACAAAAGAAGTTAAACCAGCAGCA  
 AAAGCCACTAACAAATACATATCTATTTTGAATCAGGAACCTTAGAGAAGCGATTAAAAACCTGCAATAAAAGAC  
 AAAGATCATAGCGCACCAAACTCTCGTCCAAATTTGAAATTTGAAAATGAAAAGAAAAGATGGAACCTAACAGTTTAT  
 CATTATGCAAGTTCTGTTAAACCTGCTAGAGTTATTTTTCAGTGAATTCAAAACCAAGAAATGAATTAGGATTACAA  
 TCAGGTCAATTTTGGAGAAAATTTGAAGTTTATGAAGGTGACAAAAGTTGCCAATTTAAATTAGTATCATACGAT  
 ACTGTTAAAGATTATGCTTACATTCGCTTCTCTGTATCAAACGGAACAAAAGCTGTTAAAATTTGTTAGTTCAACA  
 CACTTCAATAACAAGAAGAAAATAACGATTACACATTAATGGAATTCGCACAACCAATTTATAACAGTGCAGAT  
 AAATTCAAAACCTGAAGAAGATTATAAAGCTGAAAATTTATTAGCGCCATATAAAAAGCGAAAACACTAGAAAAGA  
 CAAGTTTATGAATTTAAATAAAATTTCAAGATAAACTTCTTGAAAAATTAAGGCTGAGTACAAGAAGAAATTAGAG  
 GATACAAAAGAAAGCTTTAGATGAGCAAGTGAATCAGCTATTACTGAATTCAAAATGTACAACCAACAATGAA  
 AAAATGACTGATTTACAAGATACAAAATATGTTGTTTATGAAAGTTGAGAATAACGAATCTATGATGGATACT  
 TTTGTTAAACACCCCTATTTAAACAGGTATGCTTAAACGGCAAAAATATATGGTTCATGGAAAACCTAATGACGAT  
 TACTGGAAAGATTTTCATGGTTGAAGGTCAACGTGTTAGAACTAAGCAAAAGATGCTAAAATAATACTAGAACA  
 ATTATTTTCCATATGTTGAAGGTAACCTCTATATGATGCTATCGTTAAAAGTTCACTGAAAACAGATTGATTAT  
 GATGGACAATACCATGTCAGAAATCGTTGATAAAGAAGCAATTTACAAAAGCCAATACCATAAATCTAACAAAAA  
 GAACAACAAGATAACTCAGCTAAGAAGGAAGCTACTCCAGCTACGCCCTAGCAAACCAACACCATCACCTGTTGAA  
 AAAGATCACAAAACAAGCAGCCAAAAGATGACAATAAACAATTACCAGTGTGAAAAGAAAATGACGCA  
 TCTAGTACCTCAGGTAAAGGCTAACGCTTTCATCAAAAACCAACTAAAGGTGAAGTGAAGTCAAGTACAAT  
 CCAACTAAGGTAGTATCTACGACTCAAAATGTTGCAAAAACCAACTGGTTTCATCAAAAACAACAAGATGTT  
 GTTCAAACCTCAGCAGGTTCTAGCGAAGCAAAAGATAGTGCTCCATTACAAAAGCAAAACATTAACACACAAT  
 GATGGACACACTCAAAGCCAAAACAATAAATAACACAAGAAAATAAAGCAAAATCACTCGAGCACCACCACCAC  
 CACCACCTGA

ФИГ. 8В

ATGGGTAACAAGCAACAAAAGGAATTCAGTCTTTCTACTCCATTAGAAAAGTCTTCCTTGGGTGTTGCTTCTGTCTGCTATCTCCACCTTGTGTTGTTGATGTC TAACGGTGAAGCTCAAGCTGCTGCTGAAGAACTGGTGGTACCAAC ACTGAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTGTGCGTTCCCAACCCTACCTCTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCA GTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCAAGCTCCAACCTCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTT AAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGAAGTCAAGCCAGCTGCTAAGGCTACCAACAACACTTACCCAATT TTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGACAAGGACCCTCCGCTCCAAACTCTAGA CCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGAAGGACGGTACCCAACAATTTACCCTACCGCTCTCTGTCAAGCCAGCT AGAGTTATTTTACCAGACTCTAAGCCAGAAATCGAATTTGGGTTTGGCAATCCGGTCAATTTCTGGAGAAAGTTGAA GTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCCCTACGACACCGTCAAGGACTACGTTACATCAGA TTCCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCCTTCCACCCTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTAC GACTACACTTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTGCTGACAAGTTCAAGACCGAAGAAGACTACAAG GCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGACAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAA GACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAAGACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAA GTCAAGTCCGCTATCACCGAATTCCAAACGTTCAACCAACTAACGAAAAGATGACTGACTTGCAGAACATAAG TACGTCGCTTACGAATCCGCTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACCTTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGT ATGTTGAACGGTAAGAAGTACATGGTCAAGGAACTAACGACGACTACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGT CAAAGAGTCAAGACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACCATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAA GCTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGTCAGACTATGACTACGACGGTCAATACCAGGTTAGAATTTGTT GACAAGGAAGCTTTCACCAAGGCTAACACCGGACCTCAACAAGGAAGCAACAAGCAACTCTGCTAAGAAG GAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAAAAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAA AAGGACGACAACAAGCAATTCGCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACCGCTCTTCTGAATCCGGTAAGGACAAGACT CCAGCTACCAAGCCAACTAAGGGTGAAGTTGAATCTTCCCTACTACTCCAACCAAGGTTGCTTCCACTACCCAA AACGTCGCTAAGCCAACCTACCGCTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTTGTCCAAATCTGCTGGTTCTCTGAA GCTAAGGACTCTGCTCCATTCGAAAAGGCTAACATCAAGAACAACCAAGGACTACACCAACTCCAAAACAAC AAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGCTTTGCCACAACCGGTGAAGAATCCAACAAGGACATGACCTTGCCA TTGATGGCTTTGTTGGCTTTGCTTCCATCGTTGCTTTGCTTTGCCAAGAAAGAGAAAGAACTAA

ФИГ. 8С

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTGTGCGTTCCCAACCCTACC TCTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCAAGCTCCAACC TCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGAAGTCAAGCCAGCTGCT AAGGCTACCAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGAC AAGGACCCTCCGCTCCAAACTCTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGAAGGACGGTACCCAACAATTTCTAC CACTACCGCTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCAGCTTAAGCCAGAAATCGAATTTGGGTTTGCAA TCCGGTCAATTTCTGGAGAAAGTTGCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTCCGAC ACCGTCAGGACTACGCTTACATCAGATTCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGCTCTTCCACC CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTCTGCTGAC AAGTTCAAGACCGAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTCCAAACGTTCAACCAACTAACGAA AAGATGACTGACTTGAAGACACTAAGTACGCTGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAGAAGTACATGGTTCATGGAAACCACTAACGACGAC TACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAAGACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGTCAGACTATTGACTAC GACGGTCAATACCACGTTAGAATTTGTTGACAAGGAAGCTTTACCAAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAGGACGACAACAAGCAATTTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACCGG TCTTCTGAATCCGGTAAGGACAAGACTCCAGCTACCAAGCCAACTAAGGTTGAAGTTGAATCTTCTCTACTACT CCAACCAAGGTTGCTTCCACTACCCAAAACGCTGCTAAGCCAACCTACCGCTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTT GTCCAAACTTCTGCTGGTTCTCTGAAAGCTAAGGACTCTGCTCCATTTGAAAAGGCTAACATCAAGAACACCAAC GACGGTCAACCCAATCCAAAACAACAAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTAA

ФИГ. 8D

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTGTGCGTTCCCAACCCTACC TCTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCAAGCTCCAACC TCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGAAGTCAAGCCAGCTGCT AAGGCTACCAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGAC AAGGACCCTCCGCTCCAAACTCTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGAAGGACGGTACCCAACAATTTCTAC CACTACCGCTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCAGCTTAAGCCAGAAATCGAATTTGGGTTTGCAA TCCGGTCAATTTCTGGAGAAAGTTGCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTCCGAC ACCGTCAGGACTACGCTTACATCAGATTCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGCTCTTCCACC CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTCTGCTGAC AAGTTCAAGACCGAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTCCAAACGTTCAACCAACTAACGAA AAGATGACTGACTTGAAGACACTAAGTACGCTGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAGAAGTACATGGTTCATGGAAACCACTAACGACGAC TACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAAGACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGTCAGACTATTGACTAC GACGGTCAATACCACGTTAGAATTTGTTGACAAGGAAGCTTTACCAAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATTAAGCCAACCCCATAA

ФИГ. 8Е

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAAGACC GAAGCTGTTCGCTTCCCCAACCACTACC  
TCTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCGAAGCTCCAACC  
TCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGAAGTCAAGCCAGCTGCT  
AAGGCTACCAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGAC  
AAGGACCCTCCGCTCCAAACTCTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGAAGGACGGTACCCAACAATTTCTAC  
CACTACGCGTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCGACTCTAAGCCAGAAATCGAATTGGGTTTGC  
TCCGGTCAATTCGGAGAAAGTTTCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTACGAC  
ACCGTCAAGGACTACGCTTACATCAGATTCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCTCTTCCACC  
CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTTGATGGAAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTGTCTGAC  
AAGTTCAAGACC GAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA  
CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
AAGATGACTGACTTGCAAGACACTAAGTACGTCGCTTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAAGAAGTACATGGTTCATGGAAACCACTAACGACGAC  
TACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAAGAACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGCTCAAGACTATTGACTAC  
GACGGTCAATACCGTTAGAATTGTTGACAAGGAAGCTTTACCAAGGCTAACACC GAACAAGTCCAACAAGAAG  
GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAGGACGACAACAAGCAATTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCG  
TCTTCTGAATCCGGTAAAGGGTGTCACTTTGGCTACCAAGCCAACCTAAGGGTGAAGTTGAATCTTCTCTACTACT  
CCAACCAAGGTTGTCTCCACTACCCAAAACGTCGCTAAGCCAACCTACCGGTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTT  
GTCCAAACTTCTGCTGGTTCTCTGAAGCTAAGGACTCTGCTCCATTGCAAAAAGGCTAACATCAAGCACACCAAC  
GACGGTCAACCCAATCCAAAACAACAAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTAA

ФИГ. 8F

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAAGACC GAAGCTGTTCGCTTCCCCAACCACTACC  
TCTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCGAAGCTCCAACC  
TCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGAAGTCAAGCCAGCTGCT  
AAGGCTACCAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGAC  
AAGGACCCTCCGCTCCAAACTCTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGAAGGACGGTACCCAACAATTTCTAC  
CACTACGCGTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCGACTCTAAGCCAGAAATCGAATTGGGTTTGC  
TCCGGTCAATTCGGAGAAAGTTTCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTACGAC  
ACCGTCAAGGACTACGCTTACATCAGATTCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCTCTTCCACC  
CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTGTCTGAC  
AAGTTCAAGACC GAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGAAAAGA  
CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
AAGATGACTGACTTGCAAGACACTAAGTACGTCGCTTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAAGAAGTACATGGTTCATGGAAACCACTAACGACGAC  
TACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAAGAACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGCTCAAGACTATTGACTAC  
GACGGTCAATACCGTTAGAATTGTTGACAAGGAAGCTTTACCAAGGCTAACACC GAACAAGTCCAACAAGAAG  
GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAGGACGACAACAAGCAATTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCG  
TCTTCTGAATCCGGTAAAGGCGTCACTTTGGCTACCAAGCCAACCTAAGGGTGAAGTTGAATCTTCTCTACTACT  
CCAACCAAGGTTGTCTCCACTACCCAAAACGTCGCTAAGCCAACCTACCGGTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTT  
GTCCAAACTTCTGCTGGTTCTCTGAAGCTAAGGACTCTGCTCCATTGCAAAAAGGCTAACATCAAGCACACCAAC  
GACGGTCAACCCAATCCAAAACAACAAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTAA

ФИГ. 8G

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTGTGCTTCCCCAACCCTACC  
 TCTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAGGAAGTCAAGCTCCAACC  
 TCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGAAGTCAAGCCAGCTGCT  
 AAGGCTACCAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCCTCCGCTCCAACTCTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGAAGGACGGTACCCAACAATTTCTAC  
 CACTACGCTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCAGCTCTAAGCCAGAAATCGAATTTGGGTTTGCAA  
 TCCGGTCAATTTCTGGAGAAAGTTTGAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCCCTACGAC  
 ACCGTCAAGGACTACGCTTACATCAGATTCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGCTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTTGTAGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTTGTCTGAC  
 AAGTTCAAGACC GAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTTCCAAAACGTTCAACCACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTGCAAGACACTAAGTACGTCGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAGAAGTACATGGTCAATGGAAACCCTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCAATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAGAACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACTGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGCTAAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCAGTTAGAATTGTTGACAAGGAAGCTTTCAACCAAGGCTAACACCCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
 AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAGGACGACAACAAGCAATTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCG  
 TCTTCTGAATCCGGTAAGGGTGTACTTTGGCTACCAAGCCAACTAAGGGTGAAGTTGAATCTTCCCTACTACT  
 CCAACCAAGGTTGTCTCCACTACCCAAAACGTCGCTAAGCCAACCTACCGGTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTT  
 GTCCAACTTCTGCTGGTTCCCTCTGAAGCTAAGGACTCTGCTCCATTGCAAAAAGGCTAACATCAAGCACACCAAC  
 GACGGTCAACCCAATCCCAAACAACAAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTAA

ФИГ. 8H

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTGTGCTTCCCCAACCCTACC  
 TCTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAGGAAGTCAAGCTCCAACC  
 TCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGAAGTCAAGCCAGCTGCT  
 AAGGCTACCAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCCTCCGCTCCAACTCTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGAAGGACGGTACCCAACAATTTCTAC  
 CACTACGCTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCAGCTCTAAGCCAGAAATCGAATTTGGGTTTGCAA  
 TCCGGTCAATTTCTGGAGAAAGTTTGAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCCCTACGAC  
 ACCGTCAAGGACTACGCTTACATCAGATTCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGCTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTTGTAGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTTGTCTGAC  
 AAGTTCAAGACC GAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTTCCAAAACGTTCAACCACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTGCAAGACACTAAGTACGTCGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAGAAGTACATGGTCAATGGAAACCCTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCAATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAGAACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACTGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGCTAAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCAGTTAGAATTGTTGACAAGGAAGCTTTCAACCAAGGCTAACACCCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
 AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAGGACGACAACAAGCAATTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCG  
 TCTTCTGAATCCGGTAAGGGCTTACTTTGGCTACCAAGCCAACTAAGGGTGAAGTTGAATCTTCCCTACTACT  
 CCAACCAAGGTTGTCTCCACTACCCAAAACGTCGCTAAGCCAACCTACCGGTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTT  
 GTCCAACTTCTGCTGGTTCCCTCTGAAGCTAAGGACTCTGCTCCATTGCAAAAAGGCTAACATCAAGCACACCAAC  
 GACGGTCAACCCAATCCCAAACAACAAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTAA

ФИГ. 8I

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACTGAAGCTCAACCAAGACCGAAGCTGTGCGTTCCCAACCCTACC  
 TCTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAGGAAGTCAAGCTCCAACC  
 TCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAGGAACTAAGGAAGTCAAGCCAGCTGCT  
 AAGGCTACCAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCACTCCGCTCCAACCTTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGAAGGACGGTACCCAACAATTTAC  
 CACTACGCGTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCAGCTCTAAGCCAGAAATCGAATTGGGTTTGCAA  
 TCCGGTCAATTTCTGGAGAAAGTTTCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTACGAC  
 ACCGTCAAGGACTACGTTACATCAGATTCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTCTGCTGAC  
 AAGTTCAAGACCGAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTTCCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTGCAAGACACTAAGTACGTCGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAGAAGTACATGGTCAAGGAAACCCTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAAGAACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGCTCAAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCAGCTTAGAATTGTTGACAAGGAAGCTTTACCAAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
 AAGGAATCTCAAAAGCAAGACTCCCAAAAGGACGACAACAAGCAATTTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGG  
 TCTTCTGAATCCGGTAAGGGTGTCACTTTAGCTACCAAGCCAACTAAGGGTGAAGTTGAATCTTCCCTACTACT  
 CCAACCAAGGTTGTCTCCACTACCCAAAACGTCGCTAAGCCAAC TACCGGTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTT  
 GTCCAACTTCTGCTGGTTCCCTCTGAAGCTAAGGACTCTGCTCCATTGCAAAAAGGCTAACATCAAGCACACCAAC  
 GACGGTCAACCCAATCCCAAAACAACAAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTAA

ФИГ. 8J

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACTGAAGCTCAACCAAGACCGAAGCTGTGCGTTCCCAACCCTACC  
 TCTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAGGAAGTCAAGCTCCAACC  
 TCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAGGAACTAAGGAAGTCAAGCCAGCTGCT  
 AAGGCTACCAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCACTCCGCTCCAACCTTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGAAGGACGGTACCCAACAATTTCTAC  
 CACTACGCGTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCAGCTCTAAGCCAGAAATCGAATTGGGTTTGCAA  
 TCCGGTCAATTTCTGGAGAAAGTTTCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTACGAC  
 ACCGTCAAGGACTACGTTACATCAGATTCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTCTGCTGAC  
 AAGTTCAAGACCGAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTTCCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTGCAAGACACTAAGTACGTCGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAGAAGTACATGGTCAAGGAAACCCTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAAGAACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGCTCAAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCAGCTTAGAATTGTTGACAAGGAAGCTTTACCAAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
 AAGGAATCTCAAAAGCAAGACTCCCAAAAGGACGACAACAAGCAATTTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGG  
 TCTTCTGAATCCGGTAAGGGTGTCACTTTGGCTACCAAGCCAAC TAAGGGTGAAGTTGAATCTTCCCTACTACT  
 CCAACCAAGGTTGTCTCCACTACCCAAAACGTCGCTAAGCCAAC TACCGGCTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTT  
 GTCCAACTTCTGCTGGTTCCCTCTGAAGCTAAGGACTCTGCTCCATTGCAAAAAGGCTAACATCAAGCACACCAAC  
 GACGGTCAACCCAATCCCAAAACAACAAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTAA

ФИГ. 8К

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTGTCCGCTTCCCCAACCACTACC  
 TCTGAAAAGGCTCCAGAAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCAAGCTCCAACC  
 TCCGAAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAAACTAAGGAAGTCAAGCCAGCTGCT  
 AAGGCTACCAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCACTCCGCTCCAAACTCTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGAAGGACGGTACCCAACAATTCTAC  
 CACTACGCGTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCAGCTCTAAGCCAGAAATCGAATTGGGTTTGCAA  
 TCCGGTCAATTCTGGAGAAAGTTCGAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTACGAC  
 ACCGTCAAGGACTACGTTTACATCAGATTCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTGTCTGAC  
 AAGTTCGAAGACCGAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTGAAGACACTAAGTACGTCGCTACGAATCCGCTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAAGAAGTACATGGTCAATGGAAACCACTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCAATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAAGAACATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGTCGAAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCACGTTAGAATTGTTGACAAGGAAGCTTTCACCAAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
 AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAGGACGACAACAAGCAATTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCG  
 TCTTCTGAATCCGGTAAGGGTGTACTTTAGCTACCAAGCCAACCTAAGGGTGAAGTTGAATCTTCTTACTACT  
 CCAACCAAGGTTGTCTCCACTACCCAAAACGTCGCTAAGCCAACCTACCGGTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTT  
 GTCCAAACTTCTGCTGGTTCTCTGAAGCTAAGGACTCTGCTCCATTGCAAAGGCTAACATCAAGCACACCAAC  
 GACGGTCAACCCCAATCCCAAACAACAAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTAA

ФИГ. 8L

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTGTCCGCTTCCCCAACCACTACC  
 TCTGAAAAGGCTCCAGAAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCAAGCTCCAACC  
 TCCGAAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAAACTAAGGAAGTCAAGCCAGCTGCT  
 AAGGCTACCAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCACTCCGCTCCAAACTCTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGAAGGACGGTACCCAACAATTCTAC  
 CACTACGCGTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCAGCTCTAAGCCAGAAATCGAATTGGGTTTGCAA  
 TCCGGTCAATTCTGGAGAAAGTTCGAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTACGAC  
 ACCGTCAAGGACTACGTTTACATCAGATTCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTGTCTGAC  
 AAGTTCAAGACCGAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTGAAGACACTAAGTACGTCGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAAGAAGTACATGGTCAATGGAAACCACTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCAATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAAGAACCTTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGTCGAAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCACGTTAGAATTGTTGACAAGGAAGCTTTCACCAAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
 AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAGGACGACAACAAGCAATTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCG  
 TCTTCTGAATCCGGTAAGGGTGTACTTTGGCTACCAAGCCAACCTAAGGGTGAAGTTGAATCTTCTTACTACT  
 CCAACCAAGGTTGTCTCCACTACCCAAAACGTCGCTAAGCCAACCTACCGGCTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTT  
 GTCCAAACTTCTGCTGGTTCTCTGAAGCTAAGGACTCTGCTCCATTGCAAAGGCTAACATCAAGCACACCAAC  
 GACGGTCAACCCCAATCCCAAACAACAAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTAA

