



(51) МПК  
*C12N 9/42* (2006.01)  
*C12N 15/56* (2006.01)  
*C12N 15/63* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2011137003/10, 06.04.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 06.04.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 06.04.2009 US 61/166,993;  
 13.05.2009 US 61/177,882

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2013 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 10.09.2016 Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 7348168 B2, 25.03.2008. MATS SANDGREN, et al., "Structural and biochemical studies of GH family 12 cellulases: improved thermal stability, and ligand complexes", *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 89 (2005) 246-291; US 5871550 A, 16.02.1999. Y.-H. PERCIVAL ZHANG, et al., "Outlook for cellulase improvement: Screening and selection (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 07.11.2011

(86) Заявка РСТ:  
 US 2010/030133 (06.04.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2010/118058 (14.10.2010)

Адрес для переписки:  
 197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-ПАТЕНТ", И.И. Липатовой

(72) Автор(ы):

АРНОЛЬД Фрэнсис Х. (US),  
 ХАЙНЦЕЛЬМАН Пит (US)

(73) Патентообладатель(и):

КАЛИФОРНИЯ ИНСТИТЮТ ОФ  
 ТЕКНОЛОДЖИ (US)

**(54) ПОЛИПЕПТИДЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ЦЕЛЛЮЛАЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области биохимии. Предложен рекомбинантный полипептид, имеющий мутацию с заменой цистеина на серин в С-концевой области и обладающий целлюлазной активностью и улучшенной термостойкостью. Также представлен полинуклеотид, кодирующий

полипептид по изобретению, экспрессионный вектор, клетка-хозяин, ферментный препарат и способ обработки биомассы. Полипептид по настоящему изобретению может найти дальнейшее применение в качестве компонента препаратов для расщепления целлюлозы. 9 н.п. ф-лы, 15 ил., 11 табл.

(56) (продолжение):

strategies", *Biotechnology Advances* 24 (2006) 452-481.; М. Л. РАБИНОВИЧ, М. С. МЕЛЬНИК "Прогресс в изучении целлюлотических ферментов и механизм биodeградации высокоупорядоченных форм целлюлозы", *Успехи биоорганической химии*, т. 40, 2000, с. 205—?266.

R U 2 5 9 7 2 8 9 C 2

R U 2 5 9 7 2 8 9 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C12N 9/42* (2006.01)  
*C12N 15/56* (2006.01)  
*C12N 15/63* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011137003/10, 06.04.2010**

(24) Effective date for property rights:  
**06.04.2010**

Priority:

(30) Convention priority:  
**06.04.2009 US 61/166,993;**  
**13.05.2009 US 61/177,882**

(43) Application published: **20.05.2013** Bull. № 14

(45) Date of publication: **10.09.2016** Bull. № 25

(85) Commencement of national phase: **07.11.2011**

(86) PCT application:  
**US 2010/030133 (06.04.2010)**

(87) PCT publication:  
**WO 2010/118058 (14.10.2010)**

Mail address:  
**197101, Sankt-Peterburg, a/ja 128, "ARS-PATENT",**  
**I.I. Lipatovoj**

(72) Inventor(s):

**ARNOLD Frensis KH. (US),**  
**KHAJNTSELMAN Pit (US)**

(73) Proprietor(s):

**KALIFORNIYA INSTITYUT OF**  
**TEKNOLODZHI (US)**

(54) **POLYPEPTIDES HAVING CELLULASE ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: biochemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to biochemistry. Disclosed is a recombinant polypeptide, having a mutation with replacement of cysteine with serine in C-terminal region and having cellulase activity and improved heat resistance. Also disclosed is a polynucleotide, coding polypeptide according to

invention, an expression vector, a host cell, an enzyme preparation and a method of processing biomass.

EFFECT: polypeptide according to present invention can find further application as a component of preparations for splitting cellulose.

9 cl, 15 dwg, 11 tbl

**ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Данная заявка претендует на приоритет согласно 35 U.S.C. §119 в отношении предварительной заявки США серийный №61/166993, поданной 6 апреля 2009, и 61/177882, поданной 13 мая 2009, описания которых включены в данную заявку посредством ссылки.

**УКАЗАНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ИССЛЕДОВАНИЯ, ФИНАНСИРУЕМОГО ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА**

Правительство США обладает определенными правами на данное изобретение в соответствии с Грантом № GM 068664, предоставленным Национальным институтом здравоохранения, и Грантом № DAAD 19-03-0D-0004, предоставленным ARO - US Army Robert Morris Acquisition Center (Центром материально-технического обеспечения армии США Роберта Морриса).

**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Изобретение относится к биомолекулярной инженерии и конструированию, и к белкам и нуклеиновым кислотам, полученным методами биоинженерии.

**ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Качество целлюлазных смесей в процессах переработки биомассы зависит от многих свойств фермента, включая стабильность, ингибирование продуктом, синергизм среди различных целлюлазных ингредиентов, продуктивное связывание по сравнению с непродуктивной адсорбцией и рН зависимость, в дополнение к физическому состоянию и композиции целлюлозного субстрата. С учетом многовариантной природы гидролиза целлюлозы желательным иметь разнообразные целлюлазы для выбора из них с целью оптимизации ферментных препаратов для различных областей применения и исходного сырья.

**КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В изобретении предложены рекомбинантные полипептиды, обладающие целлюлазной активностью и повышенной термостойкостью и активностью по сравнению с белком дикого типа. В изобретении предложено и продемонстрировано, что химеры и нативные ферменты СВНП, имеющие мутацию Cys на Ser на С-конце (например, примерно в аминокислоте 310-315 в зависимости от нативной последовательности белка, см., например, SEQ ID NO:2 и 4), гидролизуют более твердую целлюлозу, чем нативный фермент, в анализах на долгосрочный гидролиз.

В изобретении предложен рекомбинантный полипептид, содержащий замену С→S в С-концевой области в мотиве, включающем последовательность GECDG (SEQ ID NO:2 от 312-316), где вариант включает повышенную термостойкость и целлюлазную активность по сравнению с целлобиогидролазой дикого типа. Например, в изобретении предложены полипептиды, обладающие повышенной термостойкостью и целлюлазной активностью, включающие последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:2, содержащей C314S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:4, содержащей C311S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:12, содержащей C310S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:13, содержащей C312S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:14, содержащей C314S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:15, содержащей C315S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:16, содержащей C313S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:17, содержащей C311S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:19, содержащей C313S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99%



идентична SEQ ID NO:21, содержащей C312S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:22, содержащей C311S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:64, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:65, содержащей C407S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:66, содержащей C394S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:67, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:68, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:69, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:70, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:71, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:72, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:73, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:74, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:75, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:76, содержащей C407S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:77, содержащей C394S; или по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:78, содержащей C412S, где вышеуказанные полипептиды обладают целлюлазной активностью и улучшенной термостойкостью по сравнению с соответствующим исходным белком дикого типа, в котором отсутствует мутация Cys→Ser.

В изобретении также предложены по существу очищенные полипептиды, которые либо продуцированы рекомбинантным путем, либо получены синтетическим путем или созданы иным неприродным путем, где полипептид содержит последовательность, как изложено ниже, имеющую 1-10, 10-20 или 20-30 консервативных аминокислотных замен за исключением положения, идентифицированного ниже, где присутствует замена C→S: SEQ ID NO:2, содержащую C314S; SEQ ID NO:4, содержащую C311S; SEQ ID NO:12, содержащую C310S; SEQ ID NO:13, содержащую C312S; SEQ ID NO:14, содержащую C314S; SEQ ID NO:15, содержащую C315S; SEQ ID NO:16, содержащую C313S; SEQ ID NO:17, содержащую C311S; SEQ ID NO:19, содержащую C313S; SEQ ID NO:21, содержащую C312S; SEQ ID NO:22, содержащую C311S; SEQ ID NO:64, содержащую C400S; SEQ ID NO:65, содержащую C407S; SEQ ID NO:66, содержащую C394S; SEQ ID NO:67, содержащую C400S; SEQ ID NO:68, содержащую C400S; SEQ ID NO:69, содержащую C400S; SEQ ID NO:70, содержащую C400S; SEQ ID NO:71, содержащую C400S; SEQ ID NO:72, содержащую C400S; SEQ ID NO:73, содержащую C400S; SEQ ID NO:74, содержащую C400S; SEQ ID NO:75, содержащую C400S; SEQ ID NO:76, содержащую C407S; SEQ ID NO:77, содержащую C394S; или SEQ ID NO:78, содержащую C412S.

В изобретении предложен рекомбинантный полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из: (a) полипептида, обладающего по меньшей мере 85% или большей идентичностью SEQ ID NO:2, имеющей Ser в положении 314, где этот полипептид обладает целлюлазной активностью; (b) полипептида, обладающего по меньшей мере 70% или большей идентичностью SEQ ID NO:4, имеющей Ser в положении 311, где этот полипептид обладает целлюлазной активностью; (c) полипептида, обладающего 70% или большей идентичностью последовательности, выбранной из группы, состоящей из: (i) SEQ ID NO:12 и имеющей Ser в положении 310, (ii) SEQ ID NO:13 и имеющей Ser в положении 312, (iii) SEQ ID NO:14 и имеющей Ser в положении 314, (iv) SEQ ID NO:15 и имеющей Ser в положении 315,

(v) SEQ ID NO:16 и имеющей Ser в положении 313, (vi) SEQ ID NO:17 и имеющей Ser в положении 311, (vii) SEQ ID NO:19 и имеющей Ser в положении 313, (viii) SEQ ID NO:21 и имеющей Ser в положении 312, и (ix) SEQ ID NO:22 и имеющей Ser в положении и имеющей Ser в положении 311, и где каждый из вышеуказанных полипептидов обладает

5 целлюлазной активностью; и (d) химерного полипептида, содержащего по меньшей мере два домена от двух различных исходных целлобиогидролазных полипептидов, где эти домены содержат от N- к C-концу: (сегмент 1)-(сегмент 2)-(сегмент 3)-(сегмент 4)-(сегмент 5)-(сегмент 6)-(сегмент 7)-(сегмент 8); где: сегмент 1 содержит

10 последовательность, по меньшей мере на 50-100% идентичную от аминокислотного остатка примерно 1 до примерно  $x_1$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 2 содержит последовательность, по меньшей мере на 50-100% идентичную от аминокислотного остатка  $x_1$  до примерно  $x_2$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 3 содержит последовательность, по меньшей мере на 50-100% идентичную от аминокислотного остатка  $x_2$  до примерно  $x_3$  SEQ ID

15 NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 4 содержит последовательность, по меньшей мере на 50-100% идентичную от аминокислотного остатка  $x_3$  до примерно  $x_4$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 5 содержит последовательность, по меньшей мере на 50-100% идентичную от аминокислотного остатка примерно  $x_4$  до примерно  $x_5$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 6 содержит последовательность, по меньшей мере на 50-100% идентичную от аминокислотного остатка  $x_5$  до примерно  $x_6$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 7 содержит последовательность, по меньшей мере на 50-100% идентичную от аминокислотного остатка  $x_6$  до примерно

20  $x_7$  SEQ ID NO:2 ("1") или SEQ ID NO:4 ("2"); и сегмент 8 содержит последовательность, по меньшей мере на 50-100% идентичную от аминокислотного остатка  $x_7$  до примерно  $x_8$  SEQ ID NO:2 ("1") или SEQ ID NO:4 ("2"); где  $x_1$  представляет собой остаток 43, 44, 45, 46 или 47 SEQ ID NO:2, либо остаток 42, 43, 44, 45 или 46 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_2$  представляет собой остаток 70, 71, 72, 73 или 74 SEQ ID NO:2, либо остаток 68, 69, 70, 71, 72, 73 или 74 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_3$  представляет собой остаток 113, 114, 115, 116, 117 или 118 SEQ ID NO:2, либо остаток 110, 111, 112, 113, 114, 115 или 116 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_4$  представляет собой остаток 153, 154, 155, 156 или

30 157 SEQ ID NO:2, либо остаток 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155 или 156 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_5$  представляет собой остаток 220, 221, 222, 223 или 224 SEQ ID NO:2, либо остаток 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222 или 223 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_6$  представляет собой остаток 256, 257, 258, 259, 260 или 261 SEQ ID NO:2, либо остаток 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259 или 260 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_7$  представляет собой остаток 312, 313, 314, 315 или 316 SEQ ID NO:2, либо остаток 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315 или 318 SEQ ID NO:4; и  $x_8$  представляет собой аминокислотный остаток, соответствующий C-концу полипептида, имеющего последовательность SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6, где химерный полипептид содержит Ser в положении

45 314 SEQ ID NO:2 или в положении 311 SEQ ID NO:4, и где химерный полипептид обладает целлюлазной активностью и улучшенной термостойкостью и/или pH стабильностью по сравнению с полипептидом СВН II, содержащим SEQ ID NO:2, 4 или 6. В одной форме осуществления рекомбинантного полипептида сегмент 1 содержит

аминокислотные остатки от примерно 1 до примерно  $x_1$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3") и имеет 1-10 консервативных аминокислотных замен; сегмент 2 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_1$  до примерно  $x_2$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; сегмент 3 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_2$  до примерно  $x_3$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; сегмент 4 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_3$  до примерно  $x_4$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; сегмент 5 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_4$  до примерно  $x_5$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; сегмент 6 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_5$  до примерно  $x_6$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; сегмент 7 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_6$  до примерно  $x_7$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; и сегмент 8 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_7$  до примерно  $x_8$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен за исключением положения 314 SEQ ID NO:2, положения 311 SEQ ID NO:4 или 313 SEQ ID NO:6. Еще в одной другой форме осуществления химерный полипептид содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:12-62 и 63.

В изобретении также предложен рекомбинантный полипептид, состоящий из последовательности, как представлено в SEQ ID NO:12-62 или 63.

В изобретении также предложен полинуклеотид, кодирующий любой из полипептидов, как описано выше, векторы, содержащие полинуклеотид, и клетки-хозяева, содержащие полинуклеотид или вектор.

В изобретении также предложен ферментный препарат, содержащий полипептид по изобретению по существу в очищенной форме или в виде части клеточного лизата.

В изобретении также предложен способ обработки биомассы, содержащей целлюлозу, включающий приведение биомассы в контакт с полипептидом или ферментным препаратом по изобретению.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг.1А-В Электрофорез в ДСН-ПААГ супернатантов дрожжевой экспрессионной культуры родительского гена-кандидата СВН II. (А) Дорожки геля (слева направо): 1 - *H. jecorina*, 2 - пустой вектор, 3 - *H. insolens*, 4 - *S. thermophilum*, 5 - *H. jecorina* (второй повтор), 6 - *P. chrysosporium*, 7 - *T. emersonii*, 8 - пустой вектор (второй повтор), 9 - *H. jecorina* (третий повтор). Цифрами внизу геля представлена концентрация восстанавливающего сахара (мкг/мл), присутствующего в реакционной смеси анализа гидролиза PASC после 2 ч при 50°C. Последующее сравнение ДСН-ПААГ со стандартом БСА дало возможность оценки уровня экспрессии *H. insolens* как 5-10 мг/л. (В) Показан анализ с помощью электрофореза в ДСН-ПААГ супернатантов экспрессионной культуры *S. cerevisiae* СВН II. Полосы СВН II видны непосредственно ниже стандарта молекулярной массы 60 кДа. Дорожки, слева направо, 1 - дикий тип *H. jeco*, 2 - *H. jeco*

В7P3, 3 - Н. јесо С311S, 4 - дикий тип *C. ther*, 5 - дикий тип *H. inso*, 6 - *H. inso* В7P3, 7 - *H. inso* С314S. Цифрами обозначены мкг эквиваленты глюкозы/мл объема реакционной смеси на мл эквивалент супернатанта экспрессионной культуры в ДСН-ПААГ, продуцированной в течение 100-минутной инкубации с PASC (1 мг/мл) при 50°C в 50 мМ ацетате натрия, рН 4,8. Значения для дорожек 1-4 разделены на 2 для коррекции на двукратный объем нанесенного концентрированного супернатанта культуры, где отсутствие этой коррекции сделало бы значения удельной активности ферментов *H. insolens* искусственно низкими.

На фиг.2А-С показаны иллюстрации границ блоков библиотеки химер СВН II. (А) ленточная диаграмма каталитического домена *H. insolens* СВН II с блоками, различающимися по цвету. Фермент СВН II образует комплекс с ингибитором гликозидазы изофагомином целлобиозного происхождения. (В) Линейное представление каталитического домена *H. insolens*, показывающее элементы вторичной структуры, дисульфидные связи и деления на блоки, обозначенные черными стрелками. (С) Карта контактов боковых цепей, обозначающая контакты (тяжелые атомы боковых цепей в пределах 4,5 Å), которые могут быть разрушены посредством рекомбинации. Большинство разрушенных контактов возникает между блоками, следующими друг за другом.

На фиг.3 показано число разрушенных контактов (Е) и число мутаций по отношению к ближайшему родителю (m) для 23 секретированных/активных и 15 несекретированных/неактивных химер серии образцов.

На фиг.4 показана удельная активность, нормализованная на рН 5,0, как функция рН для родительских ферментов СВН II и трех термостойких химер. Представленные данные представляют собой средние для двух повторов, где "усы" для значений HJPlus и *H. јесо* обозначают исследования для двух независимых испытаний. 16-часовая реакция, 300 мкг фермента/г PASC, 50°C, буфер 12,5 мМ цитрат натрия/12,5 мМ фосфат натрия при рН, как показано.