ФИГ. 8M

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAGACCGAAGCTTTGGCTTCCCCAACCCTACC  
 ACTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACCGTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCGAAGCTCCAACC  
 TCCGAAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGCTGTCAAGCCAGCTGCT  
 AAGGCTGACAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAAGAACCCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCACTCCGCTCCAACCTTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGGAAAACGGTGAACAACAATTTCTAC  
 CACTACCGCTCCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTCACCGACTCTAAGCCAGAAATCGAATTTGGTTTGC  
 TCCGGTCAATTTCTGGAGAAAGTTTCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTACGAC  
 ACCGTCAAGGACTACGTTACATCAGATTTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTCTGCTGAC  
 AAGTTCAAGACC GAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGATTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTTCCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTGAAGACACTAAGTACGTCGTCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAAGAAGTACATGGTCAATGGAAACCCTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAGAACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGTC AAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCACGTTAGAATTGTTGACAAGGAAGCTTTCAACCAAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCATCTCCAAGTTGAA  
 AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAGGACGACAACAAGCAATTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCG  
 TCTTCTGAATCCGGTAAGGACAAGACTCCAGCTACCAAGCCAGCTAAGGGTGAAGTTGAATCTTCTCTACTACT  
 CCAACCAAGGTTGTCTCCACTACCCAAAACGTCGTAAGCCAACTACCGCTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTT  
 GTCCAAACTTCTGCTGGTTCCCTCTGAAGCTAAGGACTCTGCTCCATTGCAAAAAGGCTAACATCAAGAACACCAAC  
 GACGGTCAACCCAATCCCAAACAACAAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTAA

ФИГ. 8N

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAGACCGAAGCTTTGGCTTCCCCAACCCTACC  
 ACTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACCGTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCGAAGCTCCAACC  
 TCCGAAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGCTGTCAAGCCAGCTGCT  
 AAGGCTGACAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAAGAACCCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCACTCCGCTCCAACCTTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGGAAAACGGTGAACAACAATTTCTAC  
 CACTACCGCTCCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTCACCGACTCTAAGCCAGAAATCGAATTTGGTTTGC  
 TCCGGTCAATTTCTGGAGAAAGTTTCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTACGAC  
 ACCGTCAAGGACTACGTTACATCAGATTTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTCTGCTGAC  
 AAGTTCAAGACC GAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTTCCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTGAAGACACTAAGTACGTCGTCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAAGAAGTACATGGTCAATGGAAACCCTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAAAGTCAAGAACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGTC AAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCACGTTAGAATTGTTGACAAGGAAGCTTTCAACCAAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
 AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAGGACGACAACAAGCAATTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCG  
 TCTTCTGAATCCGGTAAGTAA

ФИГ. 8O

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAGACCGAAGCTTTGGCTTCCCCAACCCTACC  
 ACTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACCGTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCGAAGCTCCAACC  
 TCCGAAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGCTGTCAAGCCAGCTGCT  
 AAGGCTGACAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAAGAACCCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCACTCCGCTCCAACCTTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGGAAAACGGTGAACAACAATTTCTAC  
 CACTACCGCTCCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTCACCGACTCTAAGCCAGAAATCGAATTTGGTTTGC  
 TCCGGTCAATTTCTGGAGAAAGTTTCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTACGAC  
 ACCGTCAAGGACTACGTTACATCAGATTTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTCTGCTGAC  
 AAGTTCAAGACC GAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTTCCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTGAAGACACTAAGTACGTCGTCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAAGAAGTACATGGTCAATGGAAACCCTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAAAGTCAAGAACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGTC AAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCACGTTAGAATTGTTGACAAGGAAGCTTTCAACCAAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
 AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAGGACGACAACAAGCAATTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCG  
 TCTTCTGAATCCGGTAAGTAA

ФИГ. 8P

ATGGGTAACAAGCAACAAAAGGAATTCAAGTCTTTCTACTCCATTAGAAAAGTCTTCCTTGGGTGTTGCTTCTGTC  
 GCTATCTCCACCTTGTGTTGTTGATGTCTAACGGTGAAGCTCAAGCTGCTGAAGAAAACGGTGGTACCAACACT  
 GAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTTTGGCTTCCCAACCCTACCCTGAAAAGGCTCCAGAAAACTAAGCCAGTT  
 GCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCAAGCTCCAACCCTCCGAAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAG  
 GAAGTCAAGGCTCCAAAGGAAAACTAAGGCTGTCAAGCCAGCTGCTAAGGCTGACAACAACACTTACCCAAATTTTG  
 AACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGACAAGGACCCTCCGCTCCAAACTCTAGACCA  
 ATCGACTTCGAAATGAAGAAGGAAAACGGTGAACAACAATTTACCCTACGCGTCCCTGTCAAGCCAGCTAGA  
 GTTATTTTACCCGACTCTAAGCCAGAAATCGAATTTGGGTTTGCAATCCGGTCAATTTCTGGAGAAAAGTTCGAAGTC  
 TACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTCCTTCCACACCCGTCAGGACTACGCTTACATCAGATTC  
 TCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCTCTTCCACCCTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGAC  
 TACACTTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTCTGCTGACAAGTTCAAGACCGAAGAAGACTACAAGGCT  
 GAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAGACAAGTTTACGAATGAACAAGATCCAAGAC  
 AAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAAGACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTC  
 AAGTCCGCTATCACCGAATTCAAAACGTTCAACCAACTAACGAAAAGATGACTGACTTGCAAGACACTAAGTAC  
 GTCGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACCTTCGTTAAGCACCCAAATTAAGACTGGTATG  
 TTGAACGGTAAGAAGTACATGGTCAATGGAACCCTAACGACGACTACTGGAAGGACTTTCATGGTTGAAGGTCAA  
 AGACTCAGAACCCTCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACCATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACT  
 TTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGCTCAAGCTATTGACTACGACGGTCAATACCACGTTAGAATTTGTTGAC  
 AAGGAAGCTTTTACCAAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAGGAACAACAAGACAACCTGCTAAGAAGGAA  
 GCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAAAAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAAG  
 GACGACAACAAGCAATTTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCGTCTTCTGAATCCGGTAAGGACAAGACTCCA  
 GCTACCAAGCCAGCTAAGGTTGAAGTTGAATCTTCCCTTACTACTCCAACCAAGGTTGCTTCCACTACCCAAAAC  
 GTCGCTAAGCCAACCTACCGCTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTTGTCCAAACCTTCTGCTGGTTCCCTCTGAAGCT  
 AAGGACTCTGCTCCATTGCAAAGGCTAACATCAAGAACACCAACGACGGTCAACCCAAATCCCAAAACAACAAG  
 AACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTTGCCACAACCCGGTGAAGAATCCAACAAGGACATGACCTTGCCATTG  
 ATGGCTTTGTTGGCTTTGTCTTCCATCGTTGCTTTCCGCTTTGCCAAGAAAAGAGAAAAGAACTAA

ФИГ. 8Q

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTGTCGCTTCCCCAACCACTACC  
 TCTGAAAAGGCTCCAGAAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGTCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCAAGCTCCAACC  
 TCCGAAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAGGAAACTAAGGCTGTCAAGCCAGCTACT  
 AAGGCTGACAACAACACTTACCCAAATTTTGAACCAAGAAATGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCCTCCGCTCCAAACTCTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGGAAAACGGTGAACAACAATTTCTAC  
 CACTACGCGTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCAGCTCTAAGCCAGAAATCGAATTTGGGTTTGCAA  
 TCCGGTCAATTTCTGGAGAAAAGTTCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCCCTACGAC  
 ACCGTCAGGACTACGCTTACATCAGATTTCTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTGTCTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTCTGCTGAC  
 AAGTTCAAGACCGAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTGCAAGACACTAAGTACGTCGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAAGAAGTACATGGTCAATGGAAACCACTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCTATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAAGACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGCTCAAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCACGTTAGAATTTGTGACAAGGAAGCTTTCAACCAAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
 AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAAGGACGACAACAAGCAATTTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCG  
 TCTTCTGAATCCGGTAAGGACAAGACTCCAGCTACCAAGCCAGCTAAGGGTGAAGTTGAATCTTCCCTTACTACT  
 CCAACCAAGGTTGTCTCCACTACCCAAAACGTCGCTAAGCCAACCTACCGCTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTT  
 GTCCAAACTTCTGCTGGTTCCCTCTGAAGCTAAGGACTCTGCTCCATTTGAAAAGGCTAACATCAAGAACAACAAC  
 GACGGTCAACCCAAATCCCAAAACAACAAGAACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTAA

ФИГ. 8R



ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTGTCGCTTCCCCAACCACTACC  
 TCTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCGAAGCTCCAACC  
 TCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGCTGTCAAGCCAGCTACT  
 AAGGCTGACAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCCTCCGCTCCAACTCTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGGAAAACGGTGAACAACAATTTCTAC  
 CACTACGCGTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCAGCTCTAAGCCAGAAATCGAATTTGGGTTTGCAA  
 TCCGGTCAATTTGAGAAAGTTTCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTACGAC  
 ACCGTCAAGGACTACGCTTACATCAGATTTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTTGCTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTGTGCTGAC  
 AAGTTCAAGACCCGAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTTCCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTTGCAAGACACTAAGTACGTCGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAGAAGTACATGGTCAATGGAAAACCACTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAAGACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACTGTTGAAGTTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGTTCAAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCACGTTAGAATTTGTGACAAGGAAGCTTTTACCAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAA  
 AAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAGGACGACAACAAGCAATTTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCG  
 TCTTCTGAATCCGGTAAGTAA

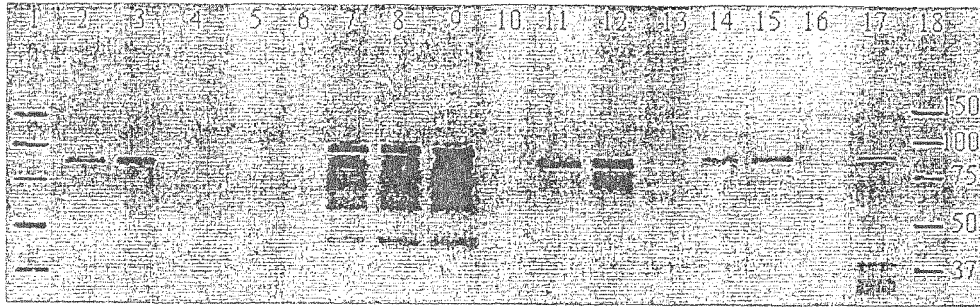
**ФИГ. 8S**

ATGGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACTGAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTGTCGCTTCCCCAACCACTACC  
 TCTGAAAAGGCTCCAGAACTAAGCCAGTTGCTAACGCTGCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCGAAGCTCCAACC  
 TCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAGGAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGCTGTCAAGCCAGCTACT  
 AAGGCTGACAACAACACTTACCCAATTTTGAACCAAGAAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGAC  
 AAGGACCCTCCGCTCCAACTCTAGACCAATCGACTTCGAAATGAAGAAGGAAAACGGTGAACAACAATTTCTAC  
 CACTACGCGTCTCTGTCAAGCCAGCTAGAGTTATTTTACCAGCTCTAAGCCAGAAATCGAATTTGGGTTTGCAA  
 TCCGGTCAATTTGAGAAAGTTTCAAGTCTACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTACGAC  
 ACCGTCAAGGACTACGCTTACATCAGATTTCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTTGCTCTTCCACC  
 CACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGACTACACTTTGATGGAAATTCGCTCAACCAATTTACAACCTGTGCTGAC  
 AAGTTCAAGACCCGAAGAAGACTACAAGGCTGAAAAGTTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAAGA  
 CAAGTTTACGAATTTGAACAAGATCCAAGACAAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAA  
 GACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCAAGTCCGCTATCACCGAATTTCCAAAACGTTCAACCAACTAACGAA  
 AAGATGACTGACTTTGCAAGACACTAAGTACGTCGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACC  
 TTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATGTTGAACGGTAAGAAGTACATGGTCAATGGAAAACCACTAACGACGAC  
 TACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAAAGAGTCAAGACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACC  
 ATTATCTTCCCATACTGTTGAAGTTAAGACTTTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGTTCAAGACTATTGACTAC  
 GACGGTCAATACCACGTTAGAATTTGTGACAAGGAAGCTTTTACCAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAG  
 GAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAAGCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATAA

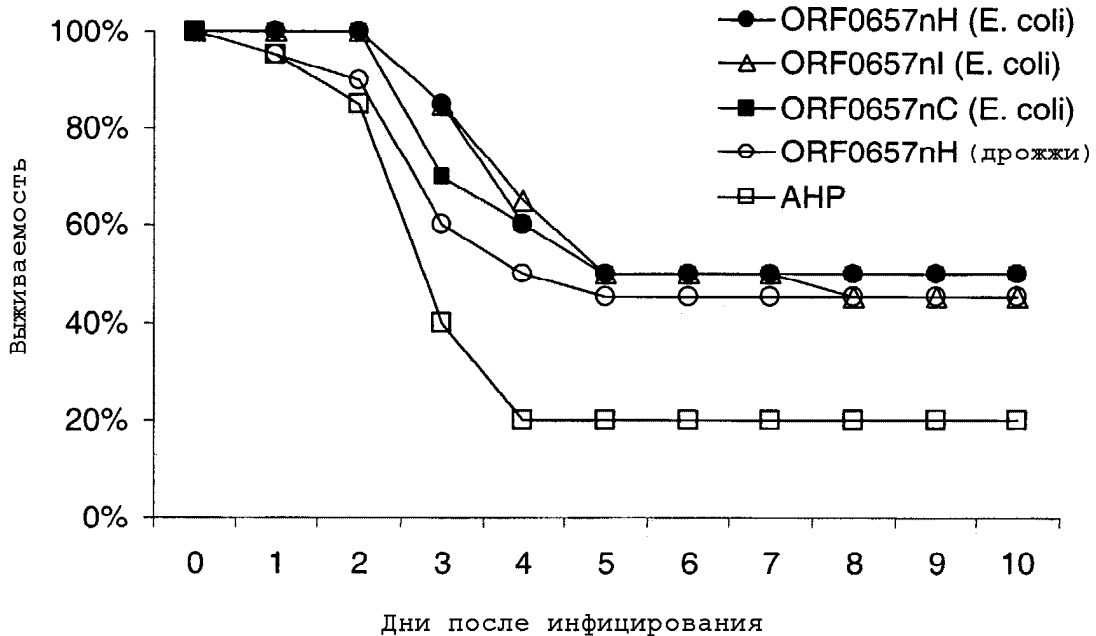
**ФИГ. 8T**

ATGGGTAACAAGCAACAAGGAATTTCAAGTCTTTCTACTCCATTAGAAAAGTCTTCCCTTGGGTGTTGCTTCTGTC  
 GCTATCTCCACCTTGTGTTGTTGATGCTAACCGGTGAAGCTCAAGCTGCTGAAGAACTGGTGGTACCAACACT  
 GAAGCTCAACCAAAGACCGAAGCTGTGCTTCCCCAACCACTACCTCTGAAAAGGCTCCAGAAAATTAAGCCAGTT  
 GCTAACGCTGCTCCGTTTCTAACAAAGGAAGTCAAGCTCCAACCTCCGAACTAAGGAAGCTAAGGAAGTTAAG  
 GAAGTCAAGGCTCCAAAGGAACTAAGGCTGTCAAGCCAGCTACTAAGGCTGACAACAACACTTACCCAATTTTG  
 AACCAAGAATTGAGAGAAGCTATTAAGAACCAGCTATCAAGGACAAGGACCCTCCGCTCCAACTCTAGACCA  
 ATCGACTTCGAAATGAAGAAGGAAAACGGTGAACAACAATTTTACCCTACGCGTCTCTGTCAAGCCAGCTAGA  
 GTTATTTTACCAGCTCTAAGCCAGAAATCGAATTTGGGTTTGCAATCCGGTCAATTTGAGAAAGTTTCAAGTCT  
 TACGAAGGTGACAAGAAGTTGCCAATTAAGTTGGTTTCTTACGACACCGTCAAGGACTACGCTTACATCAGATTT  
 TCCGTTTCTAACGGTACTAAGGCTGTCAAGATTTGCTCTTCCACCCACTTCAACAACAAGGAAGAAAAGTACGAC  
 TACACTTTGATGGAAATTCGCTCAACCAATTTTACAACCTGCTGACAAGTTCAAGACCGAAGAAGACTACAAGGCT  
 GAAAAGTTGTTGGCTCCATACAAGAAGGCTAAGACTTTGGAAAAGACAAGTTTACGAATTTGAACAAGATCCAAGAC  
 AAGTTGCCAGAAAAGTTGAAGGCTGAATACAAGAAGAAGTTGGAAGACACCAAGAAGGCTTTGGACGAACAAGTCT  
 AAGTCCGCTATCACCGAATTTCCAAAACGTTCAACCAACTAACGAAAAGATGACTGACTTTGCAAGACACTAAGTAC  
 GTCGCTACGAATCCGTCGAAAACAACGAATCCATGATGGACACCTTCGTTAAGCACCCAATTAAGACTGGTATG  
 TTGAACGGTAAGAAGTACATGGTCAATGGAAAACCACTAACGACGACTACTGGAAGGACTTCATGGTTGAAGGTCAA  
 AGATCAGAACCATCTCCAAGGACGCTAAGAACAACACTAGAACCATTATCTTCCCATACGTTGAAGGTAAAGACT  
 TTGTACGACGCTATCGTCAAGGTTACGCTCAAGACTATTGACTACGACGTTCAATACCAGCTTAGAATTTGTTGAC  
 AAGGAAGCTTTTACCAGGCTAACACCGACAAGTCCAACAAGAAGGAACAACAAGACAACCTCTGCTAAGAAGGAA  
 GCTACCCAGCTACCCCATCTAAGCCAACCCCATCTCCAGTTGAAAAGGAATCTCAAAGCAAGACTCCCAAAG  
 GACGACAACAAGCAATTTGCCATCCGTCGAAAAGGAAAACGACGCGCTTCTGAAATCCGGTAAGGACAAGACTCCA  
 GCTACCAAGCCAGCTAAGGTTGAAGTTGAATTTCTTCTACTACTCCAACCAAGGTTGCTTCCACTACCCAAAAC  
 GTCGCTAAGCCAACCTACCGCTTCTTCCAAGACTACCAAGGACGTTGTTCCAACCTTCTGCTGGTTCTTCTGAAGCT  
 AAGGACTCTGCTCCATTTGCAAAAAGGCTAACATCAAGAACACCAACGACGGTCAACCCCAATCCCAAACAACAAG  
 AACACTCAAGAAAACAAGGCTAAGTCTTTGCCACAACCGGTTGAAGAATCCAACAAGGACATGACCTTGGCATTTG  
 ATGGCTTTGTTGGCTTTTGTCTTCCATCGTTGCTTTCCGCTTGGCAAGAAAGAGAAAGAACTAA

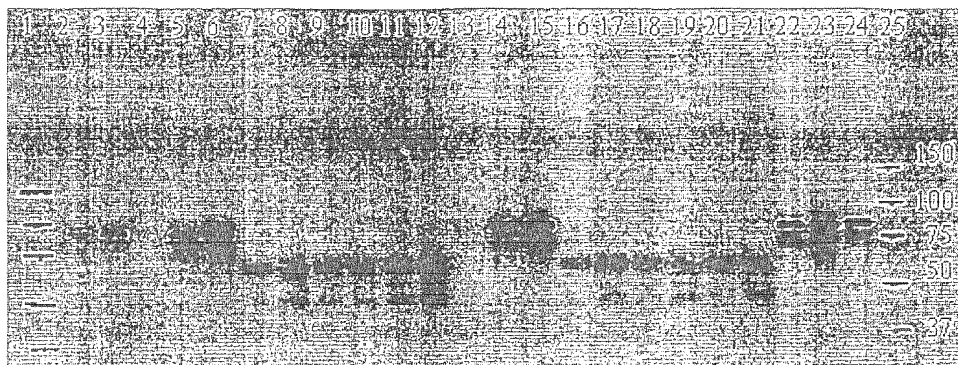
**ФИГ. 8U**



ФИГ. 9



ФИГ. 10



ФИГ. 11

иммуноген	животное #	imm.		imm.		imm.		imm.		imm.		imm.	
		день 0	день 9	неделя 4	неделя 8	неделя 12	неделя 16	неделя 20	неделя 24	неделя 28	неделя 32	неделя 36	
АНР	99R018	20,000	20,000	20,000	30,000		40,000	40,000	40,000	20,000	30,000	20,000	
	00R015	40,000	40,000	40,000	40,000		40,000	40,000	40,000	40,000	40,000	40,000	
	00-0163	20,000	20,000	20,000	20,000		15,000	10,000	20,000	20,000	20,000	20,000	
	<b>GMT</b>	<b>25,198</b>	<b>25,198</b>	<b>25,198</b>	<b>28,845</b>		<b>28,845</b>	<b>25,198</b>	<b>31,748</b>	<b>25,198</b>	<b>28,845</b>	<b>25,198</b>	
ORF0657nC от E. coli на среде с АНР	01-0024	20,000	40,000	80,000	80,000	80,000	60,000	60,000	60,000	80,000	40,000	40,000	
	00-R014	40,000	80,000	160,000	160,000	160,000	120,000	80,000	80,000	160,000	160,000	160,000	
	00-R023	20,000	80,000	160,000	160,000	160,000	80,000	60,000	40,000	40,000	120,000	80,000	80,000
	<b>GMT</b>	<b>25,198</b>	<b>63,496</b>	<b>126,992</b>	<b>126,992</b>	<b>100,794</b>	<b>75,595</b>	<b>57,690</b>	<b>57,690</b>	<b>115,380</b>	<b>80,000</b>	<b>80,000</b>	
ORF0657nH от дрожжей на среде с АНР	96-R044	10,000	40,000	120,000	120,000	160,000							
	96-R045	7,500	80,000	80,000	60,000	80,000							
	96-R047	20,000	80,000	160,000	120,000	160,000							
	<b>GMT</b>	<b>11,447</b>	<b>63,496</b>	<b>115,380</b>	<b>95,244</b>	<b>126,992</b>							