На фиг.5 показаны результаты анализа долговременного гидролиза целлюлозы (мкг эквиваленты восстанавливающего сахара глюкозы/мкг фермента СВН II) для родителей и термостойких химер на протяжении диапазона температур. "Усы" указывают стандартные ошибки для трех повторов ферментов СВН II HJPlus и *H. insolens*. 40-часовая реакция, 100 мкг фермента/г PASC, 50 мМ ацетат натрия, рН 4,8.

На фиг.6 показаны нормализованные остаточные активности для оценки серии химер после 12-часовой инкубации при 63°C. Остаточные активности для ферментов СВН II в концентрированных супернатантах культуры определены в 2-часовом анализе с PASC в качестве субстрата, 50°C, буфер 25 мМ ацетат натрия, рН 4,8.

Фиг.7 Карта родительского и химерного экспрессионного вектора для фермента СВН II Yер352/PGK91-1-ss. Изображенный вектор содержит ген дикого типа *H. јесорина* sel6a (фермент СВН II). Как для химерного, так и для родительского фермента СВН II аминокислотная последовательность CBD/линкера, следующая за сайтом ss Lys-Arg Kex2, представляет собой:

ASCSSVWGQCGGQNWSGPTCCASGSTCVYSNDYYSQCLPGAASSSSSTRAA  
STTSRVSPTTSRSSSATPPPGSTTTRVPPVGSATATYS (SEQ ID NO:8).

На фиг.8 показаны наблюдаемые и предсказанные значения  $T_{50}$  для родительских СВН II и 51 химерного СВН II. Кривая обозначает уравнение модели линейной регрессии (параметры в таблице 7). Значения  $T_{50}$  родительского СВН II обозначены в виде квадратов.

На фиг.9А-С показаны удельные активности СВН II в отношении Avicel в зависимости

от температуры, (а) удельные активности родительского и химерного СВН II. (b) удельные активности родительского СВН II, мутанта С311S химеры В7Р3 с заменой одного блока. Реакции проводили в течение 16 часов в 50 мМ ацетате натрия, рН 4,8, при концентрации Avicel 15 мг/мл. (с) активности родительского СВН II, одиночного точечного мутанта химеры с заменой одного блока (мкг/глюкоза/мл реакционной смеси) в отношении Avicel в зависимости от температуры. Реакции проводили в течение 150 минут в 50 мМ ацетате натрия, рН 4,8, при концентрации Avicel 15 мг/мл.

5 Супернатанты дрожжевой культуры СВН II дозировали до достижения приблизительно эквивалентных концентраций продукта восстанавливающего сахара при 55°C.

10 Представленные данные представляют собой средние двух независимых повторов, где усы указывают значения активности двух повторов для каждой температурной точки.

На фиг.10 показано множественное выравнивание последовательностей ClustalW для блока 7 от родителя 1, *H. insolens*, и родителя 3, *S.thermophilum*. Стрелками обозначены остатки, измененные в реверсионных мутантах.

15 На фиг.11 показаны значения  $T_{50}$  для точечных мутантов химеры 21111331. Значения показаны в виде среднего двух независимых повторов, усы указывают значения  $T_{50}$  двух повторов для каждого точечного мутанта. Инактивацию осуществляли в течение 10 минут при тестируемой температуре в 50 мМ натрийацетатном буфере, рН 4,8.

20 Остаточную активность определяли путем инкубации с 1 г/л целлюлозы, набухшей в фосфорной кислоте (PASC), в вышеуказанном буфере в течение 100 минут при 50°C.

На фиг.12 показаны значения  $T_{50}$  для родительских СВН II *H. insolens* и *H. jecorina*, одиночных точечных мутантов Ser химер с заменой блока В7Р3. Значения показаны в виде среднего трех независимых повторов, усы указывают одно стандартное отклонение для каждого СВН II. Инактивацию осуществляли в течение 10 минут при тестируемой температуре в 50 мМ натрийацетатном буфере, рН 4,8. Остаточную активность определяли путем инкубации с 1 г/л целлюлозы, набухшей в фосфорной кислоте (PASC), в вышеуказанном буфере в течение 100 минут при 50°C.

25

На фиг.13 показаны значения  $T_{50}$  для химер СВН II 31311112, 13231111 и каталитического домена СВН II дикого типа из *P. chrysosporium* (слитого с *H. jecorina* СВМ), гетерологично секретированных из *S. cerevisiae*. Значения показаны в виде двух независимых повторов, где усы показывают значения для каждого испытания.

30 Инактивацию осуществляли в течение 10 минут при тестируемой температуре в 50 мМ натрийацетатном буфере, рН 4,8. Остаточную активность определяли путем инкубации с 1 г/л целлюлозы, набухшей в фосфорной кислоте (PASC), в вышеуказанном буфере в течение 100 минут при 50°C.

35

На фиг.14А-Д показаны границы раздела блоков рекомбинации СВН II. (а) сайты между блоками, где возможны новые неродительские пары остатков (соединенные круги), обычно экспонированы на поверхности, потенциально давая возможность растворителю экранировать взаимодействия. (b) Примерная граница раздела (B5-B6) иллюстрирует консервативность каркаса (изображения выровненных *H. jecorina* и *H. insolens*), вариабельные остатки на поверхности и сравнительно редкую возможность новой углубленной пары при остатках 173 и 253 (стрелка), (с) блоки 1-4 от *H. jecorina* (черный рисунок) совпадают с родственными блоками *H.insolens* (рисунок с цветовой маркировкой) без больших отклонений, хотя наблюдается перемещение, обусловленное связыванием субстрата (стрелка), в участке В3 (желтый), (d) родственные блоки 5-8 также являются сходными, хотя вставка-делеция на стыке B6, B7 (стрелка) требует конформационного изменения.

40

45

На фиг.15 показан структурный анализ мутации C314S и ее стабилизирующий эффект, (a) Положения водорода для структуры высокого разрешения *H.insolens* (1osp) были добавлены с помощью REDUCE.1 (b) Реконструкция геометрии аналогичной сериновой структуры было смоделировано с помощью PyMOL (<http://www.pymol.org>). Оптимизация боковых цепей в платформе моделирования SHARPEN2 (с функцией энергии всех атомов Rosetta) также позволила предположить, что, как Cys314, так и Ser314 будут донорами водородной связи для карбонила Pro339 и акцепторами водородной связи от амида Gly316. Наилучшая способность серина к водородному связыванию может играть роль в более высокой стабильности серинсодержащих вариантов. Другим возможным объяснением является геометрическая комплементарность. Конкретно, положение Cys из 1osp проявляет данные о конформационном напряжении, при котором боковая цепь заметно согнута (то есть неправильный угол между двумя плоскостями от N-C-C $\alpha$ -C $\beta$  составляет 6° от стандартного положения), увеличивая расстояние до карбонила Pro. Цифры на фиг., которым не предшествуют буквы, обозначают расстояния водородных связей (Å).

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Как используют в описании и в прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст четко не диктует иное. Так, например, ссылка на "домен" включает множество таких доменов, и ссылка на "белок" включает ссылку на один или более чем один белок, и т.д.

Также использование "или" означает "и/или", Если не указано иное. Подобным образом, "содержат", "содержит", "содержащий", "включают", "включает" и "включающий" являются взаимозаменяемыми и не предназначены для ограничения.

Кроме того, должно быть понятно, что, где в описаниях различных форм осуществления используют термин "содержащий", специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в некоторых конкретных случаях форма осуществления может быть описана альтернативно, используя выражение "состоящий по существу из" или "состоящий из".

Хотя методы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данной заявке, можно использовать в практике раскрытых способов и композиций, в данной заявке описаны примерные способы, устройства и материалы.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют такое же значение, как общепринято понимают обычные специалисты в области техники, к которой принадлежит данное изобретение. Таким образом, как используют на протяжении всей настоящей заявки, приведенные ниже термины имеют следующие значения.

В недавних исследованиях документированы превосходные характеристики целлюлаз из термофильных грибов относительно их мезофильных аналогов в процессах преобразования биомассы в лабораторном масштабе, где усиленная стабильность приводит к сохранению активности в течение более длительных периодов времени как при умеренных, так и при повышенных температурах. Целлюлазы грибов привлекательны, поскольку обладают высокой активностью и могут экспрессироваться в хозяевах-грибах, таких как *Nurocrea jecorina* (анаморф *Trichoderma reesei*), на уровнях вплоть до 40 г/л в супернатанте. К сожалению, набор документированных термостойких целлюлаз грибов мал. В случае процессивных ферментов целлобиогидролаз класса II (СВН II) менее 10 последовательностей природных термостойких генов аннотировано в базе данных CAZy.

Как более полно описано в данной заявке, с использованием рекурсивного создания

химерных полипептидов и анализа конкретных стабилизированных доменов, наконец, были идентифицированы конкретные аминокислоты, придающие термостойкость и улучшенную активность.

5 Как более подробно описано ниже, изобретение основано, по меньшей мере частично, на создании и экспрессии новых ферментов, которые катализируют гидролиз целлюлозы. В одной форме осуществления предложены новые полипептиды, которые сконструированы для гидролиза целлюлозы при повышенных температурах. Такие полипептиды включают варианты целлюбогидролаз, которые изменены таким образом, что включают аминокислотные замены в указанных остатках. Хотя эти варианты 10 описаны более подробно ниже, понятно, что полипептиды по изобретению могут содержать одну или более чем одну модифицированную аминокислоту. Присутствие модифицированных аминокислот может обладать преимуществом, например, при (а) увеличении периода полураспада полипептида, (b) термостойкости и (с) повышенному круговороту субстрата. Аминокислота(ы) модифицирована, например, котрансляционно или посттрансляционно во время рекомбинантного продуцирования (например, N-сцепленное гликозилирование при мотивах N-X-S/T во время экспрессии в клетках млекопитающих), либо модифицирована синтетическими способами. Соответственно, "мутант", "вариант" или "модифицированный" белок, фермент, полинуклеотид, ген или клетка означают белок, фермент, полинуклеотид, ген или клетку, которые изменены 20 или преобразованы, либо являются каким-либо образом отличными или измененными по сравнению с родительским белком, фермент, полинуклеотид, ген или клеткой. Мутант или модифицированный белок или фермент обычно, хотя необязательно, экспрессирован с мутантного полинуклеотида или гена.

"Мутация" означает любой процесс или механизм, результатом которого является мутантный белок, фермент, полинуклеотид, ген или клетка. Это включает любую мутацию, при которой белок, фермент, полинуклеотид или последовательность гена изменены, и любое обнаружимое изменение в клетке, возникающее в результате такой мутации. Типично мутация происходит в полинуклеотиде или последовательности гена в результате точечных мутаций, делеций или инсерций одного или множественных 30 нуклеотидных остатков. Мутация включает как изменения полинуклеотида, возникающие в пределах кодирующей белок области гена, так и изменения в областях вне последовательности, кодирующей белок, таких как, но не ограниченных ими, регуляторные или промоторные последовательности. Мутация в гене может быть "молчащей", то есть не отражающейся в изменении аминокислоты при экспрессии, приводя к варианту гена "консервативной последовательности". Обычно это происходит, когда одна аминокислота соответствует более чем одному кодону.

Не ограничивающие примеры модифицированной аминокислоты включают гликозилированную аминокислоту, сульфатированную аминокислоту, пренилированную (например, фарнезилированную, геранилгеранилированную) аминокислоту, ацетилованную аминокислоту, ацилированную аминокислоту, пегилированную аминокислоту, биотинилированную аминокислоту, карбоксилированную аминокислоту, фосфорилованную аминокислоту и тому подобное. В литературе в изобилии имеются ссылки, адекватные для руководства специалиста в данной области техники по модификации аминокислот. Примерные протоколы находятся в Walker (1998) Protein 45 Protocols on CD-ROM (Humana Press, Towata, N.J.).

Рекомбинантные способы продуцирования и выделения модифицированных полипептидов целлюбогидролаз по изобретению описаны в данной заявке. В дополнение к рекомбинантному продуцированию, полипептиды могут быть получены путем прямого

синтеза пептидов с использованием твердофазных методов (например, Stewart et al. (1969) Solid-Phase Peptide Synthesis (WH Freeman Co, San Francisco); и Merrifield (1963) J. Am. Chem. Soc. 85: 2149-2154). Пептидный синтез можно осуществлять, используя ручные методы, или путем автоматизации. Автоматизированный синтез может быть достигнут, например, с использованием пептидного синтезатора Applied Biosystems 431A (Perkin Elmer, Foster City, Calif.) в соответствии с инструкциями, предоставленными изготовителем.

“Целлобиогидролаза II” или “фермент СВН II” означает фермент из семейства целлюлаз из 6 белков, который широко распространен в бактериях и грибах. Эти ферменты вовлечены в гидролиз целлюлозы.

Под “целлюлазной активностью” подразумевают фермент, который способен к гидролизу целлюлозы. Целлюлаза относится к классу ферментов, продуцируемых грибами, бактериями и простейшими, которые катализируют гидролиз целлюлозы. Однако также существуют целлюлазы, продуцируемые другими типами организмов, такими как растения и животные. Номером ЕС для данной группы ферментов является ЕС 3.2.1.4. Существует пять общих типов целлюлаз, основанных на типе катализируемой реакции: эндоцеллюлаза; экзоцеллюлаза, где в пределах этой категории имеется два основных типа экзоцеллюлаз (или целлобиогидролаз, сокращенно СВН) - один тип работает процессивно с восстанавливающего конца, и один тип работает процессивно с нередуцирующего конца целлюлозы; гидролитические целлобиаза или бета-глюкозидаза; окислительные целлюлазы и целлюлозофосфорилазы, которые деполимеризуют целлюлозу, используя фосфаты вместо воды. Большинство грибных целлюлаз имеет два домена: каталитический домен и целлюлозосвязывающий домен, которые соединены гибким линкером. В конкретных формах осуществления изобретения целлюлазной активностью является активность СВН. Последовательности, описанные в данной заявке, включают в некоторых случаях и целлюлозосвязывающий домен, и каталитический домен, или только каталитический домен. В тех случаях, где предложена последовательность только каталитического домена, понятно, что целлюлозосвязывающий домен (CBD), такой как представлено в SEQ ID NO:8, может быть функционально сцеплен (либо как часть кодирующей последовательности, либо слит позже) с каталитическим доменом, непосредственно или посредством линкера.

“Белок” или “полипептид”, где эти термины используют в данной заявке взаимозаменяемо, включает одну или более чем одну цепь химических строительных блоков, называемых аминокислотами, которые связаны вместе химическими связями, называемыми пептидными связями. “Фермент” означает любое вещество, предпочтительно полностью или большей частью состоящее из белка, которое катализирует или стимулирует, более или менее специфично, одну или более чем одну химическую или биохимическую реакцию. “Нативный” или “дикого типа” белок, фермент, полинуклеотид, ген или клетка означает белок, фермент, полинуклеотид, ген или клетку, которые встречаются в природе.

“Аминокислотная последовательность” представляет собой полимер из аминокислот (белок, полипептид и т.д.) или последовательность символов, представляющую аминокислотный полимер, в зависимости от контекста. Термины “белок”, “полипептид” и “пептид” используют в данной заявке взаимозаменяемо. “Аминокислота” представляет собой молекулу, имеющую структуру, где центральный атом углерода связан с атомом водорода, группой карбоновой кислоты (атом углерода которой называют в данной заявке “карбоксильным атомом углерода”), аминогруппой (атом азота которой называют в данной заявке “амино-атомом азота”) и группой боковой цепи, R. Когда



она включена в пептид, полипептид или белок, аминокислота теряет один или более чем один атом ее карбоксильных групп аминокислоты в реакции дегидрирования, которая связывает одну аминокислоту с другой. В результате, когда аминокислота включена в белок, ее называют "аминокислотным остатком".

5 Конкретная аминокислотная последовательность данного белка (то есть "первичная структура" полипептида, записанная от amino-конца к карбокси-концу) определяется нуклеотидной последовательностью кодирующего участка мРНК, который, в свою очередь, определен генетической информацией, типично геномной ДНК (включая ДНК органелл, например, митохондриальную или хлоропластную ДНК). Таким образом, 10 определение последовательности гена помогает при предсказании первичной последовательности соответствующего полипептида и более конкретно роли или активности полипептидов или белков, кодируемых этим геном или полинуклеотидной последовательностью.

"Консервативная аминокислотная замена" или просто "консервативные вариации" 15 конкретной последовательности относятся к замене одной аминокислоты или группы аминокислот по существу идентичными аминокислотными последовательностями. Специалисту в данной области техники понятно, что результатом индивидуальных замен, делеций или добавлений, которые изменяют, добавляют или делегируют одну аминокислоту или процентную долю аминокислот в кодируемой последовательности, 20 являются "консервативные вариации", где эти изменения приводят в результате к делеций аминокислоты, добавлению аминокислоты или замене аминокислоты химически подобной аминокислотой.

Таблицы консервативных замен, в которых приведены функционально подобные аминокислоты, хорошо известны в данной области техники. Например, одна группа 25 консервативных замен включает аланин (А), серин (S) и треонин (Т). Другая группа консервативных замен включает аспарагиновую кислоту (D) и глутаминовую кислоту (E). Другая группа консервативных замен включает аспарагин (N) и глутамин (Q). Еще одна другая группа консервативных замен включает аргинин (R) и лизин (K). Другая группа консервативных замен включает изолейцин (I), лейцин (L), метионин (M) и валин 30 (V). Другая группа консервативных замен включает фенилаланин (F), тирозин (Y) и триптофан (W).

Таким образом, "консервативные аминокислотные замены" перечисленных полипептидных последовательностей (например, SEQ ID NO:2, 4, 6 и 12-78) включают 35 замены процентной доли, типично менее 10%, аминокислот полипептидной последовательности консервативно подобранной аминокислотой той же группы консервативных замен. Соответственно, консервативно замененная вариация полипептида по изобретению может содержать 100, 75, 50, 25 или 10 замен консервативно замененной вариацией одной и той же группы консервативных замен.