ФИГ. 12

## СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Merck & Co., Inc.

<120> ПОЛИПЕПТИДЫ ДЛЯ ИНДУЦИРОВАНИЯ ЗАЩИТНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА  
ПРОТИВ Staphylococcus aureus

<130> 21569Y PCT

<150> 60/489,840

<151> 2003-07-24

<150> 60/520,115

<151> 2003-11-14

<160> 107

<170>

<210> 1

<211> 446

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657n с аминоконцевым метионином

<400> 1

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

Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala  
 210 215 220  
 Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala  
 225 230 235 240  
 Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn  
 245 250 255  
 Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys  
 260 265 270  
 Lys Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala  
 275 280 285  
 Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp  
 290 295 300  
 Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu  
 305 310 315 320  
 Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu  
 325 330 335  
 Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp  
 340 345 350  
 Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp  
 355 360 365  
 Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys  
 370 375 380  
 Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys  
 405 410 415  
 Ala Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala  
 420 425 430  
 Lys Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro  
 435 440 445

<210> 2  
 <211> 645  
 <212> PRT  
 <213> S. aureus

<400> 2  
 Met Asn Lys Gln Gln Lys Glu Phe Lys Ser Phe Tyr Ser Ile Arg Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Ser Leu Gly Val Ala Ser Val Ala Ile Ser Thr Leu Leu Leu Leu  
 20 25 30  
 Met Ser Asn Gly Glu Ala Gln Ala Ala Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr  
 35 40 45  
 Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr  
 50 55 60  
 Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser  
 65 70 75 80  
 Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala  
 85 90 95  
 Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro Lys Glu Thr Lys Glu Val Lys  
 100 105 110  
 Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn Thr Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu  
 115 120 125  
 Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala Ile Lys Asp Lys Asp His Ser  
 130 135 140

Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Pro	Ile	Asp	Phe	Glu	Met	Lys	Lys	Lys	Asp	Gly
145					150					155					160
Thr	Gln	Gln	Phe	Tyr	His	Tyr	Ala	Ser	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Arg	Val
				165					170					175	
Ile	Phe	Thr	Asp	Ser	Lys	Pro	Glu	Ile	Glu	Leu	Gly	Leu	Gln	Ser	Gly
			180					185					190		
Gln	Phe	Trp	Arg	Lys	Phe	Glu	Val	Tyr	Glu	Gly	Asp	Lys	Lys	Leu	Pro
		195					200					205			
Ile	Lys	Leu	Val	Ser	Tyr	Asp	Thr	Val	Lys	Asp	Tyr	Ala	Tyr	Ile	Arg
	210					215					220				
Phe	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Ala	Val	Lys	Ile	Val	Ser	Ser	Thr
225					230					235					240
His	Phe	Asn	Asn	Lys	Glu	Glu	Lys	Tyr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Met	Glu	Phe
				245					250					255	
Ala	Gln	Pro	Ile	Tyr	Asn	Ser	Ala	Asp	Lys	Phe	Lys	Thr	Glu	Glu	Asp
			260					265					270		
Tyr	Lys	Ala	Glu	Lys	Leu	Leu	Ala	Pro	Tyr	Lys	Lys	Ala	Lys	Thr	Leu
		275					280					285			
Glu	Arg	Gln	Val	Tyr	Glu	Leu	Asn	Lys	Ile	Gln	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu
	290					295					300				
Lys	Leu	Lys	Ala	Glu	Tyr	Lys	Lys	Lys	Leu	Glu	Asp	Thr	Lys	Lys	Ala
305					310					315					320
Leu	Asp	Glu	Gln	Val	Lys	Ser	Ala	Ile	Thr	Glu	Phe	Gln	Asn	Val	Gln
				325						330				335	
Pro	Thr	Asn	Glu	Lys	Met	Thr	Asp	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Tyr	Val	Val
			340					345					350		
Tyr	Glu	Ser	Val	Glu	Asn	Asn	Glu	Ser	Met	Met	Asp	Thr	Phe	Val	Lys
		355					360						365		
His	Pro	Ile	Lys	Thr	Gly	Met	Leu	Asn	Gly	Lys	Lys	Tyr	Met	Val	Met
	370					375						380			
Glu	Thr	Thr	Asn	Asp	Asp	Tyr	Trp	Lys	Asp	Phe	Met	Val	Glu	Gly	Gln
385					390					395					400
Arg	Val	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Ala	Lys	Asn	Asn	Thr	Arg	Thr	Ile
				405					410					415	
Ile	Phe	Pro	Tyr	Val	Glu	Gly	Lys	Thr	Leu	Tyr	Asp	Ala	Ile	Val	Lys
			420						425				430		
Val	His	Val	Lys	Thr	Ile	Asp	Tyr	Asp	Gly	Gln	Tyr	His	Val	Arg	Ile
		435					440					445			
Val	Asp	Lys	Glu	Ala	Phe	Thr	Lys	Ala	Asn	Thr	Asp	Lys	Ser	Asn	Lys
	450					455					460				
Lys	Glu	Gln	Gln	Asp	Asn	Ser	Ala	Lys	Lys	Glu	Ala	Thr	Pro	Ala	Thr
465					470					475					480
Pro	Ser	Lys	Pro	Thr	Pro	Ser	Pro	Val	Glu	Lys	Glu	Ser	Gln	Lys	Gln
				485					490					495	
Asp	Ser	Gln	Lys	Asp	Asp	Asn	Lys	Gln	Leu	Pro	Ser	Val	Glu	Lys	Glu
			500					505					510		
Asn	Asp	Ala	Ser	Ser	Glu	Ser	Gly	Lys	Asp	Lys	Thr	Pro	Ala	Thr	Lys
		515					520					525			
Pro	Thr	Lys	Gly	Glu	Val	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Thr	Pro	Thr	Lys	Val
	530					535					540				
Val	Ser	Thr	Thr	Gln	Asn	Val	Ala	Lys	Pro	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Lys
545					550					555					560
Thr	Thr	Lys	Asp	Val	Val	Gln	Thr	Ser	Ala	Gly	Ser	Ser	Glu	Ala	Lys
				565					570					575	

Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly  
 580 585 590  
 His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys  
 595 600 605  
 Ser Leu Pro Gln Thr Gly Glu Ser Asn Lys Asp Met Thr Leu Pro  
 610 615 620  
 Leu Met Ala Leu Leu Ala Leu Ser Ser Ile Val Ala Phe Val Leu Pro  
 625 630 635 640  
 Arg Lys Arg Lys Asn  
 645

<210> 3

<211> 569

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657nH с аминоконцевым метионином

<400> 3

Met Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr  
 1 5 10 15  
 Glu Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr  
 20 25 30  
 Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala  
 35 40 45  
 Pro Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala  
 50 55 60  
 Pro Lys Glu Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn  
 65 70 75 80  
 Thr Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro  
 85 90 95  
 Ala Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp  
 100 105 110  
 Phe Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala  
 115 120 125  
 Ser Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu  
 130 135 140  
 Ile Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val  
 145 150 155 160  
 Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr  
 165 170 175  
 Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys  
 180 185 190  
 Ala Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys  
 195 200 205  
 Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala  
 210 215 220  
 Asp Lys Phe Lys Thr Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala  
 225 230 235 240  
 Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn  
 245 250 255  
 Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys  
 260 265 270

Lys Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala  
 275 280 285  
 Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp  
 290 295 300  
 Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu  
 305 310 315 320  
 Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu  
 325 330 335  
 Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp  
 340 345 350  
 Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp  
 355 360 365  
 Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys  
 370 375 380  
 Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys  
 405 410 415  
 Ala Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala  
 420 425 430  
 Lys Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro  
 435 440 445  
 Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys  
 450 455 460  
 Gln Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly  
 465 470 475 480  
 Lys Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu Ser  
 485 490 495  
 Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala  
 500 505 510  
 Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr  
 515 520 525  
 Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala  
 530 535 540  
 Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys  
 545 550 555 560  
 Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 4

<211> 570

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657pH с амино-концевым метионином-глицином

<400> 4

Met Gly Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Thr Glu Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu  
 20 25 30  
 Thr Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu  
 35 40 45

Ala	Pro	Thr	Ser	Glu	Thr	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Val	Lys	Glu	Val	Lys
50						55					60				
Ala	Pro	Lys	Glu	Thr	Lys	Glu	Val	Lys	Pro	Ala	Lys	Ala	Thr	Asn	
65					70					75				80	
Asn	Thr	Tyr	Pro	Ile	Leu	Asn	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala	Ile	Lys	Asn
				85					90					95	
Pro	Ala	Ile	Lys	Asp	Lys	Asp	His	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Pro	Ile
			100					105					110		
Asp	Phe	Glu	Met	Lys	Lys	Lys	Asp	Gly	Thr	Gln	Gln	Phe	Tyr	His	Tyr
		115					120					125			
Ala	Ser	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Arg	Val	Ile	Phe	Thr	Asp	Ser	Lys	Pro
		130				135					140				
Glu	Ile	Glu	Leu	Gly	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Phe	Trp	Arg	Lys	Phe	Glu
145					150					155					160
Val	Tyr	Glu	Gly	Asp	Lys	Lys	Leu	Pro	Ile	Lys	Leu	Val	Ser	Tyr	Asp
				165					170					175	
Thr	Val	Lys	Asp	Tyr	Ala	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Thr
			180					185					190		
Lys	Ala	Val	Lys	Ile	Val	Ser	Ser	Thr	His	Phe	Asn	Asn	Lys	Glu	Glu
		195					200					205			
Lys	Tyr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Met	Glu	Phe	Ala	Gln	Pro	Ile	Tyr	Asn	Ser
		210				215					220				
Ala	Asp	Lys	Phe	Lys	Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr	Lys	Ala	Glu	Lys	Leu	Leu
225					230					235					240
Ala	Pro	Tyr	Lys	Lys	Ala	Lys	Thr	Leu	Glu	Arg	Gln	Val	Tyr	Glu	Leu
				245					250					255	
Asn	Lys	Ile	Gln	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Lys	Leu	Lys	Ala	Glu	Tyr	Lys
			260					265					270		
Lys	Lys	Leu	Glu	Asp	Thr	Lys	Lys	Ala	Leu	Asp	Glu	Gln	Val	Lys	Ser
		275					280						285		
Ala	Ile	Thr	Glu	Phe	Gln	Asn	Val	Gln	Pro	Thr	Asn	Glu	Lys	Met	Thr
		290				295					300				
Asp	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Tyr	Val	Val	Tyr	Glu	Ser	Val	Glu	Asn	Asn
305					310					315					320
Glu	Ser	Met	Met	Asp	Thr	Phe	Val	Lys	His	Pro	Ile	Lys	Thr	Gly	Met
				325					330					335	
Leu	Asn	Gly	Lys	Lys	Tyr	Met	Val	Met	Glu	Thr	Thr	Asn	Asp	Asp	Tyr
			340					345					350		
Trp	Lys	Asp	Phe	Met	Val	Glu	Gly	Gln	Arg	Val	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys
		355					360						365		
Asp	Ala	Lys	Asn	Asn	Thr	Arg	Thr	Ile	Ile	Phe	Pro	Tyr	Val	Glu	Gly
		370				375					380				
Lys	Thr	Leu	Tyr	Asp	Ala	Ile	Val	Lys	Val	His	Val	Lys	Thr	Ile	Asp
385					390					395					400
Tyr	Asp	Gly	Gln	Tyr	His	Val	Arg	Ile	Val	Asp	Lys	Glu	Ala	Phe	Thr
				405					410					415	
Lys	Ala	Asn	Thr	Asp	Lys	Ser	Asn	Lys	Lys	Glu	Gln	Gln	Asp	Asn	Ser
			420					425					430		
Ala	Lys	Lys	Glu	Ala	Thr	Pro	Ala	Thr	Pro	Ser	Lys	Pro	Thr	Pro	Ser
		435					440					445			
Pro	Val	Glu	Lys	Glu	Ser	Gln	Lys	Gln	Asp	Ser	Gln	Lys	Asp	Asp	Asn
		450				455					460				
Lys	Gln	Leu	Pro	Ser	Val	Glu	Lys	Glu	Asn	Asp	Ala	Ser	Ser	Glu	Ser
465					470					475					480



Gly Lys Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu  
 485 490 495  
 Ser Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val  
 500 505 510  
 Ala Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln  
 515 520 525  
 Thr Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys  
 530 535 540  
 Ala Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn  
 545 550 555 560  
 Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565 570

<210> 5

<211> 447

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657nH с аминоконцевым метионином-глицином

<400> 5

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

Asn Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys  
 260 265 270  
 Lys Lys Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser  
 275 280 285  
 Ala Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr  
 290 295 300  
 Asp Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn  
 305 310 315 320  
 Glu Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met  
 325 330 335  
 Leu Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr  
 340 345 350  
 Trp Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys  
 355 360 365  
 Asp Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly  
 370 375 380  
 Lys Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp  
 385 390 395 400  
 Tyr Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr  
 405 410 415  
 Lys Ala Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser  
 420 425 430  
 Ala Lys Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro  
 435 440 445

<210> 6  
 <211> 576  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 6  
 Ala Glu Glu Thr Gly Val Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Ala  
 20 25 30  
 Lys Pro Val Ala Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys  
 35 40 45  
 Glu Val Val Ala Pro Thr Thr Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys  
 50 55 60  
 Ala Val Lys Glu Val Lys Ala Pro Lys Glu Ala Lys Glu Glu Lys Pro  
 65 70 75 80  
 Ala Ala Lys Ala Asp Asn Asn Thr Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu  
 85 90 95  
 Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala  
 100 105 110  
 Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr  
 115 120 125  
 Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile  
 130 135 140  
 Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln  
 145 150 155 160

Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile  
 165 170 175  
 Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe  
 180 185 190  
 Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His  
 195 200 205  
 Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala  
 210 215 220  
 Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr  
 225 230 235 240  
 Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu  
 245 250 255  
 Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys  
 260 265 270  
 Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Glu Thr Lys Lys Ala Leu  
 275 280 285  
 Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro  
 290 295 300  
 Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr  
 305 310 315 320  
 Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met Met Asp Ala Phe Val Lys His  
 325 330 335  
 Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu  
 340 345 350  
 Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg  
 355 360 365  
 Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile  
 370 375 380  
 Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val  
 385 390 395 400  
 His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val  
 405 410 415  
 Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Ala Asp Lys Thr Asn Lys Lys  
 420 425 430  
 Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Thr Thr Pro Ala Met Pro  
 435 440 445  
 Ser Lys Pro Thr Thr Pro Pro Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp  
 450 455 460  
 Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Ser Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn  
 465 470 475 480  
 Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Met Pro Val Thr Lys Pro  
 485 490 495  
 Ala Lys Ala Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val  
 500 505 510  
 Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser Glu Thr  
 515 520 525  
 Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp  
 530 535 540  
 Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565 570 575

<210> 7  
 <211> 568

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; ORF0657nH

&lt;400&gt; 7

Ala	Glu	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Asn	Thr	Glu	Ala	Gln	Pro	Lys	Thr	Glu
1				5					10					15	
Ala	Val	Ala	Ser	Pro	Thr	Thr	Thr	Ser	Glu	Lys	Ala	Pro	Glu	Thr	Lys
			20					25					30		
Pro	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Ser	Val	Ser	Asn	Lys	Glu	Val	Glu	Ala	Pro
			35				40					45			
Thr	Ser	Glu	Thr	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Val	Lys	Glu	Val	Lys	Ala	Pro
			50			55					60				
Lys	Glu	Thr	Lys	Glu	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Lys	Ala	Thr	Asn	Asn	Thr
65					70					75					80
Tyr	Pro	Ile	Leu	Asn	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala	Ile	Lys	Asn	Pro	Ala
				85					90					95	
Ile	Lys	Asp	Lys	Asp	His	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Pro	Ile	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	Met	Lys	Lys	Lys	Asp	Gly	Thr	Gln	Gln	Phe	Tyr	His	Tyr	Ala	Ser
		115					120						125		
Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Arg	Val	Ile	Phe	Thr	Asp	Ser	Lys	Pro	Glu	Ile
			130			135						140			
Glu	Leu	Gly	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Phe	Trp	Arg	Lys	Phe	Glu	Val	Tyr
145					150					155					160
Glu	Gly	Asp	Lys	Lys	Leu	Pro	Ile	Lys	Leu	Val	Ser	Tyr	Asp	Thr	Val
				165					170					175	
Lys	Asp	Tyr	Ala	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Ala
			180					185						190	
Val	Lys	Ile	Val	Ser	Ser	Thr	His	Phe	Asn	Asn	Lys	Glu	Glu	Lys	Tyr
			195				200					205			
Asp	Tyr	Thr	Leu	Met	Glu	Phe	Ala	Gln	Pro	Ile	Tyr	Asn	Ser	Ala	Asp
			210			215					220				
Lys	Phe	Lys	Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr	Lys	Ala	Glu	Lys	Leu	Leu	Ala	Pro
225					230					235					240
Tyr	Lys	Lys	Ala	Lys	Thr	Leu	Glu	Arg	Gln	Val	Tyr	Glu	Leu	Asn	Lys
				245					250					255	
Ile	Gln	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Lys	Leu	Lys	Ala	Glu	Tyr	Lys	Lys	Lys
				260				265						270	
Leu	Glu	Asp	Thr	Lys	Lys	Ala	Leu	Asp	Glu	Gln	Val	Lys	Ser	Ala	Ile
			275				280						285		
Thr	Glu	Phe	Gln	Asn	Val	Gln	Pro	Thr	Asn	Glu	Lys	Met	Thr	Asp	Leu
					295						300				
Gln	Asp	Thr	Lys	Tyr	Val	Val	Tyr	Glu	Ser	Val	Glu	Asn	Asn	Glu	Ser
305					310					315					320
Met	Met	Asp	Thr	Phe	Val	Lys	His	Pro	Ile	Lys	Thr	Gly	Met	Leu	Asn
				325					330					335	
Gly	Lys	Lys	Tyr	Met	Val	Met	Glu	Thr	Thr	Asn	Asp	Asp	Tyr	Trp	Lys
			340					345					350		
Asp	Phe	Met	Val	Glu	Gly	Gln	Arg	Val	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Ala
		355					360					365			
Lys	Asn	Asn	Thr	Arg	Thr	Ile	Ile	Phe	Pro	Tyr	Val	Glu	Gly	Lys	Thr
			370				375					380			

Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Gly Val Thr Leu Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Gly Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys His Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 8

<211> 568

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657nH

<400> 8

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

Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 9  
 <211> 568

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657nH

<400> 9

Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Glu Thr Lys Ala Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Lys Lys Glu Asn Gly Glu Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160  
 Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380

Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 10  
 <211> 568  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 10  
 Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Glu Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160



Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 250 265 270  
 Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Lys Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 11  
 <211> 565

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; ORF0657nH

&lt;400&gt; 11

Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
1 5 10 15  
Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Ala Lys  
20 25 30  
Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
35 40 45  
Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Ala Pro Lys Glu Thr  
50 55 60  
Lys Ala Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Asp Asn Asn Thr Tyr Pro Ile  
65 70 75 80  
Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala Ile Lys Asp  
85 90 95  
Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe Glu Met Lys  
100 105 110  
Lys Glu Asn Gly Glu Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser Ser Val Lys  
115 120 125  
Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile Glu Leu Gly  
130 135 140  
Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp  
145 150 155 160  
Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr  
165 170 175  
Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile  
180 185 190  
Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr  
195 200 205  
Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys  
210 215 220  
Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys  
225 230 235 240  
Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp  
245 250 255  
Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Asp  
260 265 270  
Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe  
275 280 285  
Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr  
290 295 300  
Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met Met Asp  
305 310 315 320  
Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys  
325 330 335  
Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met  
340 345 350  
Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Lys Asn Asn  
355 360 365  
Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp  
370 375 380

Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr  
 385 390 395 400  
 His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Thr Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Ala  
 420 425 430  
 Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val Glu Lys Glu  
 435 440 445  
 Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Leu Pro Ser  
 450 455 460  
 Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Thr  
 465 470 475 480  
 Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr  
 485 490 495  
 Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr  
 500 505 510  
 Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Ser Ser  
 515 520 525  
 Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn  
 530 535 540  
 Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu  
 545 550 555 560  
 Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 12  
 <211> 566  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 12  
 Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Glu Thr Lys Ala Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Lys Lys Glu Asn Gly Glu Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160

Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro  
 500 505 510  
 Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Gly  
 515 520 525  
 Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys  
 530 535 540  
 Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln  
 545 550 555 560  
 Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 13  
 <211> 568

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; ORF0657nH

&lt;400&gt; 13

Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
1 5 10 15  
Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys  
20 25 30  
Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
35 40 45  
Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
50 55 60  
Lys Glu Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn Thr  
65 70 75 80  
Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala  
85 90 95  
Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
100 105 110  
Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
115 120 125  
Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
130 135 140  
Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
145 150 155 160  
Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
165 170 175  
Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
180 185 190  
Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
195 200 205  
Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
210 215 220  
Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
225 230 235 240  
Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
245 250 255  
Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
260 265 270  
Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
275 280 285  
Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
290 295 300  
Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
305 310 315 320  
Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
325 330 335  
Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
340 345 350  
Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
355 360 365  
Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
370 375 380

Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Lys Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 14  
 <211> 568  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 14  
 Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Glu Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Glu  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160

Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Ala Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Ile Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Val Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 15  
 <211> 564

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; ORF0657nH

&lt;400&gt; 15

Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Ala Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Ala Pro Lys Glu Thr  
 50 55 60  
 Lys Ala Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Asp Asn Asn Thr Tyr Pro Ile  
 65 70 75 80  
 Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala Ile Lys Asp  
 85 90 95  
 Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe Glu Met Lys  
 100 105 110  
 Lys Glu Asn Gly Glu Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser Val Lys  
 115 120 125  
 Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile Glu Leu Gly  
 130 135 140  
 Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp  
 145 150 155 160  
 Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr  
 165 170 175  
 Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile  
 180 185 190  
 Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr  
 195 200 205  
 Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys  
 210 215 220  
 Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys  
 225 230 235 240  
 Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp  
 245 250 255  
 Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Asp  
 260 265 270  
 Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe  
 275 280 285  
 Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr  
 290 295 300  
 Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met Met Asp  
 305 310 315 320  
 Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys  
 325 330 335  
 Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met  
 340 345 350  
 Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Lys Asn Asn  
 355 360 365  
 Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp  
 370 375 380



Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr  
 385 390 395 400  
 His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Thr Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Ala  
 420 425 430  
 Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val Glu Lys Glu  
 435 440 445  
 Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Leu Pro Ser  
 450 455 460  
 Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Thr  
 465 470 475 480  
 Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr  
 485 490 495  
 Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Ala  
 500 505 510  
 Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Ser Ser Ser  
 515 520 525  
 Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn Thr  
 530 535 540  
 Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu Asn  
 545 550 555 560  
 Lys Ala Lys Ser

<210> 16  
 <211> 565  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 16  
 Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Ala Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Ala Pro Lys Glu Thr  
 50 55 60  
 Lys Ala Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Asp Asn Asn Thr Tyr Pro Ile  
 65 70 75 80  
 Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala Ile Lys Asp  
 85 90 95  
 Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe Glu Met Lys  
 100 105 110  
 Lys Glu Asn Gly Glu Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser Ser Val Lys  
 115 120 125  
 Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile Glu Leu Gly  
 130 135 140  
 Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp  
 145 150 155 160

Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr  
 165 170 175  
 Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile  
 180 185 190  
 Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr  
 195 200 205  
 Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys  
 210 215 220  
 Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys  
 225 230 235 240  
 Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp  
 245 250 255  
 Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Asp  
 260 265 270  
 Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe  
 275 280 285  
 Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr  
 290 295 300  
 Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met Met Asp  
 305 310 315 320  
 Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys  
 325 330 335  
 Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met  
 340 345 350  
 Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Lys Asn Asn  
 355 360 365  
 Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp  
 370 375 380  
 Ala Ile Val Arg Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr  
 385 390 395 400  
 His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Thr Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Ala  
 420 425 430  
 Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val Glu Lys Glu  
 435 440 445  
 Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Leu Pro Ser  
 450 455 460  
 Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Thr  
 465 470 475 480  
 Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr  
 485 490 495  
 Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr  
 500 505 510  
 Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Gly Ser  
 515 520 525  
 Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn  
 530 535 540  
 Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu  
 545 550 555 560  
 Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 17  
 <211> 568

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657nH

<400> 17

Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Leu Ala Ser Pro Thr Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Glu Thr Lys Ala Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Asp Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Lys Lys Glu Asn Gly Glu Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160  
 Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Ile Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380

Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 18  
 <211> 565  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 18  
 Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Ala Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Ala Pro Lys Glu Thr  
 50 55 60  
 Lys Ala Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Asp Asn Asn Thr Tyr Pro Ile  
 65 70 75 80  
 Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala Ile Lys Asp  
 85 90 95  
 Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe Glu Met Lys  
 100 105 110  
 Lys Glu Asn Gly Glu Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser Ser Val Lys  
 115 120 125  
 Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile Glu Leu Gly  
 130 135 140  
 Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp  
 145 150 155 160

Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr  
 165 170 175  
 Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile  
 180 185 190  
 Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr  
 195 200 205  
 Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys  
 210 215 220  
 Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys  
 225 230 235 240  
 Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp  
 245 250 255  
 Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Asp  
 260 265 270  
 Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe  
 275 280 285  
 Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr  
 290 295 300  
 Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met Met Asp  
 305 310 315 320  
 Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys  
 325 330 335  
 Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met  
 340 345 350  
 Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Lys Asn Asn  
 355 360 365  
 Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp  
 370 375 380  
 Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr  
 385 390 395 400  
 His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Thr Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Ala  
 420 425 430  
 Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val Glu Lys Glu  
 435 440 445  
 Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Pro Leu Pro Ser  
 450 455 460  
 Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Thr  
 465 470 475 480  
 Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr  
 485 490 495  
 Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr  
 500 505 510  
 Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Ser Ser  
 515 520 525  
 Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn  
 530 535 540  
 Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu  
 545 550 555 560  
 Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 19

<211> 568

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657nH

<400> 19

Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Glu Thr Lys Ala Val Lys Pro Ala Thr Lys Ala Asp Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Lys Lys Glu Asn Gly Glu Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160  
 Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380

Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Arg Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 20  
 <211> 568  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 20  
 Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Glu Thr Lys Ala Val Lys Pro Ala Thr Lys Ala Asp Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Lys Lys Glu Asn Gly Glu Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160

Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 21  
 <211> 576



&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; ORF0657nH

&lt;400&gt; 21

Ala	Glu	Glu	Thr	Gly	Val	Thr	Asn	Thr	Glu	Ala	Gln	Pro	Lys	Thr	Glu
1				5					10					15	
Ala	Val	Ala	Ser	Pro	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Glu	Lys	Ala	Pro	Glu	Ala
			20					25					30		
Lys	Pro	Val	Ala	Lys	Pro	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Ser	Val	Ser	Asn	Lys
		35					40					45			
Glu	Val	Val	Ala	Pro	Thr	Thr	Thr	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Val	Lys	
	50					55				60					
Ala	Val	Lys	Glu	Val	Lys	Ala	Pro	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Glu	Lys	Pro
65					70					75					80
Ala	Ala	Lys	Ala	Asp	Asn	Asn	Thr	Tyr	Pro	Ile	Leu	Asn	Gln	Glu	Leu
				85					90					95	
Arg	Glu	Ala	Ile	Lys	Asn	Pro	Ala	Ile	Lys	Asp	Lys	Asp	His	Ser	Ala
			100					105					110		
Pro	Asn	Ser	Arg	Pro	Ile	Asp	Phe	Glu	Met	Lys	Lys	Lys	Asp	Gly	Thr
		115					120						125		
Gln	Gln	Phe	Tyr	His	Tyr	Ala	Gly	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Arg	Val	Ile
	130					135					140				
Phe	Thr	Asp	Ser	Lys	Pro	Glu	Ile	Glu	Leu	Gly	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln
145					150					155					160
Phe	Trp	Arg	Lys	Phe	Glu	Val	Tyr	Glu	Gly	Asp	Lys	Lys	Leu	Pro	Ile
				165					170					175	
Lys	Leu	Val	Ser	Tyr	Asp	Thr	Val	Lys	Asp	Tyr	Ala	Tyr	Ile	Arg	Phe
			180					185						190	
Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Ala	Val	Lys	Ile	Val	Ser	Ser	Thr	His
			195				200						205		
Phe	Asn	Asn	Lys	Glu	Glu	Lys	Tyr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Met	Glu	Phe	Ala
	210					215					220				
Gln	Pro	Ile	Tyr	Asn	Ser	Ala	Asp	Lys	Phe	Lys	Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr
225					230						235				240
Lys	Ala	Glu	Lys	Leu	Leu	Ala	Pro	Tyr	Lys	Lys	Ala	Lys	Thr	Leu	Glu
				245						250				255	
Arg	Gln	Val	Tyr	Glu	Leu	Asn	Lys	Ile	Gln	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Lys
			260					265					270		
Leu	Lys	Ala	Glu	Tyr	Lys	Lys	Lys	Leu	Glu	Glu	Thr	Lys	Lys	Ala	Leu
		275					280						285		
Asp	Glu	Gln	Val	Lys	Ser	Ala	Ile	Thr	Glu	Phe	Gln	Asn	Val	Gln	Pro
	290					295						300			
Thr	Asn	Glu	Lys	Met	Thr	Asp	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Tyr	Val	Val	Tyr
305					310						315				320
Glu	Ser	Val	Glu	Asn	Asn	Glu	Ser	Met	Met	Asp	Thr	Phe	Val	Lys	His
				325						330				335	
Pro	Ile	Lys	Thr	Gly	Met	Leu	Asn	Gly	Lys	Lys	Tyr	Met	Val	Met	Glu
			340					345						350	
Thr	Thr	Asn	Asp	Asp	Tyr	Trp	Lys	Asp	Phe	Met	Val	Glu	Gly	Gln	Arg
		355					360						365		
Val	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Ala	Lys	Asn	Asn	Thr	Arg	Thr	Ile	Ile
		370				375							380		

Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val  
 385 390 395 400  
 His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val  
 405 410 415  
 Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Ala Asp Lys Thr Asn Lys Lys  
 420 425 430  
 Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Thr Thr Pro Ala Met Pro  
 435 440 445  
 Ser Lys Pro Thr Thr Pro Pro Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp  
 450 455 460  
 Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Ser Pro Gly Val Glu Lys Glu Asn  
 465 470 475 480  
 Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Met Pro Val Thr Lys Pro  
 485 490 495  
 Ala Lys Ala Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val  
 500 505 510  
 Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser Glu Thr  
 515 520 525  
 Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp  
 530 535 540  
 Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565 570 575

<210> 22

<211> 576

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657nH

<400> 22

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

Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile  
 165 170  
 Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe  
 180 185 190  
 Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His  
 195 200 205  
 Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala  
 210 215 220  
 Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr  
 225 230 235 240  
 Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu  
 245 250 255  
 Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys  
 260 265 270  
 Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Glu Thr Lys Lys Ala Leu  
 275 280 285  
 Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro  
 290 295 300  
 Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr  
 305 310 315 320  
 Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His  
 325 330 335  
 Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu  
 340 345 350  
 Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg  
 355 360 365  
 Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile  
 370 375 380  
 Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val  
 385 390 395 400  
 His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val  
 405 410 415  
 Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Ala Asp Lys Thr Asn Lys Lys  
 420 425 430  
 Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Thr Thr Pro Ala Met Pro  
 435 440 445  
 Ser Lys Pro Thr Thr Pro Pro Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp  
 450 455 460  
 Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Ser Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn  
 465 470 475 480  
 Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Met Pro Val Thr Lys Pro  
 485 490 495  
 Ala Lys Ala Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val  
 500 505 510  
 Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser Glu Thr  
 515 520 525  
 Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp  
 530 535 540  
 Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565 570 575

<210> 23  
 <211> 568

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; ORF0657nH

&lt;400&gt; 23

Ala	Glu	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Asn	Thr	Glu	Ala	Gln	Pro	Lys	Thr	Glu
1				5					10					15	
Ala	Val	Ala	Ser	Pro	Ser	Thr	Thr	Thr	Glu	Lys	Ala	Pro	Glu	Ala	Lys
			20					25					30		
Pro	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Ser	Val	Ser	Asn	Lys	Glu	Val	Glu	Ala	Pro
			35				40					45			
Thr	Ser	Glu	Thr	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Val	Lys	Glu	Val	Lys	Ala	Pro
		50				55					60				
Lys	Glu	Thr	Lys	Glu	Val	Lys	Pro	Ala	Thr	Lys	Ala	Asp	Asn	Asn	Thr
65				70						75					80
Tyr	Pro	Ile	Leu	Asn	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala	Ile	Lys	Asn	Pro	Ala
				85					90					95	
Ile	Lys	Asp	Lys	Asp	His	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Pro	Ile	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	Met	Lys	Lys	Lys	Asp	Gly	Thr	Gln	Gln	Phe	Tyr	His	Tyr	Ala	Ser
			115				120						125		
Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Arg	Val	Ile	Phe	Thr	Asp	Ser	Lys	Pro	Glu	Ile
			130				135					140			
Glu	Leu	Gly	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Phe	Trp	Arg	Lys	Phe	Glu	Val	Tyr
145				150						155					160
Glu	Gly	Asn	Lys	Lys	Leu	Pro	Ile	Lys	Leu	Val	Ser	Tyr	Asp	Thr	Val
				165					170					175	
Lys	Asp	Tyr	Ala	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Ala
			180					185						190	
Val	Lys	Ile	Val	Ser	Ser	Thr	His	Phe	Asn	Asn	Lys	Glu	Glu	Lys	Tyr
			195				200					205			
Asp	Tyr	Thr	Leu	Met	Glu	Phe	Ala	Gln	Pro	Ile	Tyr	Asn	Ser	Ala	Gly
						215						220			
Lys	Phe	Lys	Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr	Lys	Ala	Glu	Lys	Leu	Leu	Ser	Pro
225				230						235					240
Tyr	Lys	Lys	Ala	Lys	Thr	Leu	Glu	Arg	Gln	Val	Tyr	Glu	Leu	Asn	Lys
				245					250					255	
Ile	Gln	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Lys	Leu	Lys	Ala	Glu	Tyr	Lys	Lys	Lys
			260					265						270	
Leu	Glu	Glu	Thr	Lys	Lys	Ala	Leu	Asp	Glu	Gln	Val	Lys	Ser	Ala	Ile
			275				280						285		
Thr	Glu	Phe	Gln	Asn	Val	Gln	Pro	Thr	Asn	Glu	Lys	Met	Thr	Asp	Leu
						295						300			
Gln	Asp	Thr	Lys	Tyr	Val	Val	Tyr	Glu	Ser	Val	Glu	Asn	Asn	Glu	Ser
305					310					315					320
Met	Met	Asp	Thr	Phe	Val	Lys	His	Pro	Ile	Lys	Thr	Gly	Met	Leu	Asn
				325						330				335	
Gly	Lys	Lys	Tyr	Met	Val	Met	Glu	Thr	Thr	Asn	Asp	Asp	Tyr	Trp	Lys
				340				345					350		
Asp	Phe	Met	Val	Glu	Gly	Gln	Arg	Val	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Ala
			355				360						365		
Lys	Asn	Asn	Thr	Arg	Thr	Ile	Ile	Phe	Pro	Tyr	Val	Glu	Gly	Lys	Thr
			370				375						380		

Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Ala Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Thr Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Thr Pro Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Ser Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Thr Thr Lys Pro Ala Lys Ala Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Glu Thr Thr Ile Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Glu Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 24  
 <211> 568  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 24  
 Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Ser Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Ala Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Glu Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Thr Lys Ala Asp Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160

Glu Gly Asn Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ser Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Glu Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Ala Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Thr Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Thr Pro Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Ser Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Ala Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Glu Thr Thr Ile Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Glu Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 25  
 <211> 568

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; ORF0657nH

&lt;400&gt; 25

Ala	Glu	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Ile	Thr	Glu	Thr	Gln	Pro	Lys	Thr	Glu
1				5					10					15	
Ala	Val	Ala	Ser	Pro	Thr	Thr	Thr	Thr	Glu	Lys	Ala	Pro	Glu	Ala	Lys
			20						25				30		
Pro	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Ser	Val	Ser	Asn	Lys	Glu	Val	Ala	Ala	Pro
			35				40					45			
Thr	Thr	Glu	Thr	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Val	Lys	Glu	Val	Lys	Ala	Pro
						55					60				
Asn	Glu	Thr	Lys	Glu	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Lys	Ser	Asp	Asn	Asn	Thr
65					70					75					80
Tyr	Pro	Ile	Leu	Asn	Glu	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala	Ile	Lys	Asn	Pro	Ala
				85					90				95		
Ile	Lys	Asp	Lys	Asp	His	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Pro	Ile	Asp	Phe
				100				105					110		
Glu	Met	Lys	Lys	Lys	Asp	Gly	Thr	Gln	Gln	Phe	Tyr	His	Tyr	Ala	Ser
							120					125			
Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Arg	Val	Ile	Phe	Thr	Asp	Ser	Lys	Pro	Glu	Ile
						135					140				
Glu	Leu	Gly	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Phe	Trp	Arg	Lys	Phe	Glu	Val	Tyr
145					150					155					160
Glu	Gly	Asp	Lys	Lys	Leu	Pro	Ile	Lys	Leu	Val	Ser	Tyr	Asp	Thr	Val
					165				170					175	
Lys	Asp	Tyr	Ala	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Ala
				180				185					190		
Val	Lys	Ile	Val	Ser	Ser	Thr	His	Phe	Asn	Asn	Lys	Glu	Glu	Lys	Tyr
							200					205			
Asp	Tyr	Thr	Leu	Met	Glu	Phe	Ala	Gln	Pro	Ile	Tyr	Asn	Ser	Ala	Asp
						215					220				
Lys	Phe	Lys	Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr	Lys	Ala	Glu	Lys	Leu	Leu	Ala	Pro
225						230				235					240
Tyr	Lys	Lys	Ala	Lys	Thr	Leu	Glu	Arg	Gln	Val	Tyr	Glu	Leu	Asn	Lys
					245				250					255	
Ile	Gln	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Lys	Leu	Lys	Ala	Glu	Tyr	Lys	Lys	Lys
				260				265					270		
Leu	Glu	Glu	Thr	Lys	Lys	Ala	Leu	Asp	Glu	Gln	Val	Lys	Ser	Ala	Ile
							280					285			
Thr	Glu	Phe	Gln	Asn	Val	Gln	Pro	Thr	Asn	Glu	Lys	Met	Thr	Asp	Leu
						295					300				
Gln	Asp	Thr	Lys	Tyr	Val	Val	Tyr	Glu	Ser	Val	Glu	Asn	Asn	Glu	Ser
305						310				315					320
Met	Met	Asp	Thr	Phe	Val	Lys	His	Pro	Ile	Lys	Thr	Gly	Met	Leu	Asn
				325					330					335	
Gly	Lys	Lys	Tyr	Met	Val	Met	Glu	Thr	Thr	Asn	Asp	Asp	Tyr	Trp	Lys
				340				345					350		
Asp	Phe	Met	Val	Glu	Gly	Glu	Arg	Val	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Ala
				355			360					365			
Lys	Asn	Asn	Thr	Arg	Thr	Ile	Ile	Phe	Pro	Tyr	Val	Glu	Gly	Lys	Thr
						370						380			

Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Ala Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Thr Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Thr Ala Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Ser Pro Ser Val Glu Lys Glu Ile Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Ala Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Ser Ala Ser Ser Glu Thr Thr Lys Gly Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Asn Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 26  
 <211> 568  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 26  
 Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Ile Thr Glu Thr Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Ala Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Val Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Thr Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Asn Glu Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Ala Lys Ser Asp Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Glu Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160



Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Glu Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Glu Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Ala Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Thr Ala Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Ser Pro Ser Val Glu Lys Glu Ile Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Ala Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Ser Ala Ser Ser Glu Thr Thr Lys Gly Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Asn Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 27

<211> 570

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; ORF0657nH

&lt;400&gt; 27

```

Met Gly Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys
 1           5           10           15
Thr Glu Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu
 20           25           30
Thr Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu
 35           40           45
Ala Pro Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys
 50           55           60
Ala Pro Lys Glu Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn
 65           70           75           80
Asn Thr Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn
 85           90           95
Pro Ala Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile
 100          105          110
Asp Phe Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr
 115          120          125
Ala Ser Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro
 130          135          140
Glu Ile Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu
 145          150          155          160
Val Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp
 165          170          175
Thr Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr
 180          185          190
Lys Ala Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu
 195          200          205
Lys Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser
 210          215          220
Ala Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu
 225          230          235          240
Ala Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu
 245          250          255
Asn Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys
 260          265          270
Lys Lys Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser
 275          280          285
Ala Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr
 290          295          300
Asp Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn
 305          310          315          320
Glu Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met
 325          330          335
Leu Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr
 340          345          350
Trp Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys
 355          360          365
Asp Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly
 370          375          380

```

Lys Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp  
 385 390 395 400  
 Tyr Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr  
 405 410 415  
 Lys Ala Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser  
 420 425 430  
 Ala Lys Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser  
 435 440 445  
 Pro Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn  
 450 455 460  
 Lys Gln Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser  
 465 470 475 480  
 Gly Lys Gly Val Thr Leu Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu  
 485 490 495  
 Ser Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val  
 500 505 510  
 Ala Lys Pro Thr Thr Gly Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln  
 515 520 525  
 Thr Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys  
 530 535 540  
 Ala Asn Ile Lys His Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn  
 545 550 555 560  
 Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565 570

<210> 28

<211> 654

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> SEQ ID NO:2 модифицирована так, что она содержит глицин  
 после аминоконцевого метионина и карбокси-концевой His-метки

<400> 28

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

Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe Glu Met Lys Lys Lys Asp  
 145 150 155 160  
 Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser Ser Val Lys Pro Ala Arg  
 165 170 175  
 Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile Glu Leu Gly Leu Gln Ser  
 180 185 190  
 Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu  
 195 200 205  
 Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile  
 210 215 220  
 Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile Val Ser Ser  
 225 230 235 240  
 Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu  
 245 250 255  
 Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu  
 260 265 270  
 Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr  
 275 280 285  
 Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro  
 290 295 300  
 Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Asp Thr Lys Lys  
 305 310 315 320  
 Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val  
 325 330 335  
 Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val  
 340 345 350  
 Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met Met Asp Thr Phe Val  
 355 360 365  
 Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val  
 370 375 380  
 Met Glu Thr Thr Asn Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met Val Glu Gly  
 385 390 395 400  
 Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr  
 405 410 415  
 Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val  
 420 425 430  
 Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr His Val Arg  
 435 440 445  
 Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Thr Asp Lys Ser Asn  
 450 455 460  
 Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Ala Thr Pro Ala  
 465 470 475 480  
 Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys  
 485 490 495  
 Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Leu Pro Ser Val Glu Lys  
 500 505 510  
 Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Thr Pro Ala Thr  
 515 520 525  
 Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys  
 530 535 540  
 Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser  
 545 550 555 560  
 Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala  
 565 570 575

Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp  
 580 585 590  
 Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala  
 595 600 605  
 Lys Ser Leu Pro Gln Thr Gly Glu Glu Ser Asn Lys Asp Met Thr Leu  
 610 615 620  
 Pro Leu Met Ala Leu Leu Ala Leu Ser Ser Ile Val Ala Phe Val Leu  
 625 630 635 640  
 Pro Arg Lys Arg Lys Asn Leu Glu His His His His His His  
 645 650

<210> 29

<211> 1962

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Полноразмерный ORF0657n+карбоксо-концевая His-метка