Понятно, что добавление последовательностей, которое не изменяет кодируемую 40 активность молекулы нуклеиновой кислоты, такое как добавление нефункциональной или некодирующей последовательности, является консервативной вариацией базовой нуклеиновой кислоты. "Активность" фермента является мерой его активности катализа реакции, то есть "функции", и может быть выражена как скорость, с которой образуется продукт реакции. Например, активность фермента может быть представлена как 45 количество продукта, образующегося в единицу времени или на единицу фермента (например, концентрации или массы), либо в отношении констант средства или диссоциации. Как взаимозаменяемо используют в данной заявке, "целлобиогидролазная активность или целлюлазная активность", "биологическая активность"

целлобиогидролазы или целлюлазыГ или "функциональная активность целлобиогидролазы или целлюлазы" относится к активности, проявляемой белком, полипептидом, обладающим целлюлазной активностью, и в конкретных формах осуществления к целлобиогидролазной активности на целлюлозном субстрате, которая  
5 определена in vivo или in vitro в соответствии со стандартными методами.

Специалисту в данной области техники понятно, что многие консервативные вариации нуклеиново-кислотных конструкций, которые раскрыты, дают функционально идентичную конструкцию. Например, как описано выше, благодаря вырожденности генетического кода, "молчащие замены" (то есть замены в нуклеиново-кислотной  
10 последовательности, которые не приводят в результате к изменению кодируемого полипептида) являются подразумеваемым признаком каждой нуклеиново-кислотной последовательности, которая кодирует аминокислоту. Подобным образом, "консервативные аминокислотные замены" в одной или в нескольких аминокислотах в аминокислотной последовательности, замененные другими аминокислотами с высоко  
15 подобными свойствами, также легко идентифицируют как высоко подобные раскрытой конструкции. Такие консервативные вариации каждой раскрытой конструкции являются признаком полипептидов, предложенных в данной заявке.

"Консервативные варианты" представляют собой белки или ферменты, в которых данный аминокислотный остаток изменен без изменения общей конформации и функции  
20 белка или фермента, включая, но не ограничиваясь ими, замену аминокислоты другой, обладающей подобными свойствами, включающими полярный или неполярный характер, размер, форму и заряд. Аминокислоты, иные, чем те, которые указаны как консервативные, могут отличаться в белке или ферменте таким образом, что процент подобия  
25 подобия белковой или аминокислотной последовательности между двумя белками подобной функции может варьировать и может составлять, например, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90%, как определено в соответствии со схемой выравнивания. В отношении данной заявки "подобие последовательностей" означает степень, до которой нуклеотидные или белковые последовательности являются родственными. Степень подобия между  
30 двумя последовательностями может быть основана на проценте идентичности и/или консервативности последовательности. "Идентичность последовательности" в данной заявке означает степень, до которой две нуклеотидные или аминокислотные последовательности являются инвариантными. "Выравнивание последовательностей" означает процесс построения двух или более чем двух последовательностей в одну  
35 колонку до достижения максимальных уровней идентичности (и, в случае аминокислотных последовательностей, консервативности) с целью оценки степени подобия. В данной области техники известны многочисленные способы выравнивания последовательностей и оценки подобия/идентичности, такие как, например, кластерный метод, где подобие основано на алгоритме MEGALIGN, а также BLASTN, BLASTP и  
40 FASTA (Lipman and Pearson, 1985; Pearson and Lipman, 1988). При использовании всех этих программ предпочтительными установками являются те, которые приводят в результате к самой высокой степени подобия.

Неконсервативными модификациями конкретного полипептида являются те, которые заменяют любую аминокислоту, не характеризующуюся как консервативная замена,  
45 например, любая замена, которая выходит за границы шести групп, изложенных выше. Они включают замены основных или кислых аминокислот на нейтральные аминокислоты (например, Asp, Glu, Asn или Gin на Val, Ile, Leu или Met), ароматической аминокислоты на основные или кислые аминокислоты (например, Phe, Tyr или Trp на

Asp, Asn, Glu или Gin) или любую другую замену, не заменяющую аминокислоту подобной аминокислотой. Основные боковые цепи включают лизин (K), аргинин (R), гистидин (H); кислые боковые цепи включают аспарагиновую кислоту (D), глутаминовую кислоту (E); незаряженные полярные боковые цепи включают глицин (G), аспарагин (N), глутамин (Q), серин (S), треонин (T), тирозин (Y), цистеин (C); неполярные боковые цепи включают аланин (A), валин (V), лейцин (L), изолейцин (I), пролин (P), фенилаланин (F), метионин (M), триптофан (W); бета-разветвленные боковые цепи включают треонин (T), валин (V), изолейцин (I); ароматические боковые цепи включают тирозин (Y), фенилаланин (F), триптофан (W), гистидин (H).

“Родительским” белком, ферментом, полипептидом, геном или клеткой является любой белок, фермент, полипептид, ген или любая клетка, от которых имеют происхождение или получены другой белок, фермент, полипептид, ген или другая клетка с использованием любых способов, инструментов или методов, независимо от того, является ли сам родитель нативным или мутантным. Родительский полинуклеотид или ген кодирует родительский белок или фермент.

В дополнение к предложенным вариантам полипептидов СВН II предложены химерные полипептиды, которые содержат: 1) вариант домена, изолированного из первой родительской цепи и модифицированного таким образом, что включает аминокислотную замену; и 2) домен, изолированный из второй родительской цепи, либо немодифицированный, либо модифицированный таким образом, что включает новую активность или активность, которая комплементирует этот домен. Способы конструирования химерного полипептида по изобретению раскрыты в данной заявке.

В изобретении предложены варианты, мутанты и химеры целлюлазы и целлобиогидролазы (СВН) II, обладающие повышенной термостойкостью по сравнению с диким типом или родительским белком, где белок дикого типа состоит из SEQ ID NO: 2, 4 или 6. Вариант содержит серин в С-концевой области в мотиве, включающем последовательность GEXDG, где X представляет собой C, A или G (SEQ ID NO:107), где X заменен серином, где этот вариант включает целлюлазную активность, и где полипептид обладает повышенной термостойкостью по сравнению с целлюлазой дикого типа, в которой отсутствует серин в последовательности GEXDG (SEQ ID NO:107). В одной форме осуществления варианты содержат по меньшей мере мутацию Cys→Ser в мотиве GECDG (см., например, SEQ ID NO:2, аминокислоты 312-316), обнаруженном в большинстве белков целлюлазы и целлобиогидролазы II (как более полно описано ниже), и могут содержать дополнительные мутации, которые улучшают термостойкость или активность. Идентичность между целлюлазами может быть достаточно низкой. Замена на серин, как описано выше, применима к любой целлюлазе, имеющей мотив SEQ ID NO:107 (например, где полипептид обладает по меньшей мере 60% или более высокой идентичностью SEQ ID NO:2 или 4).

Например, в изобретении предложены полипептиды, обладающие повышенной термостойкостью и целлюлазной активностью, включающие последовательность, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:2, содержащей C314S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:4, содержащей C311S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:12, содержащей C310S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:13, содержащей C312S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:14, содержащей C314S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:15, содержащей C315S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:16, содержащей C313S; по меньшей мере на 85%, 90%,

95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:17, содержащей C311S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:19, содержащей C313S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:21, содержащей C312S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:22, содержащей C311S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:64, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:65, содержащей C407S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:66, содержащей C394S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:67, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:68, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:69, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:70, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:71, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:72, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:73, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:74, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:75, содержащей C400S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:76, содержащей C407S; по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:77, содержащей C394S; или по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:78, содержащей C412S, где вышеуказанные полипептиды обладают целлюлазной активностью и улучшенной термостойкостью по сравнению с их соответствующим родительским (дикого типа) белком, в котором отсутствует мутация Cys→Ser.

Еще в одной другой форме осуществления в изобретении предложены полипептиды, как описано выше, однако, они дополнительно содержат по меньшей мере одну дополнительную мутацию, которая может быть определена путем выравнивания с SEQ ID NO:64, где SEQ ID NO:64 содержит Pro в положении 413, либо Ser или Thr в положении 231, либо Ser или Thr в положении 305, либо Gin или Asn в положении 410, либо Glu в положении 82, либо любую комбинацию вышеописанного. Подобные замены могут быть идентифицированы путем выравнивания последовательностей аминокислотной последовательности SEQ ID NO:64 с последовательностями SEQ ID NO:2, 4, 6, 12-63 и 65-78.

В изобретении также предложены по существу очищенные полипептиды, которые либо продуцированы рекомбинантным путем, либо получены синтетическим путем, либо образованы иным неприродным путем, где полипептид включает последовательность, как изложено ниже, имеющую 1-10, 10-20 или 20-30 консервативных аминокислотных замен за исключением положения, идентифицированного ниже, где присутствует замена C→S:

SEQ ID NO:2 содержащую C314S;  
 SEQ ID NO:4 содержащую C311S;  
 SEQ ID NO:12 содержащую C310S;  
 SEQ ID NO:13 содержащую C312S;  
 SEQ ID NO:14 содержащую C314S;  
 SEQ ID NO:15 содержащую C315S;  
 SEQ ID NO:16 содержащую C313S;  
 SEQ ID NO:17 содержащую C311S;  
 SEQ ID NO:19 содержащую C313S;  
 SEQ ID NO:21 содержащую C312S;

SEQ ID NO:22 содержащую C311S;  
 SEQ ID NO:64 содержащую C400S;  
 SEQ ID NO:65 содержащую C407S;  
 SEQ ID NO:66 содержащую C394S;  
 5 SEQ ID NO:67 содержащую C400S;  
 SEQ ID NO:68 содержащую C400S;  
 SEQ ID NO:69 содержащую C400S;  
 SEQ ID NO:70 содержащую C400S;  
 SEQ ID NO:71 содержащую C400S;  
 10 SEQ ID NO:72 содержащую C400S;  
 SEQ ID NO:73 содержащую C400S;  
 SEQ ID NO:74 содержащую C400S;  
 SEQ ID NO:75 содержащую C400S;  
 SEQ ID NO:76 содержащую C407S;  
 15 SEQ ID NO:77 содержащую C394S; или  
 SEQ ID NO:78 содержащую C412S.

"Изолированный полипептид" относится к полипептиду, который отделен от других примесей, которые естественно сопровождают его, например, белков, липидов и полинуклеотидов. Этот термин охватывает полипептиды, которые извлечены или  
 20 очищены из их естественной окружающей среды или экспрессионной системы (например, клетки-хозяина или синтеза *in vitro*).

"По существу чистый полипептид" относится к композиции, в которой the полипептидное соединение является преобладающим присутствующим соединением (то есть на молярной или массовой основе он является более представленным, чем  
 25 любые другие индивидуальные макромолекулярные соединения в композиции), и обычно представляет собой по существу очищенную композицию, где целевое соединение составляет по меньшей мере примерно 50 процентов моль/моль или % масс/масс присутствующих макромолекулярных соединений. Как правило, по существу чистая полипептидная композиция будет содержать примерно 60% или более, примерно  
 30 70% или более, примерно 80% или более, примерно 90% или более, примерно 95% или более и примерно 98% или более моль/моль или % масс/масс всех макромолекулярных соединений, присутствующих в композиции. В некоторых формах осуществления целевое соединение очищают по существу до гомогенности (то есть примесные соединения невозможно обнаружить в композиции общепринятыми способами обнаружения), где  
 35 композиция состоит по существу из единственного макромолекулярного соединения. Соединение-растворитель, малые молекулы (<500 Дальтон) и элементарные ионные соединения не считают макромолекулярными соединениями.

"Референсная последовательность" относится к определенной последовательности, используемой в качестве основы для сравнения последовательностей. Референсная  
 40 последовательность может представлять собой подмножество большей последовательности, например, сегмент полноразмерного гена или полипептидной последовательности. Как правило, референсная последовательность может составлять по меньшей мере 20 нуклеотидов или аминокислотных остатков в длину, по меньшей мере 25 нуклеотидов или остатков в длину, по меньшей мере 50 нуклеотидов или  
 45 остатков в длину или полную длину нуклеиновой кислоты или полипептида. Поскольку два полинуклеотида или полипептида могут каждый (1) включать последовательность (то есть участок полноразмерной последовательности), которая является подобной между двумя последовательностями, и (2) может дополнительно включать

последовательность, которая является различающейся между двумя последовательностями, сравнения последовательности между двумя (или более) полинуклеотидами или полипептидами типично проводят путем сравнения последовательностей двух полинуклеотидов или полипептидов на протяжении "окна сравнения", чтобы идентифицировать и сравнить локальные области подобия последовательностей.

"Идентичность последовательности" означает, что две аминокислотных последовательности по существу идентичны (то есть на основе последовательных аминокислот) на протяжении окна сравнения. Термин "подобие последовательности" относится к подобным аминокислотам, которые имеют общие биофизические характеристики. Термин "процент идентичности последовательности" или "процент подобия последовательности" вычисляют путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей на протяжении окна сравнения, определяя число положений, в которых идентичные остатки (или подобные остатки) встречаются в обеих полипептидных последовательностях, с получением числа совпадающих положений, деления числа совпадающих положений на общее число положений в окне сравнения (то есть на размер окна) и умножения результата на 100 с получением процента идентичности последовательности (или процента подобия последовательности). В отношении полинуклеотидных последовательностей термины идентичность последовательности и подобие последовательности имеют значение, сравнимое с описанным для белковых последовательностей, где термин "процент идентичности последовательности" указывает на то, что две полинуклеотидных последовательности идентичны (на основе последовательных нуклеотидов) на протяжении окна сравнения. Как таковой, процент идентичности полинуклеотидной последовательности (или процент подобия полинуклеотидной последовательности, например, для молчащих замен или других замен, на основании алгоритма анализа) может быть также вычислен. Максимальное соответствие можно определить путем использования одного из алгоритмов последовательности, описанных в данной заявке (или других алгоритмов, доступных обычным специалистам в данной области техники), или путем визуальной проверки.

Применительно к полипептидам термин существенная идентичность или существенное подобие означает, что две пептидные последовательности при оптимальном выравнивании, например, с помощью программ BLAST, GAP или BESTFIT с использованием массы гэпов по умолчанию или путем визуальной проверки, обладают идентичностью последовательности или подобием последовательности. Подобным образом, применительно к контексту двух нуклеиновых кислот термин существенная идентичность или существенное подобие означает, что две нуклеиново-кислотные последовательности при оптимальном выравнивании, например, с помощью программ BLAST, GAP или BESTFIT с использованием массы гэпов по умолчанию (описанной в данной заявке в другом месте) или путем визуальной проверки, обладают идентичностью последовательности или подобием последовательности.

Одним из примеров алгоритма, который пригоден для определения процента идентичности последовательности или подобия последовательности, является алгоритм FASTA, который описан в Pearson, W. R. & Lipman, D. J., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444. См. также W. R. Pearson, (1996) Methods Enzymology 266:227-258.

Предпочтительные параметры, используемые при выравнивании последовательностей ДНК FASTA для вычисления процента идентичности или процента подобия, оптимизированы, BL50 Matrix 15: -5, k-tuple = 2; штраф на соединение = 40, оптимизация

= 28; штраф на гэп -12, штраф на длину гэпа = -2; и ширина = 16.

Другим примером полезного алгоритма является PILEUP. PILEUP создает множественное выравнивание последовательностей из группы родственных последовательностей с использованием прогрессивных попарных выравниваний, чтобы  
 5 показать отношение и процент идентичности последовательностей или процент подобия последовательностей. Он также строит дерево или дендрограмму, показывающую кластерные отношения, используемые для создания выравнивания. PILEUP использует упрощение прогрессивного способа выравнивания Feng & Doolittle, (1987) *J. Mol. Evol.* 35:351-360. Используемый способ подобен способу, описанному Higgins & Sharp, *CABIOS*  
 10 5:151-153, 1989. Эта программа может выравнивать вплоть до 300 последовательностей, каждая максимальной длины 5000 нуклеотидов или аминокислот. Операция множественного выравнивания начинается с попарного выравнивания двух наиболее подобных последовательностей, создавая кластер двух выровненных последовательностей. Затем этот кластер выравнивают со следующей наиболее  
 15 родственной последовательностью или кластером выровненных последовательностей. Два кластера последовательностей выравнивают путем простого распространения попарного выравнивания двух индивидуальных последовательностей. Конечное выравнивание достигается серией прогрессивных попарных выравниваний. Программа осуществляется путем определения конкретных последовательностей и их координат  
 20 аминокислот или нуклеотидов для областей сравнения последовательности и путем определения параметров программы. Используя PILEUP, референсную последовательность сравнивают с другими тестируемыми последовательностями для определения отношения процента идентичности последовательностей (или процента подобия последовательностей) с использованием следующих параметров: взвешенные  
 25 гэпы по умолчанию (3.00), взвешенная длина гэпов по умолчанию (0.10) и взвешенные концы гэпов. PILEUP может быть получена из пакета программ анализа последовательностей GCG, например, версии 7.0 (Devereaux et al., (1984) *Nuc. Acids Res.* 12:387-395).

Другим примером алгоритма, который пригоден для множественных выравниваний  
 30 ДНК и аминокислотных последовательностей, является программа CLUSTALW (Thompson, J. D. et al., (1994) *Nuc. Acids Res.* 22:4673-4680). CLUSTALW проводит множественные попарные сравнения между группами последовательностей и собирает их в множественное выравнивание, основанное на идентичности последовательностей. Штрафы на открытие гэпа и удлинение гэпа составляют 10 и 0,05 соответственно. Для  
 35 аминокислотных выравниваний можно использовать алгоритм BLOSUM в качестве весовой матрицы белков (Henikoff and Henikoff, (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915-10919).