<400> 29

```

atgaacaaac agcaaaaaga atttaaatca ttttattcaa ttagaaagtc atcactaggc 60
gttgcattctg tagcaattag tacactttta ttattaatgt caaatggcga agcacaagca 120
gcagctgaag aaacaggtgg tacaataca gaagcacaac caaaaactga agcagttgca 180
agtccaacaa caacattctga aaaagctcca gaaactaac cagtagctaa tgctgtctca 240
gtatctaata aagaagttga ggcccctact tctgaaacaa aagaagctaa agaagttaaa 300
gaagttaaag cccctaagga acaaaaagaa gttaaaccag cagcaaaagc cactaacaat 360
acatatccta ttttgaatca ggaacttaga gaagcgatta aaaaccctgc aataaaagac 420
aaagatcata gcgcaccaa ctctcgtcca attgattttg aaatgaaaa gaaagatgga 480
actcaacagt tttatcatta tgcaagttct gttaaaccctg ctagagttat tttcactgat 540
tcaaaaccag aaattgaatt aggattacaa tcaggtcaat tttggagaaa atttgaagtt 600
tatgaagtg acaaaaagtt gccaatataa ttagtatcat acgatactgt taaagattat 660
gttaccattc gttctctgt atcaaacgga acaaaagctg ttaaattgt tagttcaaca 720
cacttcaata acaaaagaaga aaaatcagat tacacattaa tgggaattcg acaaccaatt 780
tataacagtg cagataaatt caaaactgaa gaagattata aagctgaaaa attattagcg 840
ccatataaaa aagcgaaaac actagaaaga caagtttatg aattaataa aattcaagat 900
aaacttctctg aaaaattaaa ggctgagtac aagaagaat tagaggatac aaagaagct 960
ttagatgagc aagtgaatc agctattact gaattccaaa atgtacaacc aacaaatgaa 1020
aaaatgactg atttacaaga taaaaaatat gttgtttatg aaagtgttga gaataacgaa 1080
tctatgatgg atacttttgt taacaccct attaaaacag gtatgcttaa cggcaaaaaa 1140
tatatggtca tggaaactac taatgacgat tactggaaag atttcatggt tgaaggtcaa 1200
cgtgttagaa ctataagcaa agatgctaaa aataactacta gaacaattat tttccatat 1260
gttgaaggta aaactctata tgatgctatc gttaaagttc acgtaaaaac gattgattat 1320
gatggacaat accatgtcag aatcgttgat aaagaagcat ttacaaaagc caataccgat 1380
aatctaaca aaaaagaaca acaagataac tcagctaaga aggaagctac tccagctacg 1440
cctagcaaac caacaccatc acctgttgaa aaagaatcac aaaaacaaga cagccaaaaa 1500
gatgacaata acaattacc aagtgttgaa aaagaaaatg acgcatctag tgagtcaggt 1560
aaagacaaaa cgctgctac aaaaccaact aaaggtgaag tagaatcaag tagtacaact 1620
ccaactaagg tagtatctac gactcaaaat gttgcaaaac caacaactgc ttcatacaaaa 1680
acaacaaaag atgttgttca aacttcagca ggttctagcg aagcaaaaaga tagtgctcca 1740
ttacaaaaag caaacattaa aaacacaaat gatggacaca ctcaaagcca aaacaataaa 1800
aatacacaaag aaaataaagc aaaatcatta ccacaactg gtgaagaatc aaataaagat 1860
atgacattac cattaatggc attattagct ttaagtagca tcggttcatt cgtattacct 1920
agaaaacgta aaaacctcga gcaccaccac caccaccact ga 1962
    
```

<210> 30

&lt;211&gt; 1737

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; ORF0657nH+карбокси-концевая His-метка

&lt;400&gt; 30

```

atgaacgctg aаgааасаgу tggтасаааt асаgааgсаc аассааааас tgaagcagtt 60
gсааgtссаа саасаасатс tgaааааgсt ссаgааааста аассаgtagc таатgсtgtc 120
tcagtatcta атаааgааgt tgaggccccct acttctgааа сааааgааgс тааgааgтт 180
ааgааgттa ааgсccсtаа ggааасаааа gааgtтааас саgсаgсааа агссаастаас 240
аатасаатс сtаttttgаа tcaggааастт агаgааgсgа tтааааассс tgсаатаааа 300
gасаааgатс атаgсgсасс ааасctсtсgt ссаатtgатт ttgааатgаа ааgаааgат 360
ggаасtсаас агttttатса ttatgсааgt tctgtтааас сtgсtagаgt таttttсасс 420
gattсаааас саgаааатgа атtaggатта саатсаggтс аатtttgгag аааатttgаа 480
gtttatgааg gtgссааааа gtгссааатт ааатtagтат саtасgатас tgттaааgат 540
tatgсttаса ttсgtctctc tgтатсааас ggаасааааg сtgттaаааt tgттagттса 600
асасасттса атаасаааgа агаааааатас gаттасасат таатggаатт сgсасаасса 660
атттатааса gtgсagатаа аттсаааасг гааgааgатт атаааgсtgа ааааттата 720
ggссатата аааааgсgаа аасасгtagаа агасааgттт атgааттааа тааааттсаа 780
gатааасттс сtgааааатт ааaggсtgаg тасааgааgа аатtagаggа тасаааgааа 840
gсттtagатg агсааgtgаа атсаgсtатт асггааттсс аааатgtаса ассаасааат 900
gаааааатgа сtgатттаса агатасаааа таtgттgtтт атgаааgtgt tgаgаатаас 960
gаатсtатgа tggгатасттт tgттaааасас ссаттатаааа саggtатgсt таасggсааа 1020
ааатататgg тсаtgгааас tactаатgас gаттасгга ааgатттсат ggттgаaggт 1080
саасgtgттa гаасгтатааg саааgатgсt ааааатаата сtagаасаат таttttссса 1140
таtgттgааg gтаааасгсt ататgатgсt атсгттaааg ттсасgtааа аасgатtgат 1200
таtgатggас аатассатgt саgаатсgtt gатаааgааg саттасааа агссаатасс 1260
gатааатсга асаааааgа асаасааgат аасгсаgсга агааggааgс tactссagсt 1320
асгссгtagса аассаасасс атсассгтт gаааааgаат сасаааааса агасасгссаа 1380
ааgатgаса атааасаатт ассааgtтт gаааааgааа атgасgсатс таgtgатгса 1440
ggтаааgаса ааасgссггс тасаааасса асгтааaggгг ааgtаgаатс ааgtаgtаса 1500
асгссаасга агgtаgtатс тасgасгсаа аатgtггсаа аассаасаас tgсттсатса 1560
аааасаасаа ааgатgtггт тсааасгтса гсaggtтсга сgгааgсааа агатаgtgсt 1620
ссаттасааа ааgсааасат тааааасаса аатgатggас асасгсгааg ссаааасаат 1680
ааааатасас ааgаааатаа агсаааатса сгсgасgасс ассассасса ссасгга 1737

```

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 1941

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

<223> кодирует SEQ ID NO:28 без карбокси-концевой His-метки  
и представляет собой последовательность, оптимизированную  
по кодонам для экспрессии в дрожжах

&lt;400&gt; 31

```

atgggтааса агсаасаааа ggaattcaag tctttctact ссатtagааа gtcttccttg 60
ggтgtгстт сtgсгсгсат сгсассгтг ttgtггттга tgtсгаасgг tgaagсгсаа 120
gсггсггсгг ааgааасггг tggтассаас асггааgсгс аассаааgас сgааgсггс 180
gсггссссаа ссасгасгсгг tgаааaggгс ссagааасга агссagттгс таасgсггс 240
тсггттггта асааggааgt сgааgсгсса асггсггааа сгаaggааgс таaggааgтт 300
аaggааgtса агgгсгссаа ggааасгтааg гааgtсааgс саgсггсгаа ggгтассаас 360
аасасггтасс саатттггаа ссааgаатгг агаgааgсга ттааgаассс агсгтатсааg 420

```

```

gacaaggacc actccgctcc aaactctaga ccaatcgact tcgaaatgaa gaagaaggac 480
ggtagccaac aattctacca ctacgcgtcc tctgtcaagg cagctagagt tattttcacc 540
gactetaagc cagaaatcga attgggtttg caatccggtc aattctggag aaagtccgaa 600
gtctacgaag gtgacaagaa gttgccattt aagttgggtt cctacgacac cgtcaaggac 660
tacgcttaca tcagattctc cgtttctaac ggtactaagg ctgtcaagat tgtctcttcc 720
accacttca acaacaagga agaaaagtac gactacactt tgatggaatt cgctcaacca 780
atttacaact ctgctgacaa gttcaagacc gaagaagact acaaggctga aaagttggtg 840
gctccataca agaaggctaa gactttggaa agacaagttt acgaattgaa caagatccaa 900
gacaagttgc cagaaaagtt gaaggctgaa tacaagaaga agttggaaga caccaagaag 960
gctttggacg aacaagtcaa gtccgctatc accgaattcc aaaacgttca accaactaac 1020
gaaaagatga ctgacttgca agacactaag tacgtcgtct acgaatccgt cgaaaacaac 1080
gaatccatga tggacacctt cgttaagcac ccaattaaga ctgggtatgtt gaacggtaag 1140
aagtacatgg tcatggaaac cactaacgac gactactgga aggacttcat ggttgaagg 1200
caaagagtca gaaccatctc caaggacgct aagaacaaca ctagaaccat tatcttccca 1260
tacgttgaag gtaagacttt gtacgacgct atcgtcaagg ttcacgtaa gactattgac 1320
tacgacggtc aataccacgt tagaattggt gacaaggaag ctttcaccaa ggctaacc 1380
gacaagtcca acaagaagga acaacaagac aactctgcta agaaggaagc taccacagct 1440
accccatcta agccaacccc atctccagtt gaaaaggaat ctcaaaagca agactcccaa 1500
aaggacgaca acaagcaatt gccatccgtc gaaaaggaaa acgacgcgct tcttgaatcc 1560
ggtaaggaca agactccagc taccaagcca actaagggtg aagttgaatc ttctctact 1620
actccaacca aggttgctct cactaccca aacgctgcta agccaactac cgcttcttcc 1680
aagactacca aggacgttgt ccaaacttct gctggttcct ctgaagctaa ggactctgct 1740
ccattgcaaa aggttaacat caagaacacc aacgacggtc acaccaatc ccaaaacaac 1800
aagaacactc aagaaaacaa ggctaagtct ttgccacaaa ccggtgaaga atccaacaag 1860
gacatgacct tgccattgat ggctttggtt gctttgtctt ccatcgttgc tttcgtcttg 1920
ccaagaaaga gaagaacta a

```

<210> 32

<211> 1710

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует SEQ ID NO:3 и представляет собой последовательность, оптимизированную по кодомам для экспрессии в дрожжах

<400> 32

```

atggctgaag aaactgggtg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgtc 60
tccccacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtcca agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggaa gtcaagccag ctgctaaggc taccaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa gaaggacggt 360
acccaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagttat tttcaccgac 420
tctaagccag aatcgaatt gggtttgcaa tccggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaagggt acaagaagtt gccaatgaag ttggtttcct acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctccgt ttctaacggt actaaggctg tcaagattgt ctcttcacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggaaatcgc tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaaa gttgttggct 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggaagacac caagaaggct 840
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgctga aaacaacgaa 960
tccatgatgg acaccttctg taagcaccca attaagactg gtatgttgaa cggtaagaag 1020
tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaaggtaaa 1080

```

```

agagtcagaa ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaagggtc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggtcaat accacgtag aattggtgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaagyaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320
ccatctaagc caacccccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga cttccaaaag 1380
gacgacaaca agcaattgcc atccgctgaa aaggaaaacg acgctcttc tgaatccggt 1440
aaggacaaga ctccagctac caagccaact aaggggtaag ttgaatcttc ctctactact 1500
ccaaccaagg ttgtctccac tacccaaaac gtcgtaagc caactaccgc ttcttccaag 1560
actaccaagg acgttgtcca aacttctgct ggttcctctg aagctaagga ctctgctcca 1620
ttgcaaaaagg ctaacatcaa gaacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1680
aacactcaag aaaacaaggc taagtcttaa 1710

```

<210> 33

<211> 1341

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует SEQ ID NO:1 и представляет собой последовательность, оптимизированную по кодомам для экспрессии в дрожжах

<400> 33

```

atggctgaag aaactggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgtc 60
tcccaacca ctaccttga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtcca agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggaa gtcaagccag ctgctaaggc taccaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact cgcctccaaa ctctagacca atcgacttcg aaatgaagaa gaaggacggt 360
accaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagttat tttaccgac 420
tctaagccag aatcgaatt gggtttgcaa tccggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaagggt acaagaagtt gccaatgaag ttggtttcct acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctcgtt ttctaacggt actaaggctg tcaagattgt ctcttcacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggattcgc tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaa gttggtggct 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aaagtccag aaaagtggaa ggctgaatac aagaagaagt tggagacac caagaaggct 840
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgctga aaacaacgaa 960
tccatgatgg acaccttctg taagcaccca attaagactg gtatggtgaa cggtagaag 1020
tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaagggtcaa 1080
agagtcagaa ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaagggtc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggtcaat accacgtag aattggtgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320
ccatctaagc caacccccata a 1341

```

<210> 34

<211> 1710

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и представляет собой последовательность, оптимизированную по кодомам для экспрессии в дрожжах



&lt;400&gt; 34

```

atggctgaag aaactggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgct 60
tccccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtcca agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggaa gtcaagccag ctgctaaggc taccaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact cgcctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa gaaggacggt 360
acccaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag cttagattat tttcaccgac 420
tctaagccag aaatcgaatt gggtttgcaa tccgggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaagggtg acaagaagtt gccaatgaag ttggtttctt acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctccgt ttctaacggt actaaggctg tcaagattgt ctctccacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggatttcgc tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaa gttgttggct 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggagacac caagaaggct 840
ttggacgaac acttcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 960
tccatgatgg acacctctgt taagcaccca attaagactg gtatgttgaa cggtaagaag 1020
tacatgggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaagggtcaa 1080
agagtccaga ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat ctcccatc 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaagggtc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggtcaat accacgttag aattgttgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320
ccatctaagc caaccccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctcccaaaaag 1380
gacgacaaca agcaattgcc atccgtcga aaggaaaaac acgctcttc tgaatccggt 1440
aaggggtgta ctttggctac caagccaaact aaggggtgaa ttgaatcttc ctctactact 1500
ccaaccaagg ttgtctccac taccctaaac gtcgctaagc caactaccgg ttcttccaag 1560
actaccaagg acgtttgtcca aacttctgct ggttcctctg aagctaagga ctctgctcca 1620
ttgcaaaaag ctaacatcaa gcacaccaac gacggtcaca ccaatccca aaacaacaag 1680
aacactcaag aaaacaaggc taagtcttaa 1710

```

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 1710

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

<223> Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и представляет собой последовательность, оптимизированную по кодонам для экспрессии в дрожжах

&lt;400&gt; 35

```

atggctgaag aaactggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgct 60
tccccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtcca agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggaa gtcaagccag ctgctaaggc taccaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact cgcctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa gaaggacggt 360
acccaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag cttagattat tttcaccgac 420
tctaagccag aaatcgaatt gggtttgcaa tccgggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaagggtg acaagaagtt gccaatgaag ttggtttctt acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctccgt ttctaacggt actaaggctg tcaagattgt ctctccacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggatttcgc tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaa gttgttggct 720

```

ccatacaaga	aggctaagac	tttggaaaga	caagtttacg	aattgaacaa	gatccaagac	780
aagttgccag	aaaagttgaa	ggctgaatac	aagaagaagt	tggaagacac	caagaaggct	840
ttggacgaac	aagtcaagtc	cgctatcacc	gaattccaaa	acgttcaacc	aactaacgaa	900
aagatgactg	acttgcaaga	actaagtac	gtcgtctacg	aatccgtcga	aaacaacgaa	960
tccatgatgg	acaccttcgt	taagcaccca	attaagactg	gtatggtgaa	cggtagaag	1020
tacatggtca	tggaaaccac	taacgacgac	tactggaagg	acttcatggt	tgaaggtaa	1080
agagtcagaa	ccatctccaa	ggacgctaag	aacaacacta	gaaccattat	cttcccatac	1140
gttgaaggta	agactttgta	cgacgctatc	gtcaaggttc	acgtcaagac	tattgactac	1200
gacggtaaat	accacgtag	aattggtgac	aaggaagctt	tcaccaaggc	taacaccgac	1260
aagtccaaca	agaaggaaca	acaagacaac	tctgctaaga	aggaagctac	cccagctacc	1320
ccatctaagc	caaccccatc	tccagttgaa	aaggaatctc	aaaagcaaga	ctcccaaaaag	1380
gacgacaaca	agcaattgcc	atccgtcga	aaggaaaaacg	acgcgtcttc	tgaatccggt	1440
aagggcgtca	ctttggctac	caagccaact	aaggggtgaag	ttgaatcttc	ctctactact	1500
ccaaccaagg	ttgtctccac	tacccaaaac	gtcgtctaagc	caactaccgg	ttcttccaag	1560
actaccaagg	acgttgtcca	aacttctgct	ggttcctctg	aagctaagga	ctctgctcca	1620
ttgcaaaagg	ctaacatcaa	gcacaccaac	gacggtcaca	cccaatccca	aaacaacaag	1680
aacactcaag	aaaacaaggc	taagtcttaa				1710

<210> 36

<211> 1710

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и представляет собой последовательность, оптимизированную по кодам для экспрессии в дрожжах

<400> 36

atggctgaag	aaactggtgg	taccaaacact	gaagctcaac	caaagaccga	agctgtcgtc	60
tcccaacca	ctaccttga	aaaggctcca	gaaactaagc	cagttgctaa	cgctgtctcc	120
gtttctaaga	aggaagtcga	agctccaacc	tccgaaacta	aggaagctaa	ggaagttaag	180
gaagtcgaag	ctccaaagga	aactaaggaa	gtcaagccag	ctgctaaggc	taccaacaac	240
acttaccxaa	ttttgaacca	agaattgaga	gaagctatta	agaaccagc	tatcaaggac	300
aaggaccact	ccgtccaaa	ctctagacca	atcgacttcg	aaatgaagaa	gaaggacggt	360
acccaacaat	tctaccacta	cygctcctct	gtcaagccag	ctagagttat	tttaccgac	420
tctaagccag	aatcgaatt	gggtttgcaa	tccggtcaat	tctggagaaa	gttcgaagtc	480
tacgaagggtg	acaagaagtt	gccaatagg	ttggtttct	acgacaccgt	caaggactac	540
gcttacatca	gattctccgt	ttctaacggt	actaaggctg	tcaagattgt	ctcttccacc	600
cacttcaaca	acaaggaaga	aaagtacgac	tacactttga	tggatttcg	tcaaccaatt	660
tacaactctg	ctgacaagtt	caagaccgaa	gaagactaca	aggtgaaaa	gttgttggct	720
ccatacaaga	aggctaagac	tttggaaaga	caagtttacg	aattgaacaa	gatccaagac	780
aagttgccag	aaaagttgaa	ggctgaatac	aagaagaagt	tggaagacac	caagaaggct	840
ttggacgaac	aagtcaagtc	cgctatcacc	gaattccaaa	acgttcaacc	aactaacgaa	900
aagatgactg	acttgcaaga	actaagtac	gtcgtctacg	aatccgtcga	aaacaacgaa	960
tccatgatgg	acaccttcgt	taagcaccca	attaagactg	gtatggtgaa	cggtagaag	1020
tacatggtca	tggaaaccac	taacgacgac	tactggaagg	acttcatggt	tgaaggtaa	1080
agagtcagaa	ccatctccaa	ggacgctaag	aacaacacta	gaaccattat	cttcccatac	1140
gttgaaggta	agactttgta	cgacgctatc	gtcaaggttc	acgtcaagac	tattgactac	1200
gacggtaaat	accacgtag	aattggtgac	aaggaagctt	tcaccaaggc	taacaccgac	1260
aagtccaaca	agaaggaaca	acaagacaac	tctgctaaga	aggaagctac	cccagctacc	1320
ccatctaagc	caaccccatc	tccagttgaa	aaggaatctc	aaaagcaaga	ctcccaaaaag	1380
gacgacaaca	agcaattgcc	atccgtcga	aaggaaaaacg	acgcgtcttc	tgaatccggt	1440
aaggggtgta	ctttggctac	caagccaact	aaggggtgaag	ttgaatcttc	ctctactact	1500
ccaaccaagg	ttgtctccac	tacccaaaac	gtcgtctaagc	caactaccgg	ttcttccaag	1560

actaccaagg acgttgtcca aacttctgct ggttcctctg aagctaagga ctctgctcca 1620  
 ttgcaaaagg ctaacatcaa gcacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1680  
 aacactcaag aaaacaaggc taagtcttaa 1710

<210> 37

<211> 1710

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин,  
 и представляет собой последовательность, оптимизированную по  
 кодомам для экспрессии в дрожжах

<400> 37

atggctgaag aaactgggtg taccacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgtc 60  
 tccccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120  
 gtttctaaca aggaagtcca agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180  
 gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggaa gtcaagccag ctgctaaggc taccaacaac 240  
 acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300  
 aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa gaaggacggt 360  
 acccaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagttat tttcaccgac 420  
 tctaagccag aaatcgaatt gggtttgcaa tccgggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480  
 tacgaagggtg acaagaagtt gccaatgaag ttggtttctc acgacaccgt caaggactac 540  
 gcttacatca gattctccgt ttctaaccgt actaaggctg tcaagattgt ctcttccacc 600  
 cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggatttcgc tcaaccaatt 660  
 tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaaa gttgttggct 720  
 ccatacaaga aggctaagac tttggaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780  
 aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tgggaagacac caagaaggct 840  
 ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acggtcaacc aactaacgaa 900  
 aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgctga aaacaacgaa 960  
 tccatgatgg acaccttctg taagcaccca attaagactg gtatgtttaa cggtaagaag 1020  
 tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaaggtaaa 1080  
 agagtcagaa ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat ctctccatac 1140  
 gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaagggtc acgtcaagac tattgactac 1200  
 gacggtcaat accacgtag aattgttgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260  
 aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320  
 ccatctaagc caacccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctccccaaaag 1380  
 gacgacaaca agcaattgcc atccgtcga aaggaaaacg acgctcttc tgaatccggt 1440  
 aagggcggtta ctttggctac caagccaact aaggggtgaag ttgaatcttc ctctactact 1500  
 ccaaccaagg ttgtctccac taccctaac gtcgctaagc caactaccgg ttcttccaag 1560  
 actaccaagg acgttgtcca aacttctgct ggttcctctg aagctaagga ctctgctcca 1620  
 ttgcaaaagg ctaacatcaa gcacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1680  
 aacactcaag aaaacaaggc taagtcttaa 1710