Как упомянуто выше, члены семейств целлобиогидролаз и целлюлаз могут быть идентифицированы с помощью выравнивания последовательностей, и получена замена  
 40 в мотиве GECDG (см., например, SEQ ID NO:2, аминокислоты 312-316). Затем модифицированный полипептид можно анализировать на активность, как описано ниже, при различных температурах и условиях, чтобы идентифицировать те модификации, которые вводят благоприятную активность. Примерные  
 последовательности можно найти в приведенных ниже номерах по каталогу GenBank,  
 45 которые включены в данную заявку посредством ссылки.

Еще в одних других формах осуществления семейство вариантов целлюлазных полипептидов, обладающих улучшенной термостойкостью, включает приведенные в  
 нижеследующей таблице, имеющие замену C→S, G→S или A→S. Кроме того,

полипептиды, обладающие 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичностью последовательности с любой из приведенных ниже последовательностей, имеющих идентифицированные замены, в нижеследующей таблице, обладающие целлюлазной активностью и термостойкостью, также охвачены изобретением.

5	P07987	Q6E5B1
	GUX2_TRIRE	Q6E5B1_9AGAR
	Q9HEY8	B7X920
	Q9HEY8_TRIRE	B7X920_COPC1
	Q7LSP2	A8NEJ3
10	Q7LSP2_RIKO	A8NEJ3_COPC7
	Q6UJX9	Q96V98
	Q6UJX9_TRIVI	Q96V98_ORPSP
	A3QVU7	Q7Z7X6
	A3QVU7_TRIVI	Q727X6_PIREQ
	1HCL5	Q870B2
15	Q1HCL5_TRIKO	Q870B2_9FUNG
	Q66PN1	Q874E1
	Q66PN1_9HYPO	Q874E1_ORPSP
	B5TWC7	A9FHT2
	B5TWC7_9HYPO	A9FHT2_SORC5
	Q9C1S9	BOFEV9
20	GUX6_HUMIN	BOFEV9_9FUNG
	Q2GMP2	Q6EY63
	Q2GMP2_CHAGB	Q6EY63_9FUNG
	A7E6G7	Q6EH22
	A7E6G7_SCLS1	Q6EH22_NEOPR
25	QOUPA5	66EA50
	QOUPA5_PHANO	B6EA50_NEOPA
	A6S7A6	80FEV4
	A6S7A6_BOTFB	80FEV_NEOPA
	P49075	6E1Y8
	GUX3_AGABI	Q6E1Y8_NEOPR
	Q02321	Q9UW10
30	Q02321_PHACH	Q9UW10_9FUNG
	Q9C1R4	Q12646
	Q9C1R4_LENED	Q12646_NEOPA
	Q96VU2	Q6A4K7
	Q96VU2_LENED	Q6A4K7_9FUNG
	B2ABX7	Q9UW11
35	B2ABX7_PODAN	Q9UW11_9FUNG
	A4RPH6	Q9P8Q8
	A4RPH6_MAGGR	Q9P8Q8_9FUNG
		BOFEV8
		BOFEV8_9FUNG

40 Еще в одних других формах осуществления семейство вариантов целлюлазных полипептидов, обладающих улучшенной термостойкостью, включает приведенные в нижеследующей таблице, имеющие замену C→S, G→S или A→S. Кроме того, полипептиды, обладающие 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичностью последовательности с любой из приведенных ниже последовательностей, имеющих 45 замены, идентифицированные в нижеследующей таблице, и обладающие целлюлазной активностью и термостойкостью, также охвачены изобретением.

Выравнивание группирования аминокислотного каркаса *H. jecorina* СВН II Cys311 на белковые последовательности, обладающие самой высокой идентичностью *H. jecorina*



СВН II. Показаны остатки в положении, эквивалентном 311, полужирным шрифтом и подчеркиванием. Последовательности рекомбинантных *H. insolens* и *P. chrys* СВН II, исследованных в данной работе, обозначены как *H. inso* и *P. chrys*. Пятьдесят четыре из 250 наиболее идентичных последовательностей было исключено вследствие избыточности (то есть точечных мутантов для структурных исследований или >95% идентичных изоформ). Идентифицирован номер по каталогу для целлюлазы, и соответствующая последовательность включена в данную заявку посредством ссылки в виде прямого копирования из номера по каталогу базы данных. Последовательности, соответствующие номерам по каталогу, указаны как SEQ ID NO:79-106. Остаток, подчеркнутый жирным шрифтом (например, С, А или G), заменен S. Номер в скобках, следующий за идентифицированной последовательностью, соответствует SEQ ID NO:)

```

5
H. jeco      ----T---G---D---S---L--LDSFVWVKPGGECCDG--T---S----- (4)
XP_001903170 ----T---G---L---D---I--EDAFVWIKPGGECCDG--T---S----- (79)
XP_001226029 ----T---G---H---D---L--LDAFVWIKPGGECCDG--T---S----- (80)
XP_360146    ----T---G---S---E---L--ADAFVWIKPGGECCDG--V---S----- (81)

15
H. inso      ----T---G---H---Q---Y--VDAFVWVKPGGECCDG--T---S----- (2)
XP_001598803 ----T---G---D---A---L--EDAFVWVKPGGECADG--T---S----- (82)
XP_001796781 ----T---D---D---P---L--LDAYVWVKPGGECGDG--T---S----- (83)
AAA50608     ----T---G---S---S---L--IDAIVWVKPGGECCDG--T---S----- (84)
AAK28357     ----T---G---S---S---L--IDSIVWVKPGGECCDG--T---S----- (85)
BAN59082     ----T---G---S---P---L--IDSIVWVKPGGECCDG--T---S----- (86)
20 AAT64008     ----T---G---S---S---L--IDAIVWIKPGGECCDG--T---T----- (87)
P. chrys
BAN59083     ----T---P---S---S---L--IDSIVWVKPGGECADG--T---S----- (88)
XP_001833045 ----T---P---S---S---A--IDAIVWIKPGGECADG--T---S----- (89)
XP_002391276 ----T---G---S---S---L--IDSIVWVKPGGEC----- (90)
AAD51055     ----P---D---S---SKP-L--LDAYMWIKTPGECADG--S---S----- (91)
ABY52798     ----S---G---Y---P---L--LDAFMWLKTPGECADG--S---A----- (92)
25 AAF34679     ----P---D---A---SMP-L--LDAYMWLKTPEGECADG--S---A----- (93)
ABY52797     ----P---S---K---P---L--LDAYMWIKTPGECADG--S---S----- (94)
AAR08200     ----PNP-G---M---P---L--LDAYMWLKTPEGECADG--S---S----- (95)
AAB92678     ----P---N---P---GSMPL--LDAYMWIKTPGECADG--S---S----- (96)
ABY52799     ----S---P---DPEKFP---L--LDAFYWLKPPGECADG--S---D----- (97)
AAC60491     ----T---G---D---A---N--IDAYLWVKPPGECADG----- (98)
AAC09068     ----V---K---M---P---L--LDAYMWLKTPEGECADG--S---D----- (99)
30 ZP_04371095 ----T---G---D---A---A--VDAFLWIKPPGECADG--C---A----- (100)
ZP_03818362 ----T---G---D---S---Q--IDAFLWVKIVGECADG----- (101)
ZP_03817628 ----T---G---D---P---Q--IDAFLWVKIPGECADG----- (102)
ZP_04331392 ----T---G---N---P---L--IDAFIWTKLPEGECADG----- (103)
2BOE-X       ----T---G---D---P---M--IDAFLWIKLPEGECADG----- (104)
ZP_04608509 ----T---G---D---S---A--IAAYLWVKLPPGECADG----- (105)
P26414       ----T---G---D---P---A--IDAFLWIKPPGECADG----- (106)

```

35 Для целей изобретения полипептид по изобретению проявляет улучшенную термостойкость по сравнению с соответствующим родительским полипептидом, если он имеет  $T_{50}$ , которое по меньшей мере примерно на 4°C или по меньшей мере примерно на 9°C выше, чем для родительской целлюлазы, или целлобиогидролаза имеет  $T_{50}$  от примерно 4°C до примерно 30°C или на любое количество между ними выше, или  $T_{50}$  от примерно 9°C до примерно 30°C или на любое количество между ними выше по сравнению с родительской целлобиогидролазой.  $T_{50}$  представляет собой температуру, при которой модифицированный или природный фермент сохраняет 50% его остаточной активности после предварительной инкубации в течение 15 минут, и определенной с помощью анализа, подробно описанного в приведенных ниже Примерах, или как известно в данной области техники.

45 Модифицированные целлобиогидролазы или целлюлазы по изобретению могут иметь  $T_{50}$ , которое от примерно 4°C до примерно 30°C или на любой интервал между ними

выше, чем для соответствующей родительской целлобиогидролазы (например, SEQ ID NO:2, 4 или 6), от примерно 5°C до примерно 20°C или на любой интервал между ними выше, от примерно 8°C до примерно 15°C или на любой интервал между ними выше или от примерно 9°C до примерно 15°C или на любой интервал между ними выше.

5 Например, модифицированная целлюлаза может иметь  $T_{50}$ , которое по меньшей мере примерно на 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 или 30°C выше, чем для соответствующей родительской целлобиогидролазы.

Варианты, идентифицированные в данной заявке, можно также использовать для создания химерных целлобиогидролаз. Например, SCHEMA использована ранее для  
10 создания семейств сотен активных химер ферментов  $\beta$ -лактамазы и цитохрома P450. SCHEMA использует данные белковой структуры для определения границ непрерывных аминокислотных "блоков", которые минимизируют  $\langle E \rangle$ , библиотечное среднее число контактов боковых цепей аминокислот, когда блоки обмениваются между различными родителями. Показано, что вероятность того, что химера  $\beta$ -лактамазы является  
15 уложенной и активной, связана обратной связью со значением  $E$  для этой последовательности. Алгоритм RASPP (Recombination as Shortest Path Problem, рекомбинация как кратчайший путь к решению проблемы) использовали, чтобы идентифицировать границы блоков, которые минимизируют  $\langle E \rangle$  относительно библиотечного среднего числа мутаций,  $\langle m \rangle$ . Более 20% ~500 уникальных химер,  
20 охарактеризованных из коллекции  $\beta$ -лактамаз, состоящих из 8 блоков от 3 родителей ( $3^8=6561$  возможных последовательностей), были каталитически активными. С помощью подобного подхода было получено семейство химер от 3 родителей, 8 блоков цитохрома P450, содержащее более чем 2300 новых каталитически активных ферментов. Химеры  
25 из этих коллекций характеризовались высоким числом мутаций, 66 и 72 аминокислоты в среднем от ближайшего родителя, соответственно. Таким образом, программа SCHEMA/RASPP обеспечила разработку семейств химер, обладающих значительным разнообразием последовательностей и заметной долей функциональных членов.

Также показано, что термостойкости химер SCHEMA могут быть предсказаны на  
30 основании данных стабильности последовательности из малой выборки последовательностей. Моделированные данных термической инактивации методом линейной регрессии для 184 химер цитохрома P450 показало, что блоки SCHEMA вносили аддитивный вклад в термостойкость. С помощью этой модели более 300 химер было предсказано как термостойкие, и все 44, которые были протестированы, были  
35 более стабильны, чем наиболее стабильный родитель. Было установлено, что всего лишь 35 измерений термостойкости можно использовать для предсказания наиболее термостойких химер. Кроме того, термостойкие химеры P450 проявляли уникальные профили активности и специфичности, демонстрируя, что химерогенез может привести к дополнительным полезным свойствам ферментов. В данной заявке рекомбинация  
40 ферментов СВН II по SCHEMA может создать химерные целлюлазы, которые активны на целлюлозе, набухающей в фосфорной кислоте (PASC), при высоких температурах, в течение пролонгированных периодов времени и в широких диапазонах pH.

Используя способы, раскрытые в данной заявке, был создан ряд химерных полипептидов, обладающих целлобиогидролазной активностью, обладающих  
45 улучшенными характеристиками по сравнению с родительскими белками СВН II дикого типа.

Разнообразное семейство новых ферментов СВН II был сконструировано путем обмена блоков последовательности из трех грибных ферментов СВН II. Двадцать три из 48 химерных последовательностей, отобранных из данной серии, секретировались

в активной форме *S. cerevisiae*, и пять имели период полураспада при 63°C, который был выше, чем у самого стабильного родителя. Учитывая, что данная 48-членная серия образцов составляет менее 1% возможных суммарно 6561 последовательностей, авторы изобретения предсказывают, что данная коллекция химер уже содержит сотни активных термостойких ферментов СВН II, число, которое значительно превышает примерно двадцать грибных ферментов СВН II в базе данных CAZy.

Подход использования данных по стабильности последовательности серии образцов для идентификации блоков, которые вносят положительный вклад в термостойкость химеры, оценивали в результате обнаружения того, что все 10 каталитически активных химер во второй серии оценивания СВН II были более термостойкими, чем наиболее термостойкий родитель, естественно термостойкий СВН II из термостойких грибов, *H. insolens*. Это открытие, таким образом, дополнительно позволило создать суммарно 33 новых фермента СВН II, которые экспрессируются в каталитически активной форме в *S. cerevisiae*, 15 из которых являются более термостойкими, чем наиболее стабильный родитель, из которого они были сконструированы. Эти 15 термостойких ферментов являются различными по последовательности, отличающимися друг от друга и от их ближайших природных гомологов более чем по 94 и 58 положениям аминокислот, соответственно.

Анализ термостойкости химер СВН II в комбинированном образце и в серии оценок показывает, что четыре идентифицированных термостабилизирующих блока, В1Р1, В6Р3, В7Р3 и В8Р2, вносят кумулятивный вклад в термостойкость, когда присутствуют в одной и той же химере. Четыре из пяти химер из серии образцов, которые являются более термостойкими, чем *H. insolens* СВН II, содержат два или три из этих термостабилизирующих блоков (Таблица 1). Десять дополнительных членов этой серии оценок, два из которых более стабильны, чем фермент *H. insolens*, содержат по меньшей мере два стабилизирующих блока, где пять или шесть термостойких химер в этой группе содержат либо три, либо четыре стабилизирующих блока.

Изобретение демонстрирует, что стабилизирующие блоки можно перекомбинировать, чтобы создать новые высоко стабильные, активные целлюлазы. Регрессионная модель стабильности предсказывает, что библиотека СВН II программы SCHEMA содержит 2026 химер, которые более стабильны, чем наиболее стабильный родительский фермент. Эти химеры являются разнообразными и отличными от нативных целлюлаз: они отличаются от родителей примерно на 8 и 72 мутации (в среднем на 50) и друг от друга в среднем на 63 мутации. Суммарно 33 гена из этой серии было синтезировано и экспрессировано в *S. cerevisiae*: было обнаружено, что каждый из этих СВН II более стабилен, чем наиболее стабильная родительская целлюлаза из термофильного гриба *H. insolens*, как измерено либо на основании ее полураспада, либо на основании ее инактивации при 63°C или  $T_{50}$ . Уменьшение сложности последовательности путем создания химер только из восьми блоков дало возможность создания модели стабильности последовательности и идентификации одного высоко стабилизирующего блока последовательности. За счет тестирования только десяти аминокислотных замен в этом блоке была идентифицирована единственная высоко стабилизирующая замена. Очень большой стабилизирующий эффект замены С313S (в отношении последовательности SEQ ID NO:6; С314S, SEQ ID NO:2 и 0311S, SEQ ID NO:4), наблюдаемый во всех химерах и в нативных ферментах СВН II *P. chrysosporium*, *H. insolens* и *H. Jecorina*, позволил предположить, что мутация любого остатка в данном положении на Ser может стабилизировать любое семейство 6 целлюлаз, в которое она введена.

Минимизация числа разрушенных контактов при рекомбинации (Фиг.2С) дает возможность аппроксимировать блоки как несвязанные единицы, которые вносят независимый вклад в стабильность всего белка, приводя, таким образом, к кумулятивным или даже аддитивным вкладам в термостойкость химеры. Для рекомбинации данного фермента СВН II алгоритм SCHEMA был эффективен при минимизации таких разрушенных контактов: если в кристаллической структуре родительского СВН II *H. insolens* определено суммарно 303 межблочных контакта, дизайн СВН II библиотеки SCHEMA приводит в результате только к 33 потенциальным разрушенным контактам. С учетом того, что фермент СВН II родителей не характеризуется очевидными структурными субдоменами, и только четыре из восьми блоков (1, 5, 7 и 8) напоминают компактные структурные единицы или модули, низкое число разрушенных контактов демонстрирует, что алгоритм SCHEMA/RASPP эффективен для случаев, в которых число блоков оказывается более высоким, чем число структурных подразделений. Как наблюдали ранее для химер  $\beta$ -лактамазы и цитохрома P450, низкие значения E были предсказательными для укладки и активности химер. Хотя это не использовано в данной заявке, данное отношение должно быть значимым для конструирования серий химерных образцов, которые содержат высокую долю активных членов.