<210> 38

<211> 1710

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин,  
 и представляет собой последовательность, оптимизированную по  
 кодомам для экспрессии в дрожжах

&lt;400&gt; 38

```

atggctgaag aaactggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgct 60
tccccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtcga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggaa gtcaagccag ctgctaaggc taccaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact cgcctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa gaaggacggt 360
acccaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagttat tttcaccgac 420
tctaagccag aatcgaatt gggtttgcaa tccgggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaaggtg acaagaagtt gccaatgaag ttggtttctt acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctccgt ttctaacggt actaaggctg tcaagattgt ctcttcacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggattcgc tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaa gttgttggct 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aagttgccag aaaagtgaag ggctgaatac aagaagaagt tggagacac caagaaggct 840
ttggacgaac aagtcgaagc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 960
tccatgatgg acacctctgt taagcaccca attaagactg gtatgttgaa cggttaagaag 1020
tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaaggtaaa 1080
agagtcagaa ccctctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat ctcccatc 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggctc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggtcaat accacgtag aattgttgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320
ccatctaagc caaccccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctcccaaaag 1380
gacgacaaca agcaattgcc atccgtcga aaggaaaacg acgctcttc tgaatccggt 1440
aaggytgtca ctttagctac caagccaact aaggytgaag ttgaatcttc ctctactact 1500
ccaaccaagg ttgtctccac taccaaaac gtcgctaagc caactaccgg ttcttccaag 1560
actaccaagg acgttgctca aacttctgct ggttcctctg aagctaagga ctctgctcca 1620
ttgcaaaagg ctaacatcaa gcacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1680
aacactcaag aaaacaaggc taagtcttaa 1710

```

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 1710

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

<223> Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и представляет собой последовательность, оптимизированную по кодонам для экспрессии в дрожжах

&lt;400&gt; 39

```

atggctgaag aaactggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgct 60
tccccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtcga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggaa gtcaagccag ctgctaaggc taccaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact cgcctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa gaaggacggt 360
acccaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagttat tttcaccgac 420
tctaagccag aatcgaatt gggtttgcaa tccgggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaaggtg acaagaagtt gccaatgaag ttggtttctt acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctccgt ttctaacggt actaaggctg tcaagattgt ctcttcacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggattcgc tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaa gttgttggct 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780

```

```

aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggagacac caagaaggct 840
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 960
tccatgatgg acaccttcgt taagcaccca attaagactg gtatgttgaa cggtaagaag 1020
tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaag acttcatggt tgaaggtaaa 1080
agagtacaga ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggttc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggtaaat accacgtag aattggtgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320
ccatctaagc caaccccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctcccaaaag 1380
gacgacaaca agcaattgcc atccgtcgaa aaggaaaacg acgctctctc tgaatccggt 1440
aagggtgtca ctttggttac caagccaact aagggtgaag ttgaatcttc ctctactact 1500
ccaaccaagg ttgtctccac taccaaaac gtcgctaagc caactaccgg ctcttccaag 1560
actaccaagg acgttggtcca aacttctgct ggttcctctg aagctaagga ctctgctcca 1620
ttgcaaaagg ctaacatcaa gcacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1680
aacactcaag aaaacaaggc taagtcttaa 1710

```

<210> 40

<211> 1710

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и представляет собой последовательность, оптимизированную по кодомам для экспрессии в дрожжах

<400> 40

```

atggctgaag aaactggtgg taccaaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgtc 60
tccccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtctga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttgaa 180
gaagtcaagg ctccaaggaa aactaaggaa gtcaagccag ctgctaaggc taccaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgaactcg aatgaagaa gaaggacggt 360
acccaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagttat tttcaccgac 420
tctaagccag aatcgaatt gggtttgcaa tccggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaagggtg acaagaagtt gccaatlaag ttggtttcct acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctccgt ttctaaccgt actaaggctg tcaagattgt ctctccacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtagcag tacactttga tggaaattcg tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggtgaaaa gttgttggtc 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggagacac caagaaggct 840
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 960
tccatgatgg acaccttcgt taagcaccca attaagactg gtatgttgaa cggtaagaag 1020
tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaaggtaaa 1080
agagtacaga ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggttc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggtaaat accacgtag aattggtgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320
ccatctaagc caaccccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctcccaaaag 1380
gacgacaaca agcaattgcc atccgtcgaa aaggaaaacg acgctctctc tgaatccggt 1440
aagggtgtta ctttagctac caagccaact aagggtgaag ttgaatcttc ctctactact 1500
ccaaccaagg ttgtctccac taccaaaac gtcgctaagc caactaccgg ttcttccaag 1560
actaccaagg acgttggtcca aacttctgct ggttcctctg aagctaagga ctctgctcca 1620

```

ttgcaaaagg ctaacatcaa gcacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1680  
aacactcaag aaaacaaggc taagtcttaa 1710

<210> 41  
<211> 1710  
<212> ДНК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Кодирует SEQ ID NO:7, содержащую аминоконцевой метионин, и представляет собой последовательность, оптимизированную по кодонам для экспрессии в дрожжах

<400> 41  
atggctgaag aaactggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgct 60  
tcccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120  
gtttctaaca aggaagtcga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180  
gaagtcaagg ctccaaggga aactaaggaa gtcaagccag ctgctaaggc taccaacaac 240  
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300  
aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa gaaggacggt 360  
accaacaact tetaccacta cgcgtctctc gtcaagccag cttagagttat tttcaccgac 420  
tctaagccag aatcgaatt gggtttgcaa tccggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480  
tacgaagggtg acaagaagt gccaattaag ttggtttcct acgacaccgt caaggactac 540  
gcttacctca gattctccgt ttctaaccgt actaaggctg tcaagattgt ctctccacc 600  
cacttcaaca acaaggaga aaagtacgac tacactttga tggattcgc tcaaccaatt 660  
tacaactctg ctgacaagt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaa gttgttggt 720  
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780  
aagttgccag aaaagttaa ggctgaatac aagaagaagt tggaaagac caagaaggct 840  
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900  
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 960  
tccatgatgg acacctcgt taagcaccca attaagactg gtatggttaa cggtaagaag 1020  
tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaaggtaaa 1080  
agagtcagaa ccactctcaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1140  
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggttc acgtcaagac tattgactac 1200  
aacggtcaat accacgttag aattggtgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260  
cagttccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320  
ccatctaagc caaccccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctcccaaaag 1380  
gacgacaaca agcaattgcc atccgtcga aaggaaaac acgctcttc tgaatccggt 1440  
aagggtggtta ctttggttac caagccaact aagggtgaa ttgaatcttc ctctactact 1500  
ccaaccaagg ttgtctccac tacccaaac gtcgctaagc caactaccgg ctcttccaag 1560  
actaccaagg acgttgcca aacttctgct ggttcctctg aagctaagga ctctgctcca 1620  
ttgcaaaagg ctaacatcaa gcacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1680  
aacactcaag aaaacaaggc taagtcttaa 1710

<210> 42  
<211> 481  
<212> PRT  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> ORF0657nI+

<400> 42  
Met Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr  
1 5 10 15

Glu Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr  
 20 25 30  
 Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala  
 35 40 45  
 Pro Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala  
 50 55 60  
 Pro Lys Glu Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn  
 65 70 75 80  
 Thr Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro  
 85 90 95  
 Ala Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp  
 100 105 110  
 Phe Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala  
 115 120 125  
 Ser Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu  
 130 135 140  
 Ile Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val  
 145 150 155 160  
 Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr  
 165 170 175  
 Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys  
 180 185 190  
 Ala Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys  
 195 200 205  
 Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala  
 210 215 220  
 Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala  
 225 230 235 240  
 Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn  
 245 250 255  
 Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys  
 260 265 270  
 Lys Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala  
 275 280 285  
 Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp  
 290 295 300  
 Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu  
 305 310 315 320  
 Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu  
 325 330 335  
 Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp  
 340 345 350  
 Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp  
 355 360 365  
 Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys  
 370 375 380  
 Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys  
 405 410 415  
 Ala Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala  
 420 425 430  
 Lys Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro  
 435 440 445

Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys  
 450 455 460  
 Gln Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly  
 465 470 475 480  
 Lys

<210> 43  
 <211> 1452  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Кодирует SEQ ID NO:42 и представляет собой последовательность,  
 оптимизированную по кодонам для экспрессии в дрожжах

<400> 43  
 atggctgaag aaactggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgct 60  
 tccccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120  
 gtttctaaca aggaagtcga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180  
 gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggaa gtcaagccag ctgctaaggc taccaacaac 240  
 acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300  
 aaggaccact cgcgtccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa gaaggacggt 360  
 acccaacaat tctaccacta cgcgtctctc gtcaagccag ctagagttat tttaccgac 420  
 tctaagccag aatcgaatt gggtttgcaa tccggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480  
 tacgaagggtg acaagaagtt gccaatlaag ttggtttctt acgacaccgt caaggactac 540  
 gcttacatca gattctcctt ttctaacggt actaaggctg tcaagattgt ctcttcacc 600  
 cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggattcgc tcaaccaatt 660  
 tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggtgaaaa gttgttggt 720  
 ccatacaaga aggtaagac tttggaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780  
 aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggaaagacac caagaaggct 840  
 ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900  
 aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtctgtctag aatccgtcga aaacaacgaa 960  
 tccatgatgg acaccttcgt taagcaccca attaagactg gtatggtgaa cggtaagaag 1020  
 tacatgggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaaggtaaa 1080  
 agagtcagaa ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat ctcccatac 1140  
 gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggttc acgtcaagac tattgactac 1200  
 gacgggtcaat accacgtag aattggtgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260  
 aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320  
 ccatctaagc caacccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctcccaaaag 1380  
 gacgacaaca agcaattgcc atccgtcga aaggaaaacg acgctctctc tgaatccggt 1440  
 aagtaaggat cc 1452

<210> 44  
 <211> 605  
 <212> PRT  
 <213> ORF0657ng

<400> 44  
 Met Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr  
 1 5 10 15  
 Glu Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr  
 20 25 30  
 Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala  
 35 40 45



Pro Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala  
 50 55 60  
 Pro Lys Glu Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn  
 65 70 75 80  
 Thr Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro  
 85 90 95  
 Ala Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp  
 100 105 110  
 Phe Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala  
 115 120 125  
 Ser Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu  
 130 135 140  
 Ile Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val  
 145 150 155 160  
 Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr  
 165 170 175  
 Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys  
 180 185 190  
 Ala Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys  
 195 200 205  
 Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala  
 210 215 220  
 Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala  
 225 230 235 240  
 Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn  
 245 250 255  
 Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys  
 260 265 270  
 Lys Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala  
 275 280 285  
 Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp  
 290 295 300  
 Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu  
 305 310 315 320  
 Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu  
 325 330 335  
 Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp  
 340 345 350  
 Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp  
 355 360 365  
 Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys  
 370 375 380  
 Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys  
 405 410 415  
 Ala Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala  
 420 425 430  
 Lys Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro  
 435 440 445  
 Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys  
 450 455 460  
 Gln Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly  
 465 470 475 480

Lys Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu Ser  
 485 490 495  
 Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala  
 500 505 510  
 Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr  
 515 520 525  
 Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala  
 530 535 540  
 Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys  
 545 550 555 560  
 Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser Leu Pro Gln Thr Gly Glu Glu  
 565 570 575  
 Ser Asn Lys Asp Met Thr Leu Pro Leu Met Ala Leu Leu Ala Leu Ser  
 580 585 590  
 Ser Ile Val Ala Phe Val Leu Pro Arg Lys Arg Lys Asn  
 595 600 605

- <210> 45
- <211> 1818
- <212> ДНК
- <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует SEQ ID NO:44, содержащую amino-концевой метионин,  
 и представляет собой последовательность, оптимизированную по  
 кодомам для экспрессии в дрожжах

<400> 45

```

atggctgaag aaactggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgct 60
tccccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtcca agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggaa gtcaagccag ctgctaaggc taccaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgacttcg aaatgaagaa gaaggacggt 360
accaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtaagccag ctagagtat tttcaccgac 420
tctaagccag aatcgaatt gggtttcaa tccggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaaggtg acaagaagt gccaatgaag ttggtttctt acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctccgt ttctaaccgt actaaggctg tcaagattgt ctcttccacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggaaattcg tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagt caagaccgaa gaagactaca aggtgaaaa gttgttggct 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggaaagacac caagaaggct 840
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgctga aaacaacgaa 960
tccatgatgg acaccttctg taagcaccca attaagactg gtatggtgaa cggtaagaag 1020
tacatgggtc tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaagggtcaa 1080
agagtcaaaa ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggttc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggtcaat accacgtag aattgttgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320
ccatctaagc caaccccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctcccaaaag 1380
gacgacaaca agcaattgcc atccgtcga aaggaaaacg acgctcttc tgaatccggt 1440
aaggacaaga ctccagctac caagccaact aaggggtgaag ttgaatcttc ctctactact 1500
ccaaccaagg ttgtctccac tacccaacac gtcgctaagc caactaccgc ttcttccaag 1560
actaccaagg acgttgctca aacttctgct ggttctctctg aagctaagga ctctgctcca 1620
    
```

```

ttgcaaaagg ctaacatcaa gaacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1680
aacactcaag aaaacaaggc taagtctttg ccacaaaaccg gtgaagaatc caacaaggac 1740
atgaccttgc cattgatggc tttgttggct ttgtcttcca tcggttgctt cgtcttgcca 1800
agaaagagaa agaactaa                                     1818

```

<210> 46

<211> 1710

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует SEQ ID NO:17, содержащую amino-концевой метионин, и представляет собой последовательность, оптимизированную по кодонам для экспрессии в дрожжах

<400> 46

```

atggctgaag aaactgggtgг taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctttggct 60
tccccaacca ctaccactga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtсga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggct gtcaagccag ctgctaaggc tgacaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccсcagc tatcaaggac 300
aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgacttcg aaatgaagaa ggaaaacggт 360
gaacaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagttat tttcaccgac 420
tctaagccag aaatсgaatt gggtttgcaa tccggтcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaaggтg аcaаgaagt gccaattaag ttggtttcct acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctccgt ttctaacggт actaaggctg tcaagattgt ctcttcacc 600
cacttcaaca аcaaggaaga aaagtacgac tacactttga тggaattcgc tcaaccaant 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaaa gttgttggct 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt тggaagacac caagaaggct 840
ttggacgaac aagtcaagtc cgetatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagтac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 960
tccatgactg acaccttcgt таagcaccca аттаagactg gtatgttgaa cgttaagaaг 1020
tacatggтca тggaaaccac таacgacgac tactggaaгg acttcatggт tgaaggтcaа 1080
agagтcagaa ccatctccaa ggacgгtaag aacaacacta gaaccattat ctтccatac 1140
gttgaaggта agactttgта cgacgгtatc gtcaaggгtc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggгtcaat accacгttag aattgгttgac aaggaaгctt tcaccaaggc таacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaaca аcaagacaac tctgгtaaga aggaagгtac cccagгtacc 1320
ccatctaagc caaccсcatc тccagгtgaa aaggaaтctc aaaagcaaga ctcccaaaag 1380
gacgacaaca agcaattgгc атccггcгaa aaggaaaacг acггггcttc тgaatccггт 1440
aaggacaaga ctccagгtac caagccagгt aaggггtaag ttgaatcttc ctctactact 1500
ccaaccaagg ttgtctccac тacccaaaac gтcгггtaagc caactaccгc ttcttccaag 1560
actaccaagg acггггггcca aacttctггt gгггггctгг aagгtaagga ctctггггcca 1620
ttgcaaaagg ctaacatcaa gaacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1680
aacactcaag aaaacaaggc таagtcttaa                                     1710

```

<210> 47

<211> 1446

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует I+-область SEQ ID NO:17, представляет собой последовательность, оптимизированную по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирует иницирующий метиониновый кодон

&lt;400&gt; 47

```

atggctgaag aaactgggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctttggct 60
tccccaacca ctaccactga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtctga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaggga aactaaggct gtcaagccag ctgctaaggc tgacaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa ggaaaacggt 360
gaacaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagtatt tttcaccgac 420
tctaagccag aaatcgaatt gggtttgcaa tccggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaagggtg acaagaagtt gccaatgaag ttggtttctc acgacaccgt caaggactac 540
gettacatca gattctccgt ttctaaccggt actaaggctg tcaagattgt ctcttcacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggatttcgc tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaaa gttgttggct 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggagacac caagaaggct 840
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 960
tccatgatgg acaccttcgt taagcaccga attaagactg gtagttgaa cggaagaag 1020
tacatggatga tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaaggtcaa 1080
agagtcaaga ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttccatac 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggttc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggctcaat accacgttag aattgttgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320
ccatctaagc caaccccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctcccaaaag 1380
gacgacaaca agcaattgcc atccgtcga aaggaaaacg acgctcttc tgaatccggt 1440
aagtaa 1446

```

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 1341

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

<223> Кодированная I-область SEQ ID NO:17, представляет собой последовательность, оптимизированную по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирует инициирующий метиониновый кодон

&lt;400&gt; 48

```

atggctgaag aaactgggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctttggct 60
tccccaacca ctaccactga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtctga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaggga aactaaggct gtcaagccag ctgctaaggc tgacaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa ggaaaacggt 360
gaacaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagtatt tttcaccgac 420
tctaagccag aaatcgaatt gggtttgcaa tccggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaagggtg acaagaagtt gccaatgaag ttggtttctc acgacaccgt caaggactac 540
gettacatca gattctccgt ttctaaccggt actaaggctg tcaagattgt ctcttcacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggatttcgc tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaaa gttgttggct 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggagacac caagaaggct 840
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 960

```

```

tccatgatgg acaccttcgt taagcaccca attaagactg gtatggtgaa cggtaagaag 1020
tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaagggtcaa 1080
agagtcagaa ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggttc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggtcaat accacgttag aattggtgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320
ccatctaagc caaccccata a 1341

```

<210> 49

<211> 1938

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует полноразмерный ORF0657n, содержащий SEQ ID NO:17, модифицированную так, что она содержит глицин после аминоконцевого метионина и представляет собой последовательность, оптимизированную по кодомам для экспрессии в дрожжах

<400> 49

```

atgggtaaca agcaacaaaa ggaattcaag tctttctact ccattagaaa gtcttccttg 60
gggtgtgctt ctgtcgctat ctccaccttg ttgttgttga tgtctaacgg tgaaggtcaa 120
gctgctgaag aaactgggtg taccacact gaagctcaac caaagaccga agctttggct 180
tccccaacca ctaccactga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 240
gttttctaaca aggaagtcga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 300
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggct gtcaagccag ctgctaaggc tgacaacaac 360
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 420
aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa ggaaaacggt 480
gaacaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagttat tttcaccgac 540
tctaagccag aaatcgaatt gggtttgcaa tccgggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 600
tacgaaggtg acaagaagtt gccaatlaag ttggtttcct acgacaccgt caaggtactc 660
gctttacatca gattctccgt ttctaaccgt actaaggctg tcaagattgt ctctccacc 720
ccttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggaaatcgc tcaaccaatt 780
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaaa gttggtggct 840
ccatacaaga aggctaagac tttggaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 900
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggagacac caagaaggct 960
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 1020
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 1080
tccatgatgg acaccttcgt taagcaccca attaagactg gtatggtgaa cggtaagaag 1140
tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaagggtcaa 1200
agagtcagaa ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1260
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggttc acgtcaagac tattgactac 1320
gacggtcaat accacgttag aattggtgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1380
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1440
ccatctaagc caaccccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctccaaaag 1500
gacgacaaca agcaattgcc atccgtcga aaggaaaacg acgctcttc tgaatccggt 1560
aaggacaaga ctccagctac caagccagct aagggtagaag ttgaatcttc ctctactact 1620
ccaaccaagg ttgtctccac tacccaaaac gtcgctaagc caactaccgc ttcttccaag 1680
actaccaagg acgttgctca aacttctgct ggttctctctg aagctaagga ctctgctcca 1740
ttgcaaaagg ctaacatcaa gaacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1800
aacactcaag aaaacaaggc taagtctttg ccacaaccg gtgaagaatc caacaaggac 1860
atgaccttgc cattgatggc tttgttggct ttgtcttcca tcggtgcttt cgtcttgcca 1920
agaagagaaa agaactaa 1938

```

<210> 50

<211> 1710  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует SEQ ID NO:20; представляет собой последовательность, оптимизированную по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирует иницирующий метиониновый кодон