В изобретении также использована химера, чтобы определить, можно ли улучшить стабильность pH в ферментах СВН II. Если удельная активность *H. jecorina* СВН II резко снижается, когда pH повышается выше оптимального значения 5, HJPlus, созданный путем замещения стабилизирующих блоков на наиболее промышленно релевантном ферменте *H. jecorina* СВН II, сохраняет значительно более высокую активность при этих более высоких pH (Фиг.4). Термостойкие химеры 11113132 и 13311332, а также родительские целлюлазы *H. insolens* и *C. thermophilum* СВН II имеют даже более широкие профили pH/активности, чем HJPlus. Узкий профиль pH/активности *H. jecorina* СВН II считают связанным с депротонированием нескольких пар карбоксил-карбоксилат, которое дестабилизирует белок выше pH ~6. Замещение родителя 3 в блоке 7 в HJPlus изменяет аспарат 277 на гистидин, элиминируя пару карбоксил-карбоксилат между D277 и D316 (блока 8). Замещение D277 положительно заряженным гистидином может предотвратить дестабилизирующее отталкивание зарядом при некиме pH, давая возможность HJPlus сохранять активность при более высоком pH, чем *H. jecorina* СВН II. Даже более широкие профили pH/активности двух остальных термостойких химер и родительских ферментов СВН II *H. insolens* и *C. thermophilum* может быть следствием отсутствия кислых остатков в положениях, соответствующих паре карбоксил-карбоксилат E57-E119 HJPlus и *H. jecorina* СВН II.

HJPlus проявляет как относительно высокую удельную активность, так и высокую термостойкость. На фиг.5 показано, что эти свойства приводят к хорошим характеристикам в экспериментах по долговременному гидролизу: HJPlus гидролизует целлюлозу при температурах на 7-15°C выше, чем родительские ферменты СВН II, а также обладал значительно повышенной долговременной активностью относительно всех родителей при их температурном оптимуме, улучшая *H. jecorina* СВН II в 1,7 раза. С учетом того, что удельная активность химеры HJPlus меньше, чем у родителя *H. jecorina* СВН II, эту повышенную долговременную активность можно считать следствием способности термостойкой HJPlus к сохранению активности при оптимальных температурах гидролиза в течение более длительного времени реакции.

Две другие термостойкие химеры имели общий с HJPlus широкий температурный диапазон. Это наблюдение подтверждает положительную корреляцию между  $t_{1/2}$  при

повышенной температуре и максимумом рабочей температуры, и позволяет предположить, что многие термостойкие химеры среди 6561 последовательностей химер СВН II будут также способны к расщеплению целлюлозы при повышенных температурах. Хотя эта способность к гидролизу аморфного субстрата PASC при

5 повышенных температурах хорошо предсказывает потенциальную пользу термостойких химер грибного СВН II, исследования с более проблемными кристаллическими субстратами и субстратами, содержащими лигнин, обеспечат более полную оценку релевантности этих новых семейств фермента СВН II для применений при расщеплении биомассы.

10 В большинстве процессов преобразования биомассы используют смеси грибных целлюлаз (прежде всего СВН II, целлобиогидролазы класса I (СВН I), эндоглюканазы и  $\beta$ -глюкозидазы) для достижения высоких уровней гидролиза целлюлозы. Создание разнообразной группы термостойких химер фермента СВН II является первой стадией в построении материального запаса стабильных, высокоактивных целлюлаз, из которых

15 можно готовить смеси ферментов и оптимизировать для конкретных применений и исходного сырья.

“Пептидный сегмент” относится к участку или фрагменту большего полипептида или белка. Пептидный сегмент необязательно сам обладает собственной функциональной активностью, хотя в некоторых случаях пептидный сегмент может соответствовать

20 домену полипептида, где этот домен обладает своей собственной биологической активностью. Пептидным сегментом, обуславливающим стабильность, является пептидный сегмент, находящийся в полипептиде, который стимулирует стабильность, функцию и укладку по сравнению с родственным полипептидом, в котором отсутствует этот пептидный сегмент. Пептидным сегментом, обуславливающим дестабилизацию,

25 является пептидный сегмент, который идентифицирован как вызывающий утрату стабильности, функции или укладки, когда он присутствует в полипептиде.

“Слитый”, “оперативно сцепленный” и “оперативно связанный” используют в данной заявке взаимозаменяемо для широкой ссылки на химическое или физическое сочетание

30 двух доменов или пептидных сегментов, отличающихся во всем остальном, где каждый домен или пептидный сегмент при оперативном сцеплении может обеспечить функциональный полипептид, обладающий желаемой активностью. Домены или пептидные сегменты могут быть соединены посредством пептидных линкеров таким образом, что они являются функциональными, или могут быть слиты посредством

35 других промежуточных соединений или химических связей. Например, два домена могут составлять часть одной и той же кодирующей последовательности, где полинуклеотиды находятся в одной рамке считывания, так что этот полинуклеотид при транскрипции кодирует единую мРНК, которая при трансляции включает оба домена в виде единого полипептида. Альтернативно оба домена могут

40 экспрессироваться по отдельности в виде индивидуальных полипептидов, и их сливают друг с другом, используя химические способы. Типично кодирующие домены сцеплены “в рамке” либо непосредственно, либо разделены пептидным линкером, и кодируются в виде единого полипептида. Различные кодирующие последовательности для пептидных линкеров и пептида известны в данной области техники.

“Полинуклеотид” или “нуклеиново-кислотная последовательность” относится к

45 полимерной форме нуклеотидов. В некоторых случаях полинуклеотид относится к последовательности, которая не является непосредственно примыкающей к любой из кодирующих последовательностей, к которой она непосредственно примыкает (либо на 5' конце, либо на 3' конце) в природном геноме организма, от которого она имеет

происхождение. Этот термин, таким образом, включает, например, рекомбинантную ДНК, которую встраивают в вектор; в автономно реплицирующуюся Плазмиду или вирус; либо в геномную ДНК прокариота или эукариота, либо которая существует в виде отдельной молекулы (например, кДНК) независимо от других последовательностей.

5 Нуклеотиды по изобретению могут представлять собой рибонуклеотиды, дезоксирибонуклеотиды или модифицированные формы любого нуклеотида.

Полинуклеотиды, как используют в данной заявке, относятся среди прочего к одно- и двунитевой ДНК, ДНК, которая представляет собой смесь одно- и двунитевых участков, одно- и двунитевой РНК и РНК, которая представляет собой смесь одно- и двунитевых  
10 участков, к гибридным молекулам, содержащим ДНК и РНК, которые могут быть однонитевыми или, более типично, двунитевыми или представлять собой смесь одно- и двунитевых участков. Термин полинуклеотид охватывает как геномную ДНК или РНК (в зависимости от организма, то есть РНК геном вирусов), так и мРНК, кодируемую геномной ДНК, и кДНК.

15 "Нуклеиново-кислотный сегмент," "олигонуклеотидный сегмент" или "полинуклеотидный сегмент" относится к участку большей полинуклеотидной молекулы. Полинуклеотидный сегмент необязательно должен соответствовать кодируемому функциональному домену белка; однако, в некоторых случаях сегмент кодирует функциональный домен белка. Полинуклеотидный сегмент может составлять примерно  
20 6 нуклеотидов или более в длину (например, 6-20, 20-50, 50-100, 100-200, 200-300, 300-400 или более нуклеотидов в длину). Пептидный сегмент, обуславливающий стабильность, может кодироваться полинуклеотидным сегментом, обуславливающим стабильность, где этот пептидный сегмент стимулирует стабильность, функцию или укладку по сравнению с полипептидом, в котором отсутствует этот пептидный сегмент.

25 "Химера" относится к комбинации по меньшей мере двух сегментов по меньшей мере двух различных родительских белков. Как понятно специалисту в данной области техники, сегменты необязательно действительно происходят от каждого из родителей, то есть представляют собой конкретную последовательность, которая является релевантной, а не сами по себе физические нуклеиновые кислоты. Например, химерные  
30 грибные целлюбогидролазы класса II (целлюлазы СВН II) будут иметь по меньшей мере два сегмента от двух различных родительских полипептидов СВН II. Эти два сегмента соединены таким образом, что приводят в результате к новому полипептиду, обладающему целлюлазной активностью. Иными словами, белок не будет химерой, если он имеет идентичную последовательность любому из полноразмерных родителей.

35 Химерный полипептид может содержать более чем два сегмента от двух различных родительских белков. Например, для каждой конечной химеры или библиотеки химер может быть 2, 3, 4, 5-10, 10-20 или более родителей. Сегмент каждого родительского полипептида может быть очень коротким или очень длинным, где сегменты могут иметь диапазон длины непрерывных аминокислот от 1 до 90%, 95%, 98% или 99% всей  
40 длины белка. В одной форме осуществления минимальная длина составляет 10 аминокислот. В одной форме осуществления единый кроссоверный сайт определен для двух родителей. Положение кроссовера определяет, где останавливается аминокислотный сегмент одного родителя и где начинается аминокислотный сегмент следующего родителя. Таким образом, простая химера будет иметь только одно  
45 положение кроссовера, где сегмент перед этим положением кроссовера будет принадлежать одному родителю, а сегмент после этого положения кроссовера будет принадлежать второму родителю. В одной форме осуществления химера имеет более чем одно положение кроссовера, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11-30 положений

кроссовера или более. Ниже обсуждается, как эти положения кроссовера называют и определяют. В форме осуществления, где имеется два положения кроссовера и два родителя, будет первый непрерывный сегмент от первого родителя, за которым следует второй непрерывный сегмент от второго родителя, за которым следует третий непрерывный сегмент от первого родителя. Непрерывный подразумевают как означающий, что прерывание сегментов не происходит. Эти непрерывные сегменты соединены с образованием непрерывной аминокислотной последовательности. Например, химера СВН II от *Humicola insolens* (далее в данной заявке "1") и *H. jecorina* (далее в данной заявке "2") с двумя кроссоверами в положениях 100 и 150 может иметь первые 100 аминокислот от 1, за которыми следуют следующие 50 от 2, за которыми следуют остальные аминокислоты от 1, где все они соединены в одну непрерывную цепь аминокислот. Альтернативно химера СВН II может иметь первые 100 аминокислот от 2, за которыми следуют следующие 50 от 1, за которыми следуют остальные от 2. Как понятно специалисту в данной области техники, существуют как варианты, так и точные последовательности химер. Таким образом, не 100% каждого сегмента обязательно должно присутствовать в конечной химере, если она является вариантом химеры. Количество, которое может быть изменено, либо посредством дополнительных остатков, либо удаления или изменения остатков, будет определяться так, как определено термином вариант. Конечно, как понятно специалисту в данной области техники, приведенное выше обсуждение применимо не только к аминокислотам, но также к нуклеиновым кислотам, которые кодируют аминокислоты.

Кроме конкретных вариантов, в изобретении описаны варианты, которые можно использовать для создания химер СВН II. Библиотеку направленной рекомбинации SCHEMA использовали для создания ферментов целлюбиогидролаз на основе особенно хорошо изученного члена этого семейства разнообразных ферментов, и более конкретно ферментов целлюбиогидролаз II: *H. insolens* является родителем "1" (SEQ ID NO:2), *H. jecorina* является родителем "2" (SEQ ID NO:4), и *C. thermophilum* является родителем "3" (SEQ ID NO:6). SCHEMA представляет собой способ на компьютерной основе для предсказания того, какие фрагменты гомологичных белков могут рекомбинировать, не влияя на структурную целостность белка (см., например, Meyer et al., (2003) Protein Sci., 12:1686-1693). С помощью этого компьютерного подхода идентифицировали семь точек рекомбинации в родительских белках СВН II, что дало возможность создания библиотеки химерных полипептидов СВН II, где каждый полипептид содержит восемь сегментов. Химеры с более высокой стабильностью являются идентифицируемыми путем определения аддитивного вклада каждого сегмента в общую стабильность, либо путем использования линейной регрессии данных по стабильности, либо основываясь на консенсусном анализе MSA уложенных белков по сравнению с развернутыми. Рекомбинация SCHEMA гарантирует, что химеры сохраняют биологическую функцию и проявляют высокое разнообразие последовательности за счет сохранения важных функциональных остатков при обмене толерантных остатков.

Таким образом, как проиллюстрировано различными формами осуществления данной заявки, в изобретении предложены полипептиды СВН II, содержащие химеры родительских доменов, из которых родительская цепь полученной в результате химерной кодирующей последовательности может быть модифицирована таким образом, что содержит замену C→S, как описано выше. В некоторых формах осуществления полипептид содержит химеру, имеющую множество доменов от N- до C-конца из различных родительских белков СВН II: (сегмент 1)-(сегмент 2)-(сегмент 3)-(сегмент 4)-(сегмент 5)-(сегмент 6)-(сегмент 7)-(сегмент 8);

где сегмент 1 включает аминокислотные остатки от примерно 1 до примерно  $x_1$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 2 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_1$  до примерно  $x_2$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 3 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_2$  до примерно  $x_3$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 4 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_3$  до примерно  $x_4$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 5 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_4$  до примерно  $x_5$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 6 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_5$  до примерно  $x_6$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 7 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_6$  до примерно  $x_7$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); и сегмент 8 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_7$  до примерно  $x_8$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3");

где:  $x_1$  представляет собой остаток 43, 44, 45, 46 или 47 SEQ ID NO:2, или остаток 42, 43, 44, 45 или 46 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_2$  представляет собой остаток 70, 71, 72, 73 или 74 SEQ ID NO:2, или остаток 68, 69, 70, 71, 72, 73 или 74 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_3$  представляет собой остаток 113, 114, 115, 116, 117 или 118 SEQ ID NO:2, или остаток 110, 111, 112, 113, 114, 115 или 116 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_4$  представляет собой остаток 153, 154, 155, 156 или 157 SEQ ID NO:2, или остаток 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155 или 156 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_5$  представляет собой остаток 220, 221, 222, 223 или 224 SEQ ID NO:2, или остаток 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222 или 223 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_6$  представляет собой остаток 256, 257, 258, 259, 260 или 261 SEQ ID NO:2, или остаток 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259 или 260 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_7$  представляет собой остаток 312, 313, 314, 315 или 316 SEQ ID NO:2, или остаток 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315 или 318 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6; и  $x_8$  представляет собой аминокислотный остаток, соответствующий С-концу полипептида, имеющего последовательность SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6.

Используя приведенные выше соотношения доменов, был создан ряд химерных структур, которые приведены в таблице 1.

1588 последовательностей химер СВН II, для которых предсказаны более высокие значения  $T_{50}$ , чем измеренное значение  $T_{50}$  64,8°C для родительского СВН II H. insolens

	31313232	13132231	13212231	21113231	2211233	33211132	22223232	32123131
	31323333	11221233	13331133	21133232	2122213	33211131	31213132	11221333
	11212133	33123232	13232232	22221133	3233313	12311232	22223231	11211231
40	31313231	33123231	13232231	21133231	3233313	12321333	22322232	11231232
	31333232	21311333	22121133	23211232	2213233	33231132	31213131	11231231
	11232133	21331333	33223232	23221333	2213233	12311231	31312132	33123332
	31333231	32213332	23111232	23211231	3331333	33231131	22322231	33123331
	21323112	32213331	23121333	23231232	3331333	12331232	31312131	31321232
	21323111	32312332	33223231	11311333	3333333	12331231	31233132	31321231
45	32113332	21211133	33322232	23231231	3333333	23122232	31233131	33122132
	32113331	32312331	23111231	21122133	3321313	23122231	31332132	33122131
	31223133	13321(12	33322231	11331333	3321313	11113232	31332131	12123232
	21111133	32233332	23131232	11211133	3331213	11123333	23321133	12123231
	31322133	13321111	23131231	11231133	3331213	11113231	23222232	32121332