<400> 50

```
atggctgaag aaactggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgct 60
tccccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtcga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggct gtcaagccag ctactaaggc tgacaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccacagc tatcaaggac 300
aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgacttcg aaatgaagaa ggaaaacggt 360
gaacaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag cttagagttat tttcaccgac 420
tctaagccag aaatcgaatt gggtttgcaa tccggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaagggtg acaagaagtt gccaattaag ttggtttctc acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctccgt ttctaacggt actaaggctg tcaagattgt ctctccacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggaaattcgc tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaaa gttgttggt 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggaaagacac caagaaggct 840
ttgyacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgctcg aaacaacgaa 960
tccatgatgg acaccttctg taagcaccga attaagactg gtatgttgaa cggtaagaag 1020
tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaaggtaa 1080
agagtcagaa ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaagggtc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggtcaat accacgttag aattgttgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320
ccatctaagc caaccccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctcccaaaag 1380
gacgacaaca agcaattgcc atccgtcgaa aaggaaaacg acgctctctc tgaatccggt 1440
naggacaaga ctccagctac caagccagct aagggtgaa ttgaaatctc ctctactact 1500
ccaaccaagg ttgtctccac tacccaaac gtcgctaagc caactaccgc ttcttccaag 1560
actaccaagg acgttgtcca aacttctgct ggttctctctg aagctaagga ctctgtcca 1620
ttgcaaaagg ctaacatcaa gaacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1680
aacactcaag aaaacaaggc taagtcttaa 1710
```

<210> 51  
 <211> 1446  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодирует I+-область SEQ ID NO:20; представляет собой последовательность, оптимизированную по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирует иницирующий метиониновый кодон

<400> 51

```
atggctgaag aaactggtgg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgct 60
tccccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtcga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggct gtcaagccag ctactaaggc tgacaacaac 240
```

```

acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa ggaaaacggt 360
gaacaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagttat tttcaccgac 420
tctaagccag aaatcgaatt gggtttgcaa tccgggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaagggtg acaagaagtt gccaatlaag ttggtttcct acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctccgt ttctaacggt actaaggctg tcaagattgt ctctccacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggatttcgc tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaaa gttggtggct 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggagacac caagaaggct 840
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 960
tccatgatgg acaccttcgt taagcaccca attaagactg gtatggtgaa cggtaagaag 1020
tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaaggtaa 1080
agagtcagaa ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggttc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggtcaat accacgtag aattggtgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320
ccatctaagc caaccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctccaaaag 1380
gacgacaaca agcaattgcc atccgtcga aaggaaaacg acgctcttc tgaatccggt 1440
aagtaa 1446

```

<210> 52

<211> 1341

<212> днк

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Кодированная I-область SEQ ID NO:20; представляет собой последовательность, оптимизированную по кодонам для экспрессии в дрожжах и кодирует иницирующий метиониновый кодон

<400> 52

```

atggctgaag aaactgggtg taccaacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgct 60
tcccaacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 120
gtttctaaca aggaagtcga agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 180
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggct gtcaagccag ctactaaggc tgacaacaac 240
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 300
aaggaccact ccgctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa ggaaaacggt 360
gaacaacaat tctaccacta cgcgtcctct gtcaagccag ctagagttat tttcaccgac 420
tctaagccag aaatcgaatt gggtttgcaa tccgggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 480
tacgaagggtg acaagaagtt gccaatlaag ttggtttcct acgacaccgt caaggactac 540
gcttacatca gattctccgt ttctaacggt actaaggctg tcaagattgt ctctccacc 600
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tacactttga tggatttcgc tcaaccaatt 660
tacaactctg ctgacaagtt caagaccgaa gaagactaca aggctgaaaa gttggtggct 720
ccatacaaga aggctaagac tttggaaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 780
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggagacac caagaaggct 840
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 900
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 960
tccatgatgg acaccttcgt taagcaccca attaagactg gtatggtgaa cggtaagaag 1020
tacatggtca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaaggtaa 1080
agagtcagaa ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1140
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggttc acgtcaagac tattgactac 1200
gacggtcaat accacgtag aattggtgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1260
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1320

```

ccatctaagc caaccccata a

1341

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 1938

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

<223> Кодирует полноразмерный ORF0657n, содержащий SEQ ID NO:20, модифицированную так, что она содержит глицин после аминоконцевого метионина и представляет собой последовательность, оптимизированную по кодонам для экспрессии в дрожжах

&lt;400&gt; 53

```

atgggtaaca agcaacaaaa ggaattcaag tcttttctact ccattagaaa gtcttccttg 60
gggtgttgctt ctgtcgctat ctccaccttg ttgttgttga tgtctaacgg tgaagctcaa 120
gctgctgaag aaactgggtg taccacact gaagctcaac caaagaccga agctgtcgct 180
tccccacca ctacctctga aaaggctcca gaaactaagc cagttgctaa cgctgtctcc 240
gtttctaaca aggaagtcca agctccaacc tccgaaacta aggaagctaa ggaagttaag 300
gaagtcaagg ctccaaagga aactaaggct gtcaagccag ctactaaggc tgacaacaac 360
acttacccaa ttttgaacca agaattgaga gaagctatta agaaccagc tatcaaggac 420
aaggaccact cggctccaaa ctctagacca atcgacttcg aatgaagaa ggaaaacggg 480
gaacaacaat tctaccacta cggctcctct gtcaagccag ctagagttat tttcaccgac 540
tctaagccag aatcgaatt gggtttcaa tccggtcaat tctggagaaa gttcgaagtc 600
tacgaagggtg acaagaagtt gccaatgaag ttggtttcct acgacaccgt caaggactac 660
gcttacatca gattctccgt ttetaacggg actaaggctg tcaagattgt ctcttcacc 720
cacttcaaca acaaggaaga aaagtacgac tactcttga tggattcgc tcaaccaatt 780
tataactctg ttgacaagtt caagaccgaa gaagctaca aggctgaaa gttgttggt 840
ccatacaaga aggctaagac tttggaaga caagtttacg aattgaacaa gatccaagac 900
aagttgccag aaaagttgaa ggctgaatac aagaagaagt tggagacac caagaaggct 960
ttggacgaac aagtcaagtc cgctatcacc gaattccaaa acgttcaacc aactaacgaa 1020
aagatgactg acttgcaaga cactaagtac gtcgtctacg aatccgtcga aaacaacgaa 1080
tccatgatgg acaccttcgt taagcaccca attaagactg gtatgttgaa cggtaagaag 1140
tacatggcca tggaaaccac taacgacgac tactggaagg acttcatggt tgaagggtcaa 1200
agagtcagaa ccatctccaa ggacgctaag aacaacacta gaaccattat cttcccatac 1260
gttgaaggta agactttgta cgacgctatc gtcaaggttc acgtcaagac tattgactac 1320
gacggtcaat accacgtag aattgttgac aaggaagctt tcaccaaggc taacaccgac 1380
aagtccaaca agaaggaaca acaagacaac tctgctaaga aggaagctac cccagctacc 1440
ccatctaagc caaccccatc tccagttgaa aaggaatctc aaaagcaaga ctccccaaag 1500
gacgacaaca agcaattgcc atccgtcga aaggaaaacg acgctcttc tgaatccggg 1560
aaggacaaga ctccagctac caagccagct aagggtgaag ttgaatcttc ctctactact 1620
ccaaccaagg ttgtctccac tacccaaac gtcgctaagc caactaccgc ttcttccaag 1680
actaccaagg acgttgcca aacttctgct ggttcctctg aagctaagga ctctgctcca 1740
ttgcaaaagg ctaacatcaa gaacaccaac gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag 1800
aacactcaag aaaacaaggc taagtctttg ccacaaccg gtgaagaatc caacaaggac 1860
atgaccttgc cattgatggc tttgttggtc ttgtcttcca tcggttgctt cgtcttgcca 1920
agaagagaa agaactaa
1938

```

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 565

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; ORF0657nH



&lt;400&gt; 54

Ala	Glu	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Asn	Thr	Glu	Ala	Gln	Pro	Lys	Thr	Glu
1				5					10					15	
Ala	Val	Ala	Ser	Pro	Thr	Thr	Thr	Thr	Glu	Lys	Ala	Pro	Glu	Ala	Lys
			20					25					30		
Pro	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Ser	Val	Ser	Asn	Lys	Glu	Val	Glu	Ala	Pro
		35					40				45				
Thr	Ser	Glu	Thr	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Val	Lys	Ala	Pro	Lys	Glu	Thr
	50				55						60				
Lys	Ala	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Lys	Ala	Asp	Asn	Asn	Thr	Tyr	Pro	Ile
65				70					75					80	
Leu	Asn	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala	Ile	Lys	Asn	Pro	Ala	Ile	Lys	Asp
			85						90					95	
Lys	Asp	His	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Pro	Ile	Asp	Phe	Glu	Met	Lys
			100					105					110		
Lys	Glu	Asn	Gly	Glu	Gln	Gln	Phe	Tyr	His	Tyr	Ala	Ser	Ser	Val	Lys
		115					120					125			
Pro	Ala	Arg	Val	Ile	Phe	Thr	Asp	Ser	Lys	Pro	Glu	Ile	Glu	Leu	Gly
	130					135					140				
Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Phe	Trp	Arg	Lys	Phe	Glu	Val	Tyr	Glu	Gly	Asp
145				150						155					160
Lys	Lys	Leu	Pro	Ile	Lys	Leu	Val	Ser	Tyr	Asp	Thr	Val	Lys	Asp	Tyr
			165						170					175	
Ala	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Ala	Val	Lys	Ile
			180					185					190		
Val	Ser	Ser	Thr	His	Phe	Asn	Asn	Lys	Glu	Glu	Lys	Tyr	Asp	Tyr	Thr
		195				200						205			
Leu	Met	Glu	Phe	Ala	Gln	Pro	Ile	Tyr	Asn	Ser	Ala	Asp	Lys	Phe	Lys
	210					215					220				
Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr	Lys	Ala	Glu	Lys	Leu	Leu	Ala	Pro	Tyr	Lys	Lys
225				230						235					240
Ala	Lys	Thr	Leu	Glu	Arg	Gln	Val	Tyr	Glu	Leu	Asn	Lys	Ile	Gln	Asp
			245						250					255	
Lys	Leu	Pro	Glu	Lys	Leu	Lys	Ala	Glu	Tyr	Lys	Lys	Lys	Leu	Glu	Asp
		260						265					270		
Thr	Lys	Lys	Ala	Leu	Asp	Glu	Gln	Val	Lys	Ser	Ala	Ile	Thr	Glu	Phe
		275				280						285			
Gln	Asn	Val	Gln	Pro	Thr	Asn	Glu	Lys	Met	Thr	Asp	Leu	Gln	Asp	Thr
	290					295					300				
Lys	Tyr	Ala	Val	Tyr	Glu	Ser	Val	Glu	Asn	Asn	Glu	Ser	Met	Met	Asp
305					310					315					320
Thr	Phe	Val	Lys	His	Pro	Ile	Lys	Thr	Gly	Met	Leu	Asn	Gly	Lys	Lys
			325						330					335	
Tyr	Met	Val	Met	Glu	Thr	Thr	Asn	Asp	Asp	Tyr	Trp	Lys	Asp	Phe	Met
		340						345					350		
Val	Glu	Gly	Gln	Arg	Val	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Ala	Lys	Asn	Asn
		355					360					365			
Thr	Arg	Thr	Ile	Ile	Phe	Pro	Tyr	Val	Glu	Gly	Lys	Thr	Leu	Tyr	Asp
	370					375						380			
Ala	Ile	Val	Lys	Val	His	Val	Lys	Thr	Ile	Asp	Tyr	Asp	Gly	Gln	Tyr
385					390						395				400
His	Val	Arg	Ile	Val	Asp	Lys	Glu	Ala	Phe	Thr	Lys	Ala	Asn	Thr	Asp
				405					410					415	

Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Ala  
 420 425 430  
 Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val Glu Lys Glu  
 435 440 445  
 Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Leu Pro Ser  
 450 455 460  
 Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Thr  
 465 470 475 480  
 Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr  
 485 490 495  
 Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr  
 500 505 510  
 Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Ser Ser  
 515 520 525  
 Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn  
 530 535 540  
 Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu  
 545 550 555 560  
 Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 55  
 <211> 568  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

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

Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Pro Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Ile Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 56

<211> 568

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657nH

<400> 56

Ala	Glu	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Asn	Thr	Glu	Ala	Gln	Pro	Lys	Thr	Glu
1				5					10					15	
Ala	Val	Ala	Ser	Pro	Thr	Thr	Thr	Ser	Glu	Lys	Ala	Pro	Glu	Thr	Lys
			20					25					30		
Pro	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Ser	Val	Ser	Asn	Lys	Glu	Val	Glu	Ala	Pro
		35				40					45				
Thr	Ser	Glu	Thr	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Val	Lys	Glu	Val	Lys	Ala	Pro
	50				55						60				
Lys	Glu	Thr	Lys	Glu	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Lys	Ala	Thr	Asn	Asn	Thr
65				70						75					80
Tyr	Pro	Ile	Leu	Asn	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala	Ile	Lys	Asn	Pro	Glu
			85					90					95		
Ile	Lys	Asp	Lys	Asp	His	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Pro	Ile	Asp	Phe
			100					105					110		
Glu	Met	Lys	Lys	Lys	Asp	Gly	Thr	Gln	Gln	Phe	Tyr	His	Tyr	Ala	Ser
		115				120						125			
Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Arg	Val	Ile	Phe	Thr	Asp	Ser	Lys	Pro	Glu	Ile
	130					135					140				
Glu	Leu	Gly	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Phe	Trp	Arg	Lys	Phe	Glu	Val	Tyr
145				150						155					160
Glu	Gly	Asp	Lys	Lys	Leu	Pro	Ile	Lys	Leu	Val	Ser	Tyr	Asp	Thr	Val
			165					170						175	
Lys	Asp	Tyr	Ala	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Ile	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Ala
		180						185					190		
Val	Lys	Ile	Val	Ser	Ser	Thr	His	Phe	Asn	Asn	Lys	Glu	Glu	Lys	Tyr
	195					200						205			
Asp	Tyr	Thr	Leu	Met	Glu	Phe	Ala	Gln	Pro	Ile	Tyr	Asn	Ser	Ala	Asp
	210					215					220				
Lys	Phe	Lys	Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr	Lys	Ala	Glu	Lys	Leu	Leu	Ala	Pro
225				230						235					240
Tyr	Lys	Lys	Ala	Lys	Thr	Leu	Glu	Arg	Gln	Val	Tyr	Glu	Leu	Asn	Lys
			245					250						255	
Ile	Gln	Asp	Lys	Leu	Pro	Glu	Lys	Leu	Lys	Ala	Glu	Tyr	Lys	Lys	Lys
			260					265					270		
Leu	Glu	Asp	Thr	Lys	Lys	Ala	Leu	Asp	Glu	Gln	Val	Lys	Ser	Ala	Ile
	275					280						285			
Thr	Glu	Phe	Gln	Asn	Val	Gln	Pro	Thr	Asn	Glu	Lys	Met	Thr	Asp	Leu
	290					295					300				
Gln	Asp	Thr	Lys	Tyr	Val	Val	Tyr	Glu	Ser	Val	Glu	Asn	Asn	Glu	Ser
305					310					315					320
Met	Met	Asp	Thr	Phe	Val	Lys	His	Pro	Ile	Lys	Thr	Gly	Met	Leu	Asn
			325						330					335	
Gly	Lys	Lys	Tyr	Met	Val	Met	Glu	Thr	Thr	Asn	Asp	Asp	Tyr	Trp	Lys
			340					345					350		
Asp	Phe	Met	Val	Glu	Gly	Gln	Arg	Val	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Ala
	355					360						365			
Lys	Asn	Asn	Thr	Arg	Thr	Ile	Ile	Phe	Pro	Tyr	Val	Glu	Gly	Lys	Thr
	370					375					380				
Leu	Tyr	Asp	Ala	Ile	Val	Lys	Val	His	Val	Lys	Thr	Ile	Asp	Tyr	Asp
385					390					395					400
Gly	Gln	Tyr	His	Val	Arg	Ile	Val	Asp	Lys	Glu	Ala	Phe	Thr	Lys	Ala
			405						410					415	

Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Val Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 57  
 <211> 568  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<221> SITE  
 <222> 247  
 <223> Неизвестна

<400> 57  
 Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Pro Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Glu Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Thr Lys Asn Pro Glu  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Thr Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Lys Lys Asn Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160

Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Ile Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Xaa Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380  
 Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Leu Leu Lys Thr His Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Ile Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Lys Lys Asp Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 58  
 <211> 568

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657nH

<400> 58

Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Glu Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Lys Lys Glu Asn Gly Thr Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160  
 Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr  
 195 200 205  
 Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp  
 210 215 220  
 Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro  
 225 230 235 240  
 Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys  
 245 250 255  
 Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys  
 260 265 270  
 Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile  
 275 280 285  
 Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu  
 290 295 300  
 Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys  
 340 345 350  
 Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala  
 355 360 365  
 Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr  
 370 375 380

Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala  
 405 410 415  
 Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys  
 420 425 430  
 Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val  
 435 440 445  
 Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln  
 450 455 460  
 Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser  
 485 490 495  
 Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys  
 500 505 510  
 Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser  
 515 520 525  
 Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn  
 530 535 540  
 Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 59  
 <211> 567  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 59  
 Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys  
 20 25 30  
 Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro  
 35 40 45  
 Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 Lys Glu Thr Lys Ala Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Thr Asn Asn Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala  
 85 90 95  
 Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe  
 100 105 110  
 Glu Met Asn Lys Lys Asn Gly Glu Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser  
 115 120 125  
 Ser Ala Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile  
 130 135 140  
 Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr  
 145 150 155 160



Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val  
 165 170 175  
 Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala  
 180 185 190  
 Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Asp  
 195 200 205  
 Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys  
 210 215 220  
 Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr  
 225 230 235 240  
 Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile  
 245 250 255  
 Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu  
 260 265 270  
 Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr  
 275 280 285  
 Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln  
 290 295 300  
 Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met  
 305 310 315 320  
 Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly  
 325 330 335  
 Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys Asp  
 340 345 350  
 Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Lys  
 355 360 365  
 Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu  
 370 375 380  
 Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn  
 405 410 415  
 Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys  
 420 425 430  
 Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val Glu  
 435 440 445  
 Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Leu  
 450 455 460  
 Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp  
 465 470 475 480  
 Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro Thr Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser Ser  
 485 490 495  
 Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro  
 500 505 510  
 Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala  
 515 520 525  
 Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile  
 530 535 540  
 Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr  
 545 550 555 560  
 Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 60  
 <211> 576

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; ORF0657nH

&lt;400&gt; 60

Ala Glu Glu Thr Gly Val Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
1 5 10 15  
Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Ala  
20 25 30  
Lys Pro Val Ala Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys  
35 40 45  
Glu Val Val Ala Pro Thr Thr Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys  
50 55 60  
Ala Val Lys Glu Val Lys Ala Pro Lys Glu Ala Lys Glu Glu Lys Pro  
65 70 75 80  
Ala Ala Lys Ala Asp Asn Asn Thr Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu  
85 90 95  
Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala  
100 105 110  
Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr  
115 120 125  
Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile  
130 135 140  
Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln  
145 150 155 160  
Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile  
165 170 175  
Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe  
180 185 190  
Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His  
195 200 205  
Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala  
210 215 220  
Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr  
225 230 235 240  
Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu  
245 250 255  
Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys  
260 265 270  
Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Glu Thr Lys Lys Ala Leu  
275 280 285  
Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro  
290 295 300  
Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Ala Tyr  
305 310 315 320  
Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His  
325 330 335  
Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu  
340 345 350  
Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg  
355 360 365  
Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile  
370 375 380

Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val  
 385 390 395 400  
 His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val  
 405 410 415  
 Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Ala Asp Lys Thr Asn Lys Lys  
 420 425 430  
 Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Thr Thr Pro Ala Met Pro  
 435 440 445  
 Ser Lys Pro Thr Thr Pro Pro Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp  
 450 455 460  
 Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Ser Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn  
 465 470 475 480  
 Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Met Pro Val Thr Lys Pro  
 485 490 495  
 Ala Lys Ala Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val  
 500 505 510  
 Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser Glu Thr  
 515 520 525  
 Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp  
 530 535 540  
 Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His  
 545 550 555 560  
 Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565 570 575

<210> 61  
 <211> 572  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 61  
 Ala Glu Glu Thr Gly Val Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Ala  
 20 25 30  
 Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Val Ala  
 35 40 45  
 Pro Thr Thr Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Ala Val Lys Glu  
 50 55 60  
 Val Lys Ala Pro Lys Glu Ala Lys Glu Glu Lys Pro Ala Ala Lys Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Asn Asn Thr Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile  
 85 90 95  
 Lys Asn Pro Ala Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg  
 100 105 110  
 Pro Ile Asp Phe Glu Met Lys Lys Lys Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr  
 115 120 125  
 His Tyr Ala Ser Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser  
 130 135 140  
 Lys Pro Glu Ile Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys  
 145 150 155 160

Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser  
 165 170 175  
 Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn  
 180 185 190  
 Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys  
 195 200 205  
 Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr  
 210 215 220  
 Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys  
 225 230 235 240  
 Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr  
 245 250 255  
 Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu  
 260 265 270  
 Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Glu Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val  
 275 280 285  
 Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys  
 290 295 300  
 Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu  
 305 310 315 320  
 Asn Asn Glu Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr  
 325 330 335  
 Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp  
 340 345 350  
 Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile  
 355 360 365  
 Ser Lys Asp Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Cys Val  
 370 375 380  
 Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr  
 385 390 395 400  
 Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala  
 405 410 415  
 Phe Thr Lys Ala Asn Ala Asp Lys Thr Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp  
 420 425 430  
 Asn Ser Ala Lys Lys Glu Thr Thr Pro Ala Met Pro Ser Lys Pro Thr  
 435 440 445  
 Thr Pro Pro Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp  
 450 455 460  
 Asp Asn Lys Gln Ser Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser  
 465 470 475 480  
 Glu Ser Gly Lys Asp Lys Met Pro Val Thr Lys Pro Ala Lys Ala Glu  
 485 490 495  
 Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln  
 500 505 510  
 Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser Glu Thr Thr Lys Asp Val  
 515 520 525  
 Val Gln Thr Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu  
 530 535 540  
 Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln  
 545 550 555 560  
 Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565 570

<210> 62  
 <211> 572

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> ORF0657nH

<400> 62

Ala Glu Glu Thr Gly Val Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Ala  
 20 25 30  
 Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Val Ala  
 35 40 45  
 Pro Thr Thr Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Ala Val Lys Glu  
 50 55 60  
 Val Lys Ala Pro Lys Glu Ala Lys Glu Glu Lys Pro Ala Ala Lys Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Asn Asn Thr Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu Arg Glu Ala Ile  
 85 90 95  
 Lys Asn Pro Ala Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg  
 100 105 110  
 Pro Ile Asp Phe Glu Met Lys Lys Asp Gly Thr Gln Gln Phe Tyr  
 115 120 125  
 His Tyr Ala Ser Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser  
 130 135 140  
 Lys Pro Glu Ile Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys  
 145 150 155 160  
 Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser  
 165 170 175  
 Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn  
 180 185 190  
 Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys  
 195 200 205  
 Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr  
 210 215 220  
 Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys  
 225 230 235 240  
 Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr  
 245 250 255  
 Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu  
 260 265 270  
 Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Glu Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val  
 275 280 285  
 Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys  
 290 295 300  
 Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu  
 305 310 315 320  
 Asn Asn Glu Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr  
 325 330 335  
 Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp  
 340 345 350  
 Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile  
 355 360 365  
 Ser Lys Asp Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Val  
 370 375 380

Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr  
 385 390 395 400  
 Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala  
 405 410 415  
 Phe Thr Lys Ala Asn Ala Asp Lys Thr Asn Lys Lys Glu Gln Asp  
 420 425 430  
 Asn Ser Ala Lys Lys Glu Thr Thr Pro Ala Met Pro Ser Lys Pro Thr  
 435 440 445  
 Thr Pro Pro Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp  
 450 455 460  
 Asp Asn Lys Gln Ser Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser  
 465 470 475 480  
 Glu Ser Gly Lys Asp Lys Met Pro Val Thr Lys Pro Ala Lys Ala Glu  
 485 490 495  
 Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln  
 500 505 510  
 Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser Glu Thr Thr Lys Asp Val  
 515 520 525  
 Val Gln Thr Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu  
 530 535 540  
 Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln  
 545 550 555 560  
 Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 565 570

<210> 63  
 <211> 566  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> ORF0657nH

<400> 63  
 Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr Thr Thr Glu Lys Ala Pro Glu Ala  
 20 25 30  
 Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val Ser Asn Lys Glu Val Val Ala  
 35 40 45  
 Pro Thr Thr Glu Thr Lys Glu Ala Lys Glu Val Lys Ala Pro Lys Glu  
 50 55 60  
 Thr Lys Glu Val Lys Pro Ala Ala Lys Ala Asp Asn Asn Thr Tyr Pro  
 65 70 75 80  
 Ile Leu Asn Lys Glu Leu Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala Ile Lys  
 85 90 95  
 Asp Lys Asp His Ser Ala Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe Glu Met  
 100 105 110  
 Lys Lys Glu Asn Gly Glu Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser Ser Val  
 115 120 125  
 Lys Pro Ala Arg Val Ile Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile Glu Leu  
 130 135 140  
 Gly Leu Gln Ser Gly Gln Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr Glu Gly  
 145 150 155 160

Asp Lys Lys Leu Pro Ile Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val Lys Asp  
 165 170 175  
 Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala Val Lys  
 180 185 190  
 Ile Val Ser Ser Thr His Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr  
 195 200 205  
 Thr Leu Met Glu Phe Ala Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys Phe  
 210 215 220  
 Lys Thr Glu Glu Asp Tyr Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Lys  
 225 230 235 240  
 Lys Ala Lys Thr Leu Glu Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile Gln  
 245 250 255  
 Asp Lys Leu Pro Glu Lys Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Glu  
 260 265 270  
 Glu Thr Lys Lys Ala Leu Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr Glu  
 275 280 285  
 Phe Gln Asn Val Gln Pro Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln Asp  
 290 295 300  
 Thr Lys Tyr Val Val Tyr Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met Met  
 305 310 315 320  
 Asp Thr Phe Val Lys His Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly Lys  
 325 330 335  
 Lys Tyr Met Val Met Glu Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys Asp Phe  
 340 345 350  
 Met Val Glu Gly Gln Arg Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Lys Asn  
 355 360 365  
 Asn Thr Arg Thr Ile Ile Phe Pro Tyr Ile Glu Gly Lys Thr Leu Tyr  
 370 375 380  
 Asp Ala Ile Val Lys Val His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln  
 385 390 395 400  
 Tyr His Val Arg Ile Val Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Ala  
 405 410 415  
 Asp Lys Ser Asn Lys Lys Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu  
 420 425 430  
 Thr Thr Pro Ala Thr Pro Ser Lys Pro Thr Thr Pro Pro Val Glu Lys  
 435 440 445  
 Glu Ser Gln Lys Gln Asp Ser Gln Lys Asp Asp Asn Thr Gln Ser Pro  
 450 455 460  
 Ser Val Glu Lys Glu Asn Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys  
 465 470 475 480  
 Thr Pro Ala Thr Lys Pro Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr  
 485 490 495  
 Thr Pro Thr Lys Val Val Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr  
 500 505 510  
 Thr Ala Ser Ser Glu Thr Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Gly  
 515 520 525  
 Pro Ser Glu Ala Lys Asp Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys  
 530 535 540  
 Asn Thr Asn Asp Gly His Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln  
 545 550 555 560  
 Glu Asp Lys Ala Lys Ser  
 565

<210> 64

<211> 8

<212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность  
  
 <220>  
 <223> His-Tag  
  
 <400> 64  
 Leu Glu His His His His His His  
 1 5  
  
 <210> 65  
 <211> 16  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Праймер  
  
 <400> 65  
 ctggccgtcg ttttac 16  
  
 <210> 66  
 <211> 17  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Праймер  
  
 <400> 66  
 caggaaacag ctatgac 17  
  
 <210> 67  
 <211> 39  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Праймер  
  
 <400> 67  
 аaccggttttt ccatggggaa caaacagcaa aaagaattt 39  
  
 <210> 68  
 <211> 38  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Праймер  
  
 <400> 68  
 accggtttct cgagggttttt acgttttcta ggtaatac 38  
  
 <210> 69



<211> 109  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 69  
 atgggtaaca agcaacaaaa ggaattcaag tctttctact ccattagaaa gtcttccttg 60  
 ggtgttgctt otgtcgctat ctccaccttg ttgttggtga tgtctaacg 109

<210> 70  
 <211> 110  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 70  
 gttggggaag cgacagcttc ggtctttggt tgagcttcag tgttggtacc accagtttct 60  
 tcagcagcag cttgagcttc accgtagac atcaacaaca acaaggtgga 110

<210> 71  
 <211> 110  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 71  
 agaccgaagc tgtcgcttcc ccaaccacta cctctgaaaa ggctccagaa actaagccag 60  
 ttgctaaccg tgtctccggt tctaacaagg aagtcgaagc tccaacctcc 110

<210> 72  
 <211> 109  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 72  
 tggtagcctt agcagctggc ttgacttct tagtttctt tggagccttg acttccttaa 60  
 cttccttagc ttccttagtt tcggagggtg gagcttcgac ttccttggt 109

<210> 73  
 <211> 108  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 73  
 aagtcaagcc agctgctaag gctaccaaca acacttaccc aatTTtgaac caagaattga 60  
 gagaagctat taagaaccca gctatcaagg acaaggacca ctccgctc 108

<210> 74  
 <211> 109  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 74  
 tggcttgaca gaggacgct agtggtagaa ttgTTgggta ccgTccttct tcttcatttc 60  
 gaagtcgatt ggtctagagt ttggagcggga gtggtccttg tccttgata 109

<210> 75  
 <211> 102  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 75  
 accactacgc gTcctctgTc aagccagcta gagttatTTt caccgactct aagccagaaa 60  
 tcgaattggg tttgcaatcc ggtcaattct ggagaaagtT cg 102

<210> 76  
 <211> 104  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 76  
 ctgatgtaag cgtagTcctt gacggTgTcg taggaaacca acttaattgg caacttcttg 60  
 tcaccttctgT agacttcgaa ctttctccag aattgaccgg attg 104

<210> 77  
 <211> 109  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 77  
 caccgtcaag gactacgctt acatcagatt ctccgTttct aacggTacta aggctgtcaa 60  
 gattgtctct tccaccact tcaacaaca ggaagaaaag tacgactac 109

<210> 78  
 <211> 109  
 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Олигомер ORF0657n

<400> 78

aaatttttcag ccttgtagtc ttcttcggtc ttgaacttgt cagcagagtt gtaaattggt 60  
tgagcgaatt ccatcaaagt gtagtcgtac ttttcttcct tgttgttga 109

<210> 79

<211> 106

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Олигомер ORF0657n

<400> 79

ccgaagaaga ctacaaggct gaaaagttgt tggctccata caagaaggct aagactttgg 60  
aaagacaagt ttacgaattg aacaagatcc aagacaagtt gccaga 106

<210> 80

<211> 109

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Олигомер ORF0657n

<400> 80

tcgggtgatag cggacttgac ttgttcgtcc aaagccttct tgggtgtcttc caacttcttc 60  
ttgtattcag ccttcaactt ttctggcaac ttgtcttggg tcttgttca 109

<210> 81

<211> 109

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Олигомер ORF0657n

<400> 81

cgaacaagtc aagtcgcta tcaccgaatt ccaaaacggt caaccaacta acgaaaagat 60  
gactgacttg caagacacta agtacgtcgt ctacgaatcc gtcgaaaac 109

<210> 82

<211> 109

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Олигомер ORF0657n

<400> 82

tttccatgac catgtacttc ttaccgttca acataccagt ctttaattggg tgcttaacga 60

agggtgccat catggattcg ttgttttcga cggattcgta gacgacgta 109

<210> 83  
 <211> 109  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 83  
 gaacggtaag aagtacatgg tcatggaaac cactaacgac gactactgga aggacttcat 60  
 ggttgaaggt caaagagtca gaaccatctc caaggacgct aagaacaac 109

<210> 84  
 <211> 101  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 84  
 gtcttgacgt gaaccttgac gatagcgteg tacaaagtct taccttcaac gtatgggaag 60  
 ataatggttc tagtggtggt cttagcgtcc ttggagatgg t 101

<210> 85  
 <211> 106  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 85  
 cgctatcgtc aaggttcacg tcaagactat tgactacgac ggtcaatacc acgttagaat 60  
 tgttgacaag gaagctttca ccaaggctaa caccgacaag tccaac 106

<210> 86  
 <211> 96  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 86  
 tggggttggc ttagatgggg tagctggggg agcttccttc ttagcagagt tgtcttggtg 60  
 ttcttcttg ttggacttgt cgggtgtagc cttggg 96

<210> 87  
 <211> 85  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 87  
 cagctacccc atctaagcca accccatctc cagttgaaaa ggaatctcaa aagcaagact 60  
 cccaaaagga cgacaacaag caatt 85

<210> 88  
 <211> 100  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 88  
 gttggccttg tagctggagt cttgtcctta cgggattcag aagacgcgtc gttttccttt 60  
 tcgacggatg gcaattgctt gttgtcgtcc ttttgggagt 100

<210> 89  
 <211> 101  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 89  
 ggacaagact ccagctacca agccaactaa ggggtgaagtt gaatcttctt ctactactcc 60  
 aaccaagggt gtctccacta cccaaaacgt cgctaagcca a 101

<210> 90  
 <211> 101  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 90  
 agcagagtcc ttagcttcag aggaaccagc agaagtttgg acaacgtcct tggtagtctt 60  
 ggaagaagcg gtagttggct tagcgacgtt ttgggtagtg g 101

<210> 91  
 <211> 91  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 91  
 ggttcctctg aagctaagga ctctgctcca ttgcaaaagg ctaacatcaa gaacaccaac 60  
 gacggtcaca cccaatccca aaacaacaag a 91

<210> 92  
 <211> 98  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 92  
 gtgaagaatc саасаaggac atgaccttgc cattgatggc tttgttggct ttgtcttcca 60  
 tcgttgcttt cgtcttgcca agaaagagaa agaactaa 98

<210> 93  
 <211> 98  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигомер ORF0657n

<400> 93  
 gtgaagaatc саасаaggac atgaccttgc cattgatggc tttgttggct ttgtcttcca 60  
 tcgttgcttt cgtcttgcca agaaagagaa agaactaa 98

<210> 94  
 <211> 31  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Праймер

<400> 94  
 cttaaagctt atgtcacttt ctcttgtatc g 31

<210> 95  
 <211> 30  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Праймер

<400> 95  
 tgataagctt gctcaatggt tctcttcttc 30

<210> 96  
 <211> 53  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Праймер

<400> 96

aaccggtttg gatccsacaа аасаааатgg gtaacaagca асаааaggaa ttc 53  
 <210> 97  
 <211> 42  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Праймер  
 <400> 97  
 aaccggtttg gatccttagt tctttctctt tcttggcaag ac 42  
 <210> 98  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Праймер  
 <400> 98  
 gctgaаgааа ctggtggtac саас 24  
 <210> 99  
 <211> 42  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Праймер  
 <400> 99  
 gtcacggatc cttaagactt agccttgttt tcttgagtgt tc 42  
 <210> 100  
 <211> 41  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Праймер  
 <400> 100  
 ggggggatcc сасаааасаа аатggctgaa gaaactggtg g 41  
 <210> 101  
 <211> 39  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Праймер

<400> 101  
 ggggggggat ccttaagact tagccttggt ttcttgagt 39

<210> 102  
 <211> 41  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Праймер

<400> 102  
 ggggggatcc cacaaaасаа aatggctгаа gaaactggtg g 41

<210> 103  
 <211> 32  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Праймер

<400> 103  
 ggggggggatc cttagttctt tctctttctt gg 32

<210> 104  
 <211> 39  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Праймер

<400> 104  
 ctccggatcc cacaaaасаа aatggctгаа gaaactggt 39

<210> 105  
 <211> 38  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Праймер

<400> 105  
 gctgccggga tccttatggg gttggcttag atggggta 38

<210> 106  
 <211> 644  
 <212> PRT  
 <213> S. aureus



&lt;400&gt; 106

Met Asn Lys Gln Gln Lys Glu Phe Lys Ser Phe Tyr Ser Ile Arg Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Ser Leu Gly Val Ala Ser Val Ala Ile Ser Thr Leu Leu Leu Leu  
 20 25 30  
 Met Ser Asn Gly Glu Ala Gln Ala Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn  
 35 40 45  
 Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu Ala Leu Ala Ser Pro Thr Thr Thr  
 50 55 60  
 Thr Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val  
 65 70 75 80  
 Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys  
 85 90 95  
 Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro Lys Glu Thr Lys Ala Val Lys Pro  
 100 105 110  
 Ala Ala Lys Ala Asp Asn Asn Thr Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu  
 115 120 125  
 Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala  
 130 135 140  
 Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe Glu Met Lys Lys Glu Asn Gly Glu  
 145 150 155 160  
 Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile  
 165 170 175  
 Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln  
 180 185 190  
 Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile  
 195 200 205  
 Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe  
 210 215 220  
 Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His  
 225 230 235 240  
 Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala  
 245 250 255  
 Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr  
 260 265 270  
 Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu  
 275 280 285  
 Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys  
 290 295 300  
 Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro  
 325 330 335  
 Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr  
 340 345 350  
 Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His  
 355 360 365  
 Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu  
 370 375 380  
 Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg  
 385 390 395 400  
 Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Ile Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile  
 405 410 415  
 Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val  
 420 425 430

His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val  
 435 440 445  
 Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys  
 450 455 460  
 Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro  
 465 470 475 480  
 Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp  
 485 490 495  
 Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn  
 500 505 510  
 Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro  
 515 520 525  
 Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val  
 530 535 540  
 Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr  
 545 550 555 560  
 Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp  
 565 570 575  
 Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His  
 580 585 590  
 Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 595 600 605  
 Leu Pro Gln Thr Gly Glu Glu Ser Asn Lys Asp Met Thr Leu Pro Leu  
 610 615 620  
 Met Ala Leu Leu Ala Leu Ser Ser Ile Val Ala Phe Val Leu Pro Arg  
 625 630 635 640  
 Lys Arg Lys Asn

<210> 107  
 <211> 644  
 <212> PRT  
 <213> S. aureus

<400> 107  
 Met Asn Lys Gln Gln Lys Glu Phe Lys Ser Phe Tyr Ser Ile Arg Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Ser Leu Gly Val Ala Ser Val Ala Ile Ser Thr Leu Leu Leu  
 20 25 30  
 Met Ser Asn Gly Glu Ala Gln Ala Ala Glu Glu Thr Gly Gly Thr Asn  
 35 40 45  
 Thr Glu Ala Gln Pro Lys Thr Glu Ala Val Ala Ser Pro Thr Thr Thr  
 50 55 60  
 Ser Glu Lys Ala Pro Glu Thr Lys Pro Val Ala Asn Ala Val Ser Val  
 65 70 75 80  
 Ser Asn Lys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ser Glu Thr Lys Glu Ala Lys  
 85 90 95  
 Glu Val Lys Glu Val Lys Ala Pro Lys Glu Thr Lys Ala Val Lys Pro  
 100 105 110  
 Ala Thr Lys Ala Asp Asn Asn Thr Tyr Pro Ile Leu Asn Gln Glu Leu  
 115 120 125  
 Arg Glu Ala Ile Lys Asn Pro Ala Ile Lys Asp Lys Asp His Ser Ala  
 130 135 140  
 Pro Asn Ser Arg Pro Ile Asp Phe Glu Met Lys Lys Glu Asn Gly Glu  
 145 150 155 160

Gln Gln Phe Tyr His Tyr Ala Ser Ser Val Lys Pro Ala Arg Val Ile  
 165 170 175  
 Phe Thr Asp Ser Lys Pro Glu Ile Glu Leu Gly Leu Gln Ser Gly Gln  
 180 185 190  
 Phe Trp Arg Lys Phe Glu Val Tyr Glu Gly Asp Lys Lys Leu Pro Ile  
 195 200 205  
 Lys Leu Val Ser Tyr Asp Thr Val Lys Asp Tyr Ala Tyr Ile Arg Phe  
 210 215 220  
 Ser Val Ser Asn Gly Thr Lys Ala Val Lys Ile Val Ser Ser Thr His  
 225 230 235 240  
 Phe Asn Asn Lys Glu Glu Lys Tyr Asp Tyr Thr Leu Met Glu Phe Ala  
 245 250 255  
 Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Ala Asp Lys Phe Lys Thr Glu Glu Asp Tyr  
 260 265 270  
 Lys Ala Glu Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Lys Lys Ala Lys Thr Leu Glu  
 275 280 285  
 Arg Gln Val Tyr Glu Leu Asn Lys Ile Gln Asp Lys Leu Pro Glu Lys  
 290 295 300  
 Leu Lys Ala Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Glu Asp Thr Lys Lys Ala Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Glu Gln Val Lys Ser Ala Ile Thr Glu Phe Gln Asn Val Gln Pro  
 325 330 335  
 Thr Asn Glu Lys Met Thr Asp Leu Gln Asp Thr Lys Tyr Val Val Tyr  
 340 345 350  
 Glu Ser Val Glu Asn Asn Glu Ser Met Met Asp Thr Phe Val Lys His  
 355 360 365  
 Pro Ile Lys Thr Gly Met Leu Asn Gly Lys Lys Tyr Met Val Met Glu  
 370 375 380  
 Thr Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Lys Asp Phe Met Val Glu Gly Gln Arg  
 385 390 395 400  
 Val Arg Thr Ile Ser Lys Asp Ala Lys Asn Asn Thr Arg Thr Ile Ile  
 405 410 415  
 Phe Pro Tyr Val Glu Gly Lys Thr Leu Tyr Asp Ala Ile Val Lys Val  
 420 425 430  
 His Val Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Gly Gln Tyr His Val Arg Ile Val  
 435 440 445  
 Asp Lys Glu Ala Phe Thr Lys Ala Asn Thr Asp Lys Ser Asn Lys Lys  
 450 455 460  
 Glu Gln Gln Asp Asn Ser Ala Lys Lys Glu Ala Thr Pro Ala Thr Pro  
 465 470 475 480  
 Ser Lys Pro Thr Pro Ser Pro Val Glu Lys Glu Ser Gln Lys Gln Asp  
 485 490 495  
 Ser Gln Lys Asp Asp Asn Lys Gln Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu Asn  
 500 505 510  
 Asp Ala Ser Ser Glu Ser Gly Lys Asp Lys Thr Pro Ala Thr Lys Pro  
 515 520 525  
 Ala Lys Gly Glu Val Glu Ser Ser Ser Thr Thr Pro Thr Lys Val Val  
 530 535 540  
 Ser Thr Thr Gln Asn Val Ala Lys Pro Thr Thr Ala Ser Ser Lys Thr  
 545 550 555 560  
 Thr Lys Asp Val Val Gln Thr Ser Ala Gly Ser Ser Glu Ala Lys Asp  
 565 570 575  
 Ser Ala Pro Leu Gln Lys Ala Asn Ile Lys Asn Thr Asn Asp Gly His  
 580 585 590  
 Thr Gln Ser Gln Asn Asn Lys Asn Thr Gln Glu Asn Lys Ala Lys Ser  
 595 600 605  
 Leu Pro Gln Thr Gly Glu Glu Ser Asn Lys Asp Met Thr Leu Pro Leu  
 610 615 620  
 Met Ala Leu Leu Ala Leu Ser Ser Ile Val Ala Phe Val Leu Pro Arg  
 625 630 635 640  
 Lys Arg Lys Asn