RU 2 597 289 C2

	32133332	32233331	11323112	33113132	1231323	11133232	23222231	32121331
	32133331	32332332	11323111	33113131	1232333	12221133	11213232	21323133
	21131133	21231133	11111133	33133132	3323313	11133231	11223333	13122232
	32112132	32332331	11131133	33133131	1231323	31111332	11213231	13122231
	32112131	32121232	32221232	31321133	3323313	31111331	11312232	22113132
5	32132132	32121231	32221231	31222232	3333213	31131332	11322333	22113131
	32132131	13313133	22313232	31222231	3333213	13211232	11312231	22133132
	21321312	32212132	22323333	12123133	1233323	31131331	11233232	22133131
	33112332	32212131	22313231	32111132	1233323	13221333	11233231	23113332
	21321311	13333133	22333232	13113232	3231133	13211231	11332232	23113331
10	33112331	32232132	22333231	13123333	3231133	13231232	11332231	23133332
	11223233	32232131	31122232	32111131	3233133	22212332	31211332	23133331
	33132332	33212332	31122231	13113231	3233133	13231231	31211331	12212332
	11322233	33212331	11321312	32131132	1222313	22212331	31231332	21311232
	33132331	22123133	11321311	13133232	1232213	11122133	31231331	12212331
	31211232	33232332	22223133	32131131	3111333	22232332	12112332	21321333
15	31221333	33232331	22322133	13133231	3111333	22232331	31323232	21311231
	31211231	23113232	23213232	33111332	3113333	33321232	12112331	12232332
	21313333	23123333	23223333	33111331	3221113	33321231	11222133	21331232
	31231232	23113231	23213231	33131332	1321323	23323133	31323231	12232331
	31231231	23133232	23312232	11321233	3113333	31213332	12132332	21331231
	21221112	23133231	23322333	33131331	1322333	31213331	12132331	23112132
20	21333333	11121112	23312231	13122133	3221113	31312332	321233.3	23112131
	21221111	12311133	23233232	12111232	1321323	31312331	32123331	23132132
	12112232	11121111	11313333	12121333	1331223	31233332	21121133	23132131
	12122333	12212232	23233231	12111231	1332233	31233331	32122132	32223332
	1211223	12222333	23332232	12131232	13312231	31332332	32122131	2211133
	1213223	12212231	23332231	12131231	32231132	31332331	33122332	3222333
25	1213223	2:1321233	11221112	32313332	13233232	31121232	33122331	3232233
	2121313	12331133	11333333	32313331	32231131	31121231	31221232	2211133
	2131213	12232232	11221111	21311133	13233231	22321133	31221231	2122113
	1332311	12232231	23222133	21212232	13332232	22222232	21313232	3232233
	1332311	13311333	11213133	21222333	13332231	31212132	21323333	2213133
	2123313	23122133	11312133	32333332	33211332	22222231	21313231	2213133
30	2133213	13331333	11233133	21212231	33211331	31212131	21333232	1332313
	3212323	11113133	11332133	32333331	33231332	31232132	21333231	322Z213
	3212323	11133133	22211232	21331133	33231331	31232131	12122232	3222213
	1311113	32223232	22221333	21232232	22122232	23311232	12122231	3331113
	1313113	22111232	22211231	21232231	31112132	23321333	22113332	3331113
	1232111	22121333	22231232	32213132	22122231	23311231	22113331	3322233
35	1232111	32223231	22231231	32213131	31112131	23331232	21223133	3322233
	3312223	32322232	31323133	32312132	31132132	23331231	21322133	3333113
	3312223	22111231	21112232	32312131	33323232	21123133	22133332	3333113
	2121133	32322231	21122333	32233132	31132131	23221133	22133331	2312323
	1332131	22131232	21112231	32233131	13222133	11311133	13121133	2312323
	1332131	22131231	21132232	32332132	33323231	11212232	22112132	1232113
40	2123133	13211133	21132231	32332131	12211232	11222333	22112131	1222223
	1112311	13231133	32113132	33213332	12221333	11212231	22132132	1222223
	1231313	11323312	32113131	33213331	12211231	11331133	22132131	1331123
	1112311	11323311	11211333	33312332	12231232	11232232	33313132	1332133
	2132323	33321133	32133132	33312331	12231231	11232231	33313131	1331123
	1233313	33222232	32133131	33233332	23121133	31223232	23112332	2221333
45	1331333	33222231	11231333	33233331	11112232	21111232	23112331	1333123
	3221233	11111333	33113332	33332332	11122333	21121333	33333132	2221333
	3221233	11131333	33113331	33332331	11112231	31223231	33333131	2231233
	1322111	11223112	33133332	33121232	11132232	31322232	23132332	1333123
	1333333	11223111	11323233	33121231	32321232	21111231	23132331	2231233

	1322111	11322112	33133331	33212132	11132231	31322231	21211232	1112313
	3223233	11322111	31311232	33212131	32321231	21131232	21221333	2223333
	3223233	13321233	31321333	12213232	31123232	21131231	21211231	2223333
	2211323	22213232	31311231	12223333	31123231	32122332	21231232	2233233
	2212333	22223333	31331232	12213231	22323133	32122331	21231231	2233233
5	2211323	22213231	31331231	12312232	33221232	13123133	12323133	2212123
	2213323	22312232	21321112	12322333	33221231	33111132	32311132	3111113
	2213323	22322333	33112132	33232132	23313232	33111131	13313232	2212123
	1321313	22312231	21321111	12312231	23323333	33131132	13323333	3111113
	1331213	22233232	33112131	33232131	23313231	33131131	32311131	3113113
	1323313	22233231	12113232	12233232	23333232	21213232	13313231	3113113
10	1333213	22332232	12123333	12233231	23333231	21223333	32222332	1322113
	1112131	22332231	12113231	12332232	11321112	21213231	32222331	2221213
	1231133	31121133	33132132	12332231	11321111	21312232	32331132	2221213
	1112131	11221312	33132131	32211332	23223133	21322333	13333232	2223213
	2212213	11221311	12133232	32211331	23322133	21312231	32331131	2223213
	1233133	22222133	12133231	23123133	11313133	21233232	13333231	2321233
15	3332313	23311133	32111332	32231332	11333133	21233231	33311332	2321233
	2311223	23212232	32111331	32231331	22311232	21332232	33311331	2323233
	3312233	23222333	31221133	32323232	22321333	21332231	33331332	2323233
	2311223	23212231	32131332	12222133	22311231	12121133	22123232	1111123
	1111333	23331133	21313133	32323231	31212332	13111232	33331331	1112133
	2313223	11213333	32131331	31112332	31212331	13121333	31113132	1111123
20	2313223	23232232	21333133	31112331	22331232	13111231	22123231	1113123
	1113333	11312333	12122133	13311133	22331231	32313132	31113131	1113123
	1221113	23232231	13112232	31132332	31232332	32313131	31133132	3131333
	2122123	11233333	13122333	13212232	31232331	13131232	31133131	3131333
	1223113	11332333	13112231	31132331	21113232	22112332	13223133	3133333
	1321133	11121233	13132232	13222333	21123333	13131231	13322133	3133333
25	2213113	22331331	13111331	33323132	33321132	22121132	11311132	1132113
	3322333	21113332	13131332	33323131	33321131	22121131	11311131	1132113
	2311133	21113331	13131331	23122332	11111332	23121332	11222332	1132313
	3322333	21133332	21212132	23122331	11111331	23121331	11222331	1132313
	3332233	22211132	21212131	11113332	11131332	11111132	11331132	1132133
	2311133	21133331	21232132	11113331	11131331	11111131	11331131	1132133
30	3332233	22211131	21232131	11133332	13321232	11131132	21121332	1122113
	2313133	22231132	12313332	12211132	13321231	11131131	21121331	1122113
	2313133	22231131	12313331	11133331	22223332	22323332	13123132	2132113
	3322213	23211332	12333332	12211131	22223331	22323331	13123131	2132113
	3322213	23211331	12333331	21221232	22322332	22223132	21223332	1332113
	1222323	23231332	33121132	21221231	22322331	22223131	21223331	1332113
35	1222323	23231331	33121131	12231132	31121132	22322132	21322332	1112113
	1232223	21112132	12213132	12231131	31121131	22322131	21322331	1112113
	1232223	21112131	12213131	13211332	22222132	23223332	12121132	1132333
	3222133	21132132	12312132	13211331	22222131	23223331	12121131	1132333
	3222133	23323232	12312131	13231332	23311132	23322332	13121332	1122313
40	2231333	21132131	21223232	13231331	23311131	23322331	13121331	1122313
	2231333	23323231	21223231	11112132	23222332	11313332	21222132	1132213
	2233333	11323133	21322232	11112131	23222331	11313331	21222131	1132213
	2233333	22321232	12233132	11132132	23331132	11333332	12323332	1122133
	3112233	31311132	21322231	32321132	11213332	11333331	12323331	1122133
	3112233	22321231	12233131	13323232	23331131	23222132	12223132	2132313
45	1332113	31311131	12332132	11132131	11213331	23222131	12223131	2132313
	1322223	31222332	12332131	32321131	11312332	11213132	12322132	2132133
	1322223	31222331	13213332	13323231	11312331	11213131	12322131	2132133
	2221313	31331132	13213331	33321332	11233332	11312132	13223332	2122113
	2221313	31331131	13312332	33321331	11233331	11312131	13223331	2122113
	2231213	12113132	13312331	31123132	11332332	11233132	13322332	1332313

	2231213	12113131	13233332	31123131	11332331	11233131	13322331	1332313
	2223313	21123232	13233331	33221132	11121232	11332132	13222132	1232113
	2223313	21123231	13332332	33221131	11121231	11332131	13222131	1232113
	2233213	12133132	13332331	23313132	31323332	22221332	12221332	1332133
	2233213	12133131	13121232	12321232	11212132	22221331	12221331	1332133
5	2321333	13113332	13121231	23313131	31323331	31323132	23121132	1112313
	2321333	13113331	32323132	12321231	11212131	31323131	23121131	1112313
	2331233	13133332	32323131	23333132	11232132	21122332	11122332	1322113
	2331233	13133331	22122332	23333131	11232131	21122331	11122331	1322113
	2323333	23221232	22122331	11123232	31223132	11211332	22323132	1112133
	2323333	23221231	33323332	11123231	21111132	11211331	22323131	1112133
10	2333233	11311232	13212132	31121332	31223131	11231332	23323332	2332113
	2333233	11321333	33323331	31121331	31322132	11231331	23323331	2332113
	2312123	11311231	13212131	13221232	21111131	11323232	23223132	1122333
	2312123	11331232	13232132	13221231	31322131	11323231	23223131	1122333
	2321213	11331231	13232131	22311132	21131132	31321332	23322132	1132233
	2321213	1311213:2	12211332	22311131	21131131	31321331	23322131	1132233
15	2323213	13112131	12211331	22222332	11223232	12123332	11313132	1122213
	2323213	13132132	12231332	22222331	11223231	12123331	11313131	1122213
	2221133	13132131	12231331	22331132	11322232	31221132	11333132	2112113
	2221133	12111332	33223132	22331131	11322231	31221131	11333131	2112113
	1112113	12111331	23111132	23311332	31221332	21313132	22321332	2132333
	2223133	11221133	33223131	23311331	31221331	21313131	22321331	2132333
20	2223133	12131332	33322132	23331332	21313332	21333132	21123332	2122313
	2223232	12131331	23111131	23331331	21313331	21333131	21123331	2122313
	3131313	33123132	33322131	21113132	21333332	12122132	22221132	2132213
	2223232	33123131	12323232	21113131	21333331	12122131	22221131	2132213
	3131313	21212332	12323231	21133132	12122332	13132332	23221332	1312113
	2111233	21212331	23131132	21133131	12122331	13122331	23221331	1312113
25	2111233	21232332	23131131	23211132	21213132	11221232	11311332	2122133
	3133313	21232331	11112332	23211131	21213131	11221231	11311331	2122133
	3133313	32121132	11112331	23231132	21312132	21311332	21122132	1232313
	2113233	13123232	11132332	23231131	21312131	21311331	21122131	1232313
	2113233	32121131	32321332	11212332	21233132	21331332	11331332	1332333
30	2322323	13123231	11132331	11212331	21233131	21331331	11331331	1332333
	2322323	33121332	32321331	11232332	21332132	21211132	11211132	1322313
	2332223	33121331	31123332	11232331	21332131	21211131	11211131	1322313
	2332223	12213332	31123331	31223332	13111132	21231132	11231132	1332213
	1131323	12213331	32221132	21111332	13111131	21231131	11231131	1332213
	1132333	12312332	13223232	31223331	13131132	13313132	31321132	1232133
35	1131323	12312331	32221131	31322332	13131131	13313131	31321131	1232133
	1133323	12233332	13223231	21111331	21211332	13333132	12123132	1112333
	1133323	12233331	13322232	31322331	21211331	13333131	12123131	1112333
	3131133	12332332	13322231	21131332	21231332	22123132	13123332	1222113
	3131133	12332331	22313132	21131331	21231331	22123131	13123331	1222113
	3133133	23113132	22313131	31222132	12313132	23123332	11321232	1322133
40	3133133	121212:32	22333132	31222131	12313131	23123331	11321231	1322133
	1211333	23113131	33221332	23321232	21323232	12311132	13122132	1112213
	1211333	12121231	22333131	23321231	21323231	12311131	13122131	1112213
	1122313	23133132	33221331	13113132	12333132	12222332	12121332	2332313
	1132213	23133131	23313332	13113131	12333131	21321232	12121331	2332313
	1213333	32323332	23313331	13133132	13313332	12222331	21311132	2232113
45	1213333	12212132	31122132	13133131	13313331	21321231	21311131	2232113
	2222123	32323331	23333332	11321133	13333332	12331132	21222332	2332133
	3121113	12212131	31122131	11222232	13333331	12331131	21222331	2332133
	2222123	21321133	23333331	11222231	22123332	13311332	21331132	2112313
	3121113	21222232	23213132	21213332	22123331	13311331	21331131	2112313
	3123113	21222231	12221232	21213331	13213132	23122132	12223332	2322113

	3123113	12232132	23213131	21312332	13213131	23122131	12223331	2322113
	1211213	12232131	23312132	21312331	13312132	13331332	12322332	
	1211213	13212332	12221231	21233332	13312131	13331331	12322331	
	2112223	13212331	23312131	21233331	13233132	11113132	23123132	
	2112223	13232332	23233132	21332332	13233131	11113131	23123131	
5	1213213	13232331	23233131	12111132	13332132	11133132	12222132	
	1213213	32223132	23332132	21332331	13332131	11133131	12222131	
	1311233	22111132	23332131	12111131	12311332	22121332	13311132	
	1311233	32223131	22311332	21121232	12311331	22121331	13311131	
	1313233	32322132	22311331	21121231	22122132	13211132	13222332	
	1313233	22111131	11122232	12131132	22122131	13211131	13222331	
10	3212313	32322131	22331332	12131131	12331332	13231132	13331132	
	1121123	22131132	11122231	13111332	12331331	13231131	13331131	

Ссылаясь на приведенную выше таблицу, каждая цифра относится к домену химерного полипептида СВН II. Номер обозначает родительскую цепь, от которой этот домен имеет происхождение. Например, химерный полипептид СВН II, имеющий последовательность 12111131, указывает на то, что этот полипептид включает последовательность от N-конца к C-концу: аминокислоты от примерно 1 до  $x_1$  SEQ ID NO:2 ("1"), сцепленные с аминокислотами от примерно  $x_1$  до  $x_2$  SEQ ID NO:4 ("2"), сцепленными с аминокислотами от примерно  $x_2$  до примерно  $x_3$  SEQ ID NO:2, сцепленными с аминокислотами от примерно  $x_3$  до примерно  $x_4$  SEQ ID NO:2, сцепленными с аминокислотами от примерно  $x_4$  до примерно  $x_5$  SEQ ID NO:2, сцепленными с аминокислотами от примерно  $x_5$  до примерно  $x_6$  SEQ ID NO:2, сцепленными с аминокислотами от примерно  $x_6$  до  $x_7$  SEQ ID NO:6 ("3"), сцепленными с аминокислотами от примерно  $x_7$  до  $x_8$  (например, с C-концом) SEQ ID NO:2.

В некоторых формах осуществления полипептид СВН II имеет химерную сегментную структуру, выбранную из группы, состоящей из: 11113132, 21333331, 21311131, 22232132, 33133132, 33213332, 13333232, 12133333, 13231111, 11313121, 11332333, 12213111, 23311333, 13111313, 31311112, 23231222, 33123313, 22212231, 21223122, 21131311, 23233133, 31212111 и 32333113.

В некоторых формах осуществления полипептид обладает улучшенной термостойкостью по сравнению с полипептидом дикого типа SEQ ID NO:2, 4 или 6. Активность полипептида может быть измерена с любым из субстратов или их комбинацией, как описано в примерах. Как очевидно специалисту в данной области техники, другие соединения в пределах класса соединений, примеры которых приведены и обсуждены в примерах, можно тестировать и использовать.

В некоторых формах осуществления полипептид может иметь различные изменения аминокислотной последовательности по отношению к референсной последовательности. Эти изменения могут представлять собой замену, делецию или инсерцию одной или более чем одной аминокислоты. Где изменение представляет собой замену, эта замена может представлять собой консервативную, неконсервативную замену или комбинацию консервативных и неконсервативных замен. Например, химера может содержать замену C→S в C314 SEQ ID NO:2 или C311 SEQ ID NO:4.

Таким образом, в некоторых формах осуществления полипептиды могут включать общую структуру от N-конца к C-концу: (сегмент 1)-(сегмент 2)-(сегмент 3)-(сегмент 4)-(сегмент 5)-(сегмент 6)-(сегмент 7)-(сегмент 8),

где сегмент 1 содержит аминокислотный остаток от примерно 1 до примерно  $x_1$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3") и имеет 1-10 консервативных

аминокислотных замен; сегмент 2 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_1$  до примерно  $x_2$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; сегмент 3 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_2$  до примерно  $x_3$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; сегмент 4 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_3$  до примерно  $x_4$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; сегмент 5 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_4$  до примерно  $x_5$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; сегмент 6 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_5$  до примерно  $x_6$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; сегмент 7 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_6$  до примерно  $x_7$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен; и сегмент 8 составляют аминокислотные остатки от примерно  $x_7$  до примерно  $x_8$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"), и он имеет примерно 1-10 консервативных аминокислотных замен;

где  $x_1$  представляет собой остаток 43, 44, 45, 46 или 47 SEQ ID NO:2, или остаток 42, 43, 44, 45 или 46 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_2$  представляет собой остаток 70, 71, 72, 73 или 74 SEQ ID NO:2, или остаток 68, 69, 70, 71, 72, 73 или 74 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_3$  представляет собой остаток 113, 114, 115, 116, 117 или 118 SEQ ID NO:2, или остаток 110, 111, 112, 113, 114, 115 или 116 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_4$  представляет собой остаток 153, 154, 155, 156 или 157 SEQ ID NO:2, или остаток 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155 или 156 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_5$  представляет собой остаток 220, 221, 222, 223 или 224 SEQ ID NO:2, или остаток 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222 или 223 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_6$  представляет собой остаток 256, 257, 258, 259, 260 или 261 SEQ ID NO:2, или остаток 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259 или 260 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_7$  представляет собой остаток 312, 313, 314, 315 или 316 SEQ ID NO:2, или остаток 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315 или 318 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6; и  $x_8$  представляет собой аминокислотный остаток, соответствующий С-концу полипептида, имеющего последовательность SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6, и где химера имеет алгоритм, представленный в таблице 1, и где химера содержит замену С→S, соответствующую С314 SEQ ID NO:2 или 0311 SEQ ID NO:4.

В некоторых формах осуществления число замен может составлять 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 или 10, или большее число аминокислотных замен (например, 10-20, 21-30, 31-40 и тому подобное число аминокислотных замен).

В некоторых формах осуществления функциональные полипептиды СВН II могут обладать целлюлазной активностью параллельно с повышенной термостойкостью, как, например, для определенного субстрата, обсуждаемого в примерах, а также обладает уровнем идентичности аминокислотной последовательности с референсной целлобиогидролазой или ее сегментами. Референсный фермент или сегмент может быть дикого типа (например, встречающийся в природе) или представлять собой сконструированный фермент. Таким образом, в некоторых формах осуществления полипептиды по изобретению могут содержать общую структуру от N-конца к С-концу:

где сегмент 1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 50-100% идентична аминокислотным остаткам от примерно 1 до примерно  $x_1$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 2 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 50-100% идентична аминокислотным остаткам от  $x_1$  до примерно  $x_2$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 3 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 50-100% идентична аминокислотным остаткам от  $x_2$  до примерно  $x_3$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 4 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 50-100% идентична аминокислотным остаткам от  $x_3$  до примерно  $x_4$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 5 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 50-100% идентична аминокислотным остаткам от примерно  $x_4$  до примерно  $x_5$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 6 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 50-100% идентична аминокислотным остаткам от  $x_5$  до примерно  $x_6$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); сегмент 7 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 50-100% идентична аминокислотным остаткам от  $x_6$  до примерно  $x_7$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3"); и сегмент 8 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 50-100% идентична аминокислотным остаткам от  $x_7$  до примерно  $x_8$  SEQ ID NO:2 ("1"), SEQ ID NO:4 ("2") или SEQ ID NO:6 ("3");

где  $x_1$  представляет собой остаток 43, 44, 45, 46 или 47 SEQ ID NO:2, или остаток 42, 43, 44, 45 или 46 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_2$  представляет собой остаток 70, 71, 72, 73 или 74 SEQ ID NO:2, или остаток 68, 69, 70, 71, 72, 73 или 74 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_3$  представляет собой остаток 113, 114, 115, 116, 117 или 118 SEQ ID NO:2, или остаток 110, 111, 112, 113, 114, 115 или 116 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_4$  представляет собой остаток 153, 154, 155, 156 или 157 SEQ ID NO:2, или остаток 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155 или 156 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_5$  представляет собой остаток 220, 221, 222, 223 или 224 SEQ ID NO:2, или остаток 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222 или 223 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_6$  представляет собой остаток 256, 257, 258, 259, 260 или 261 SEQ ID NO:2, или остаток 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259 или 260 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6;  $x_7$  представляет собой остаток 312, 313, 314, 315 или 316 SEQ ID NO:2, или остаток 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315 или 318 SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6; и  $x_8$  представляет собой аминокислотный остаток, соответствующий С-концу полипептида, имеющего последовательность SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6, и где химера имеет алгоритм, представленный в таблице 1, и где химера содержит замену С→S, соответствующую C314 SEQ ID NO:2 или C311 SEQ ID NO:4.

В некоторых формах осуществления каждый сегмент химерного полипептида может обладать по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% или большей идентичностью последовательности по сравнению с референсным сегментом, указанным для каждого из (сегмент 1), (сегмент 2), (сегмент 3), (сегмент 4), (сегмент 5), (сегмент 6), (сегмент 7) и (сегмент 8) SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:6.

В некоторых формах осуществления варианты полипептидов могут обладать улучшенной термостойкостью по сравнению с ферментативной активностью полипептида дикого типа SEQ ID NO:2, 4 или 6, и где содержит замену С→S,

соответствующую C314 SEQ ID NO:2 или C311 SEQ ID NO:4.

Химерные ферменты, описанные в данной заявке, могут быть получены в различных формах, таких как лизаты, грубые экстракты или изолированные препараты.

5 Полипептиды можно растворять в подходящих растворах; готовить в виде порошков, таких как ацетоновый порошок (со стабилизаторами или без стабилизаторов); либо готовить в виде лиофилизатов. В некоторых формах осуществления полипептид может представлять собой изолированный полипептид.

В некоторых формах осуществления полипептиды могут находиться в форме наборов. Ферменты могут находиться в растворимой форме, например, в виде растворов в лунках 10 микротитрационных планшетов, либо иммобилизованы на субстрате. Субстрат может представлять собой твердый субстрат или пористый субстрат (например, мембрану), который может состоять из органических полимеров, таких как полистирол, полиэтилен, полипропилен, полифторэтилен, полиэтиленокси и полиакриламид, а также из их сополимеров и привитых сополимеров. Твердый носитель может быть также 15 неорганическим, таким как стекло, кремнезем, стекло с контролируемым размером пор (CPG), обращенно-фазовый кремнезем или металл, такой как золото или платина. Конфигурация субстрата может представлять собой форму шариков, сфер, частиц, гранул, геля, мембраны или поверхности. Поверхности могут быть плоскими, по существу плоскими или не плоскими. Твердые носители могут быть пористыми или 20 непористыми, и могут обладать набухающими или не набухающими свойствами. Твердый носитель может иметь конфигурацию лунки, выемки или другого контейнера, сосуда, оборудования или положения. Множество носителей может иметь конфигурацию на матрице различных положений с электронной адресацией для робототехнической доставки реагентов или способов обнаружения и/или инструментов.

25 В изобретении также предложены полинуклеотиды, кодирующие сконструированные полипептиды СВН II, раскрытые в данной заявке. Полинуклеотиды могут быть оперативно сцеплены с одной или более чем одной гетерологичной регуляторной или контролирующей последовательностью, которая контролирует экспрессию гена, чтобы создать рекомбинантный полинуклеотид, способный к экспрессии экспрессируемого 30 полипептида. Экспрессионные конструкции, содержащие гетерологичный полинуклеотид, кодирующий химеру СВН II, можно вводить в соответствующие клетки-хозяева для экспрессии полипептида.

С учетом знания конкретных последовательностей химерных ферментов СВН II (например, сегментной структуры химерного СВН II) полинуклеотидные 35 последовательности будут очевидны специалисту в данной области техники на основании аминокислотной последовательности сконструированных химерных ферментов СВН II. Знание кодонов, соответствующих различным аминокислотам, в сочетании со знанием аминокислотной последовательности полипептидов дает возможность специалистам в данной области техники получать различные полинуклеотиды, кодирующие 40 полипептиды по изобретению, таким образом, в изобретении рассмотрены все до единой возможные вариации полинуклеотидов, которые могут быть получены путем подбора комбинаций на основании возможных выборов кодонов, и все такие вариации следует считать конкретно раскрытыми для любого из полипептидов, описанных в данной заявке.

45 В некоторых формах осуществления полинуклеотиды кодируют полипептиды, описанные в данной заявке, но обладают примерно 80% или большей идентичностью последовательности, примерно 85% или большей идентичностью последовательности, примерно 90% или большей идентичностью последовательности, примерно 91% или

большей идентичностью последовательности, примерно 92% или большей идентичностью последовательности, примерно 93% или большей идентичностью последовательности, примерно 94% или большей идентичностью последовательности, примерно 95% или большей идентичностью последовательности, примерно 96% или  
5 большей идентичностью последовательности, примерно 97% или большей идентичностью последовательности, примерно 98% или большей идентичностью последовательности или примерно 99% или большей идентичностью последовательности на нуклеотидном уровне с референсным полинуклеотидом, кодирующим варианты полипептидов или химерные полипептиды СВН II, имеющие замену С→S, как описано  
10 выше (например, где полипептид или химера содержит замену С→S, соответствующую C314 SEQ ID NO:2 или C311 SEQ ID NO:4).

В некоторых формах осуществления изолированные полинуклеотиды, кодирующие полипептиды, можно подвергать разнообразным манипуляциям, чтобы обеспечить экспрессию полипептида. Манипуляции с изолированным полинуклеотидом перед его  
15 вставкой в вектор могут быть желательными или необходимыми в зависимости от экспрессионного вектора. Способы модификации полинуклеотидов и нуклеиново-кислотных последовательностей с использованием методов рекомбинантных ДНК хорошо известны в данной области техники. Руководство приведено в Sambrook et al.,  
20 2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press; и в *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel. F. ed., Greene Pub. Associates, 1998, обновления до 2007.

В некоторых формах осуществления полинуклеотиды оперативно сцеплены с контролирующими последовательностями для экспрессии полинуклеотидов и/или полипептидов. В некоторых формах осуществления контролирующая  
25 последовательность может представлять собой соответствующую промоторную последовательность, которая может быть получена из генов, кодирующих внеклеточные или внутриклеточные полипептиды, либо гомологичные, либо гетерологичные для клетки-хозяина. Для бактериальных клеток-хозяев подходящие промоторы для  
30 направления транскрипции нуклеиново-кислотных конструкций по настоящему изобретению включают промоторы, полученные из *lac* оперона *E. coli*, генов *hylA* и *hylB* *Bacillus subtilis*, генов утилизации ксилозы *Bacillus megatarium* (например, Rygus et al. (1991) *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 35:594-599; Meinhardt et al., (1989) *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 30:343-350), прокариотического гена бета-лактамазы (Villa-Kamaroff et al., (1978) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 75: 3727-3731), а также промотор *tac* (DeBoer et al., (1983)  
35 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 80:21-25). Различные подходящие промоторы описаны в "Useful proteins from recombinant bacteria" в *Scientific American*, 1980, 242:74-94; и в Sambrook et al., см. выше.

В некоторых формах осуществления контролирующая последовательность может также представлять собой соответствующую последовательность терминации  
40 транскрипции, последовательность, распознаваемую клеткой-хозяином для терминации транскрипции. Терминаторная последовательность оперативно сцеплена с 3' концом нуклеиново-кислотной последовательности, кодирующей полипептид. Можно использовать любой терминатор, который является функциональным в выбранной клетке-хозяине.

45 В некоторых формах осуществления контролирующая последовательность может также представлять собой соответствующую лидерную последовательность, нетранслируемый участок мРНК, который важен для трансляции клеткой-хозяином. Эта лидерная последовательность оперативно сцеплена с 5' концом нуклеиново-



кислотной последовательности, кодирующей полипептид. Можно использовать любую лидерную последовательность, которая является функциональной в выбранной клетке-хозяине.

В некоторых формах осуществления контролирующая последовательность может также представлять собой участок, кодирующий сигнальный пептид, который кодирует аминокислотную последовательность, сцепленную с амино-концом полипептида, и направляет кодируемый полипептид в секреторный биохимический путь клетки. 5' конец кодирующей последовательности нуклеиново-кислотной последовательности может естественно содержать участок, кодирующий сигнальный пептид, естественно сцепленный в рамке считывания трансляции с сегментом кодирующей области, который кодирует секретируемый полипептид. Альтернативно 5' конец кодирующей последовательности может содержать участок, кодирующий сигнальный пептид, который является чужеродным для кодирующей последовательности. Чужеродный участок, кодирующий сигнальный пептид, может требоваться, где кодирующая последовательность естественно не содержит участок, кодирующий сигнальный пептид. Эффективными участками, кодирующими сигнальный пептид, для бактериальных клеток-хозяев могут быть участки, кодирующие сигнальный пептид, полученные из генов для мальтогенной амилазы *Bacillus* NCIB 11837, альфа-амилазы *Bacillus stearothermophilus*, субтилизина *Bacillus licheniformis*, бета-лактамазы *Bacillus licheniformis*, нейтральных протеаз *Bacillus stearothermophilus* (nprT, nprS, nprM) и prsA *Bacillus subtilis*. Дополнительные сигнальные пептиды описаны Simonen and Palva, (1993) *Microbiol Rev* 57:109-137.

Далее изобретение направлено на рекомбинантный экспрессионный вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий сконструированный вариант полипептида или химерный полипептид СВН II, и один или более чем один участок регуляции экспрессии, такой как промотор и терминатор, точка начала репликации и т.д., в зависимости от типа хозяев, в которых их вводят. При создании экспрессионного вектора кодирующую последовательность располагают в векторе таким образом, что кодирующая последовательность оперативно сцеплена с соответствующими контролирующими последовательностями для экспрессии.

Рекомбинантный экспрессионный вектор может представлять собой любой вектор (например, плазмиду или вирус), который можно удобно подвергать методам рекомбинантных ДНК, и который может вызывать экспрессию полинуклеотидной последовательности. Выбор вектора типично зависит от совместимости вектора с клеткой-хозяином, в которую нужно вводить этот вектор. Векторы могут представлять собой линейные или замкнутые кольцевые плазмиды.

Экспрессионный вектор может представлять собой автономно реплицирующийся вектор, то есть вектор, который существует в виде экстрахромосомной молекулы, репликация которой независима от хромосомной репликации, например, плазмиду, экстрахромосомный элемент, минихромосому или искусственную хромосому. Вектор может содержать любые средства для обеспечения саморепликации. Предпочтительно вектор может быть таким, который при введении в клетку-хозяина интегрирует в геном и реплицируется вместе с хромосомой(ами), в которую он интегрирован. Кроме того, можно использовать один вектор или плазмиду, либо два или более чем два вектора или две плазмиды, которые вместе содержат суммарную ДНК для введения в геном клетки-хозяина, либо транспозон.

В некоторых формах осуществления экспрессионный вектор по изобретению содержит один или более чем один селективный маркер, который дает возможность

легко обнаружить трансформированные клетки. Селективный маркер представляет собой ген, продукт которого обеспечивает устойчивость к биоциду или вирусу, устойчивость к тяжелым металлам, прототрофность для ауксотрофов и тому подобное. Примерами бактериальных селективных маркеров являются гены *dal* от *Bacillus subtilis* или *Bacillus licheniformis*, или маркеры, которые придают устойчивость к антибиотикам, таким как ампициллин, канамицин, хлорамфеникол (пример 1) или устойчивость к тетрациклину. Другие полезные маркеры очевидны специалисту в данной области техники.

В другой форме осуществления в изобретении предложена клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид, кодирующий вариант полипептида или химерный полипептид СВН II, где полинуклеотид оперативно сцеплен с одной или более чем одной контролирующей последовательностью для экспрессии полипептида в клетке-хозяине. Клетки-хозяева для использования при экспрессии полипептидов, кодируемых экспрессионными векторами по изобретению, хорошо известны в данной области техники и включают, но не ограничены ими, бактериальные клетки, такие как *E. coli* и *Bacillus megaterium*; эукариотические клетки, такие как клетки дрожжей, клетки СНО и тому подобное, клетки насекомых, такие как клетки *Drosophila S2* и *Spodoptera Sf9*; клетки животных, такие как СНО, COS, ВНК, 293 и клетки меланомы Боуэса; а также клетки растений. Другие подходящие клетки-хозяева будут очевидны специалистам в данной области техники. Соответствующие культуральные среды и условия выращивания для вышеописанных клеток-хозяев хорошо известны в данной области техники.

Варианты полипептидов или химерные полипептиды СВН II по изобретению могут быть получены путем использования способов, хорошо известных в данной области техники. Полинуклеотиды можно синтезировать с помощью рекомбинантных методов, таких как предложено в Sambrook et al., 2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press; и *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel. F. ed., Greene Pub. Associates, 1998, обновления до 2007. Полинуклеотиды, кодирующие ферменты, или праймеры для амплификации могут быть также получены стандартными твердофазными способами в соответствии с известными способами синтеза, например, используя фосфорамидитный метод, описанный Beaucage et al., (1981) *Tet Lett* 22:1859-69, или метод, описанный Matthes et al., (1984) *EMBO J.* 3:801-05, например, как типично практикуют при автоматизированных способах синтеза. Кроме того, по существу любая нуклеиновая кислота может быть получена из любого из разнообразных коммерческих источников, таких как The Midland Certified Reagent Company, Midland, TX, The Great American Gene Company, Ramona, CA, ExpressGen Inc. Chicago, IL, Operon Technologies Inc., Alameda, CA, и многих других.

Сконструированные ферменты, экспрессированные в клетках-хозяевах, можно выделить из клеток или из культуральной среды, используя любой один или более чем один из хорошо известных методов очистки белка, включая среди прочего обработку лизоцимом, соникацию, фильтрование, высаливание, ультрацентрифугирование, хроматографию и аффинное разделение (например, антитела, связанные с субстратом). Подходящие растворы для лизиса и высокоэффективной экстракции белков из бактерий, таких как *E. coli*, имеются в продаже под торговым названием CellLytic BTM от Sigma-Aldrich St. Louis MO.

Хроматографические методы выделения полипептидов включают среди прочего хроматографию с обращенной фазой, высокоэффективную жидкостную хроматографию, ионообменную хроматографию, гель-электрофорез и аффинную хроматографию. Условия очистки конкретного фермента будут зависеть отчасти от таких факторов,

как суммарный заряд, гидрофобность, гидрофильность, молекулярная масса, молекулярная форма и т.д., и будут очевидны специалистам в данной области техники.

Описания направленной рекомбинации SCHEMA и синтеза химерных полипептидов приведены в примерах данной заявки, а также в Otey et al., (2006), PLoS Biol. 4(5):e112; Meyer et al., (2003) Protein Sci., 12:1686-1693; заявке на патент США №12/024515, поданной 1 февраля 2008; и заявке на патент США №12/027885, поданной 7 февраля 2008; такие ссылки полностью включены в данную заявку посредством ссылки.

Как обсуждено выше, полипептид можно использовать в ряде областей применения, таких как среди прочего создание биотоплива, расщепление целлюлозы и тому подобное.

Приведенные ниже примеры подразумевают дополнительное объяснение, но не ограничение приведенного выше описания или прилагаемой формулы изобретения.

#### ПРИМЕРЫ

Конструирование экспрессионной плазмиды СВН II. Родительские и химерные гены, кодирующие ферменты СВН II, клонировали в дрожжевом экспрессионном векторе YEp352/PGK91-1-*ass* (Фиг.6). Последовательности ДНК, кодирующие родительские и химерные каталитические домены СВН II, конструировали со сдвигом кодонов для *S. cerevisiae*, используя программное обеспечение GeneDesigner (DNA2.0), и синтезировали с помощью DNA2.0. Гены каталитического домена СВН II расщепляли XhoI и KpnI, лигировали в векторе между сайтами XhoI и KpnI и трансформировали в *E. coli* XL-1 Blue (Stratagene). Гены СВН II секвенировали, используя праймеры: СВН2L (5'-GCTGAACGTGTCATCGGTAC-3' (SEQ ID NO:9) и RSQ3080 (5'-GCAACACCTGGCAATTCCTTACC-3' (SEQ ID NO:10)). Родительские и химерные конструкции СВН II с С-концевым His<sub>6</sub> были получены путем амплификации гена СВН II с прямым праймером СВН2LPCR (5'-GCTGAACGTGTCATCGTТАCTTAG-3' (SEQ ID NO:11)) и обратными праймерами, комплементарными соответствующему гену СВН II с выступающим концом His<sub>6</sub> и стоп-кодонами. Продукты ПЦР лигировали, трансформировали и секвенировали, как описано выше.

Экспрессия фермента СВН II в *S. cerevisiae*. Штамм *S. cerevisiae* YDR483W BY4742 (Mata his3Δ1 leu2Δ0 lys2Δ0 ura3Δ0 ΔKRE2, ATCC No. 4014317) делали компетентным, используя набор для трансформации дрожжей EZ Yeast II (Zymo Research), трансформировали плазмидной ДНК и высевали на синтетический агар без урацила. Колонии собирали в 5 мл ночные культуры синтетической среды с декстрозой и казаминовыми кислотами (SDCAA) (20 г/л декстрозы, 6,7 г/л дрожжевых азотистых оснований Difco, 5 г/л казиминовых кислот Vacto, 5,4 г/л Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 8,56 г/л NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O) с добавлением 20 мкг/мл триптофана и выращивали в течение ночи при 30°C, 250 об/мин. 5 мл культуры наращивали в 40 мл SDCAA в 250 мл колбах Tunair (Shelton Scientific) и встряхивали при 30°C, 250 об/мин в течение 48 часов. Культуры центрифугировали, и супернатанты концентрировали до 500 мкл, используя ячейку для ультрафильтрации Amicon, оборудованную мембраной 30-кДа ПЭС (полиэфирсульфон), для использования в анализах t<sub>1/2</sub>. Концентрированные супернатанты доводили до 1 мМ

фенилметилсульфонилфторида и 0,02% NaN<sub>3</sub>. His<sub>6</sub>-меченые белки СВН II очищали, используя спин-колонки Ni-NTA (Qiagen) согласно протоколу изготовителя, и белки обменивали в 50 мМ ацетате натрия, pH 4,8, используя обессоливающие колонки Zeba-Spin (Pierce). Концентрацию белка определяли, используя реагент для белков Кумасси-плюс Pierce, с БСА в качестве стандарта. Анализ с помощью электрофореза в ДСН-ПААГ проводили путем нанесения либо 20 мкл концентрированного супернатанта культуры, либо примерно 5 мкг очищенного фермента СВН II на гель с 7,5% Трис-НСI

(Biorad) и окрашивания безопасным красителем SimplyBlue (Invitrogen). Супернатанты или очищенные белки СВН II обрабатывали EndoH (New England Biolabs) в течение 1 ч при 37°C в соответствии с инструкциями изготовителя. Активность фермента СВН II в концентрированных супернатантах дрожжевой культуры измеряли путем добавления 37,5 мкл концентрированного супернатанта культуры к 37,5 мкл PASC и инкубации в течение 2 ч при 50°C. Образовавшиеся эквиваленты восстанавливающего сахара определяли с помощью анализа Шомоди-Нельсона, как описано ниже.

Измерения периода полураспада, удельной активности, рН-активности и долговременного гидролиза целлюлозы. Готовили целлюлозу, набухшую в фосфорной кислоте (PASC). Для усиления активности фермента СВН II на субстрате PASC предварительно инкубировали при концентрации 10 г/л с 10 мг/мл эндоглюканазы *A. niger* (Sigma) в 50 мМ ацетате натрия, рН 4,8 в течение 1 ч при 37°C. Эндоглюканазу инактивировали нагреванием при 95°C в течение 15 минут, PASC дважды промывали 50 мМ ацетатным буфером и ресуспендировали при 10 г/л в деионизованной воде.

Значения  $t_{1/2}$  фермента СВН II измеряли путем добавления концентрированного супернатанта экспрессионной культуры СВН II к 50 мМ ацетату натрия, рН 4,8 при концентрации, дающей  $A_{520}$  0,5, как измерено в анализе восстанавливающего сахара Шомоди-Нельсона после инкубации с обработанной PASC, как описано выше. 37,5 мкл смесей фермент СВН II/буфер инактивировали в водяной бане при 63°C. После инактивации добавляли 37,5 мкл PASC, обработанной эндоглюканазой, и проводили гидролиз в течение 2 ч при 50°C. Реакционные супернатанты фильтровали через планшеты Multiscreen HTS (Millipore). Значения анализа Шомоди-Нельсона  $\log(A_{520})$ , полученные с использованием считывающего устройства для планшетов SpectraMax (Molecular Devices), скорректированные на фоновое поглощение, наносили на график против времени, и периоды полураспада фермента СВН II получали на основании линейной регрессии, используя Microsoft Excel.

Для измерений удельной активности очищенный фермент СВН II добавляли к PASC до получения конечного объема реакции 75 мкл 25 мМ ацетат натрия, рН 4,8, с 5 г/л PASC и концентрации фермента СВН II 3 мг фермента/г PASC. Инкубация происходила в течение 2 ч в 50°C водяной бане, и определяли концентрацию восстанавливающего сахара. Для измерений профиля рН/активности очищенный фермент СВН II добавляли при концентрации 300 мкг/г PASC в объеме реакции 75 мкл. Реакционные смеси забуферивали 12,5 мМ цитратом натрия/12,5 мМ фосфатом натрия, проводили в течение 16 ч при 50°C и определяли восстанавливающий сахар. Измерения долговременного гидролиза целлюлозы проводили с объемами 300 мкл 1 г/л обработанной PASC в 100 мМ ацетате натрия, рН 4,8, 20 мМ NaCl. Очищенный фермент СВН II добавляли при 100 мкг/г PASC, и реакции проводили в водяных банях в течение 40 ч перед определением восстанавливающего сахара.

Пять родительских генов-кандидатов, кодирующих ферменты СВН II, были синтезированы со сдвигом кодонов для *S. cerevisiae*. Все пять содержали идентичные N-концевые кодирующие последовательности, где остатки 1-89 соответствуют целлюлозосвязывающему модулю (СВМ), гибкий линкерный участок и пять N-концевых остатков каталитического домена *H. jecorina*. Два из ферментов-кандидатов СВН II от *Humicola insolens* и *Chaetomium thermophilum* секретировались из *S. cerevisiae* при значительно более высоких уровнях, чем три другие от *Humicola jecorina*, *Phanerochaete chrysosporium* и *Talaromyces emersonii* (Фиг.1). Поскольку полосы в ДСН-ПААГ геле для трех слабо экспрессирующихся родителей-кандидатов было трудно увидеть,

проводили анализы активности, в которых концентрированные супернатанты культуры инкубировали с целлюлозой, набухшей в фосфорной кислоте (PASC), чтобы подтвердить присутствие активной целлюлазы. Значения для образовавшегося восстанавливающего сахара, представленные на Фиг.1, подтвердили присутствие активного СВН II в концентрированных супернатантах культуры *S. cerevisiae* для всех ферментов за исключением СВН II *T. emersonii*. Последовательности *H. insolens* и *C. thermophilum* были выбраны для рекомбинации с наиболее промышленно релевантным ферментом грибов СВН II из *H. jecorina*. Идентичности соответствующих последовательностей каталитических доменов составляют 64% (1:2), 66% (2:3) и 82% (1:3), где *H. insolens* является родителем 1, *H. jecorina* является родителем 2 и *C. thermophilum* является родителем 3. Эти соответствующие каталитические домены содержат 360, 358 и 359 аминокислотных остатков.

Экспрессию гетерологичного белка в мицелиальном грибе *H. jecorina*, организме, чаще всего используемом для продуцирования целлюлаз для промышленных применений, значительно более труднодоступна, чем в *Saccharomyces cerevisiae*. Наблюдаемая секреция СВН II *H. jecorina* из *S. cerevisiae* мотивировала выбор гетерологичного хозяина. Чтобы минимизировать избыточное гликозилирование, которое, как сообщили, снижает активность рекомбинантных целлюлаз, рекомбинантные гены СВН II экспрессировали в штамме *dKRE2 S. cerevisiae* с дефицитом гликозилирования. Ожидают, что данный штамм присоединяет олигомеры маннозы меньшего размера к обоим сайтам N-связанного и O-связанного гликозилирования, чем штаммы дикого типа, что ближе всего напоминает гликозилирование нативно продуцируемого фермента СВН II *H. jecorina*. Анализ белков СВН II в электрофорезе ДСН-ПААГ, как с обработкой, так и без обработки EndoN для удаления структур с высоким содержанием маннозы, показал, что обработка EndoN не увеличивает электрофоретическую подвижность ферментов, секретируемых из этого штамма, что подтверждает отсутствие разветвленных маннозных группировок, которые штаммы *S. cerevisiae* дикого типа присоединяют к сайтам гликозилирования в рекомбинантных белках.

Высокое разрешение структуры *H. insolens* (pdb entry 1ocn) использовали в качестве матрицы для SCHEMA, чтобы идентифицировать контакты, которые могли бы быть разрушены при рекомбинации. Алгоритм RASPP выдал четыре библиотеки-кандидата, где для каждой значение  $\langle E \rangle$  было ниже 15. Все библиотеки-кандидаты имели более низкое значение  $\langle E \rangle$ , чем ранее сконструированные библиотеки химер, что позволяет предположить, что приемлемая доля уложенных, активных химер может быть получена для относительно высокого значения  $\langle m \rangle$ . Разнообразие химерных последовательностей было увеличено до максимума за счет выбора границ блоков, приводящего к самому высокому значению  $\langle m \rangle = 50$ . Блоки для данного дизайна проиллюстрированы на Фиг.2В и подробно описаны в таблице 2.

40

45

Таблица 2: Множественное выравнивание последовательностей ClustalW для каталитических доменов родительских ферментов СВН II. Блоки 2, 4, 6 и 8 обозначены прямоугольниками и серым затенением. Блоки 1, 3, 5 и 7 не затенены. (H. inso: SEQ ID NO:2; H. jeco: SEQ ID NO:4 и C. ther: SEQ ID NO:6).

5	H.inso	GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPIQITDPALRAAASAVAEVPS	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">FQWLDNRNVTVDTLIVQ</span>	60
	C.ther	GNPFSGVQLWANTYYSSSEVHTLAIPSLSP-PELAAKAAKVAEVPS	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">FQWLDNRNVTVDTLFSG</span>	59
	H.jeco	GNPFVGVTPWANAYYASEVSSLAIPSLT-GAMATAAAAVAKVPS	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">FMWLDLTD-LDKTPLMEQ</span>	58
		**** * * * * * : * * * * * : : : * : * * : * * * * * * : * :		
10	H.inso	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">TLSEIREANQAGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAASNGEWAIANNGVNNYKAYINRIRI</span>	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">E</span>	120
	C.ther	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">TLAEIRAANQRGANPPYAGIFVVYDLPDRDCAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIRI</span>	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">E</span>	119
	H.jeco	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">TLADIRTANKNGN--YAGQFVVYDLPDRDCAALASNGEYSIADGGVAKYKNYIDTIRIQ</span>	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">E</span>	116
		** : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * :		
15	H.inso	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">LISFSDVRTILVIEPDSLANNMVTNMNVKCSGAA</span>	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">STYRELTIIYALKQLDLPHVAMYMDAG</span>	180
	C.ther	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">LIQYSDIRTIILVIEPDSLANNMVTNMNVQKCSNAAS</span>	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">TYKELTVYALKQLNLPHVAMYMDAG</span>	179
	H.jeco	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">VVEYSDIRTLVIEPDSLANNLVTNLGTPKCANAQ</span>	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">SAYLECYNYAVTQLNLPNVAMYMDAG</span>	176
		: : : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * :		
	H.inso	HAGWLGWPANIQPAAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANY	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">NAWSVSSPPPYTSPNPNYD</span>	240
	C.ther	HAGWLGWPANIQPAAELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANY	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">NAWSIASPPSYTSPNPNYD</span>	239
	H.jeco	HAGWLGWPANQDPAAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANY	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">NGWNITSPPSYTQGNVAVN</span>	236
		***** : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * :		
20	H.inso	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">EKHYIEAFRPLLEARGFP</span>	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">-AQFIVDQGRSGKQPTGQKEWGHWCNAIGTGFGRPTANTGH</span>	299
	C.ther	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">EKHYIEAFAPLLRNQGF</span>	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">-AKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGRPTANTGH</span>	298
	H.jeco	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">EKLYIHAIGPLLANHGW</span>	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">\$NAFFITDQGRSGKQPTGQQQWGDWCNVIGTGFGRPSANTGD</span>	296
		* * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * :		
25	H.inso	QYVDAFVWVKPGG	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">CDGTSDDTAARYDYHCGLEDALKPAPEAGQWFNEYFIQLLRNANPF</span>	359
	C.ther	ELVDAFVWVKPGG	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">SDGTSDDTAARYDYHCGLSDALTPAPEAGQWFQAYFEQLLINANPF</span>	358
	H.jeco	SLLDSFVWVKPGG	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">CDGTSDDSSAPRFDSHCALPDALQAPAQAGAWFQAYFVQLLTNANPS</span>	356
		. : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * :		
	H.inso	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">F</span>	360	
	C.ther	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">F</span>	359	
	H.jeco	<span style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0;">FL</span>	358	

30 Каталитический домен СВН II H. insolens имеет  $\alpha/\beta$  бочковидную структуру, в которой восемь спиралей определяют периметр бочонка, а семь параллельных  $\beta$ -складок образуют активный центр (Фиг.2А). Две протяженные петли образуют крышу над активным центром, создавая туннель, через который проходят целлюлозные цепи субстрата в процессе гидролиза. Пять из семи границ блоков попадают между элементами вторичной структуры, тогда как блок 4 начинается и заканчивается в 35 середине следующих друг за другом  $\alpha$ -спиралей (Фиг.2А, 2В). Большинство межблочных контактов боковых цепей встречается между блоками, которые являются примыкающими в первичной структуре (Фиг.2С).

Серия образцов из 48 химерных генов была сконструирована в виде трех групп по 16 химер, имеющих пять блоков от одного родителя и три блока либо от одного, либо 40 от обоих остальных двух родителей (таблица 3); последовательности были выбраны так, чтобы выровнять присутствие каждого родителя в положении каждого блока. Соответствующие гены были синтезированы и экспрессированы.

Таблица 3:  
Последовательности серии образцов химер ферментов СВН II

	Неактивные	Активные
	13121211	11332333
	12122221	21131311
	33332321	31212111

33321331 22232132  
 21322232 33213332  
 21112113 23233133  
 31121121 13231111  
 32312222 12213111  
 23223223 31311112  
 31313323 11113132  
 32121222 13111313  
 12121113 21311131  
 22133222 11313121  
 33222333 21223122  
 11131231 22212231  
 11112321 23231222  
 12111212 32333113  
 31222212 12133333  
 22322312 13333232  
 12222213 33123313  
 12221122 21333331  
 22212323 23311333  
 23222321 33133132  
 32333223  
 33331213

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Двадцать три из серии 48 образцов концентрированных супернатантов культуры *S. cerevisiae* проявляли гидролитическую активность в отношении PASC. Эти результаты позволяют предположить, что тысячи из 6561 возможных химерных последовательностей СВН II (см., например, таблицу 1) кодируют активные ферменты. 23 активные химеры СВН II серии образцов проявляют значительное разнообразие последовательностей, отличающихся от ближайшей родительской последовательности и друг от друга по меньшей мере 23 и 36 аминокислотными заменами, и не менее 54 и 123, соответственно. Их средний уровень мутаций  $\langle m \rangle$  составляет 36.

Поскольку авторами Meyer et al. обнаружены корреляции между E, m и вероятностью того, что химера является уложенной и активной, был проведен анализ, существуют ли подобные корреляции для серии образцов химер СВН II. Количество активности фермента СВН II в концентрированных супернатантах экспрессионных культур, измеренное путем количественного определения активности на PASC, коррелировало с интенсивностью полос СВН II в ДСН-ПААГ гелях (Фиг.1). Как для родительского СВН II *H. jecorina*, активность можно было обнаружить для некоторых химер СВН II с необнаружимыми полосами в геле. Химер СВН II, представленных полосами в геле, но с отсутствием активности, не наблюдали. Вероятность того, что химера СВН II секретируется в активной форме, была связана обратной связью как с E, так и с m (Фиг.3).

Периоды полураспада термической инактивации ( $t_{1/2}$ ) измеряли при 63°C для концентрированных супернатантов культур родительского и активных химерных ферментов СВН II. Периоды полураспада для СВН II родителей *H. insolens*, *H. jecorina* и *S. thermophilum* составляли 95, 2 и 25 минут соответственно (таблица 1). Активные химеры серии образцов проявляли более широкий диапазон периодов полураспада, от менее 1 минуты до более 3000. Пять из 23 активных химер имели периоды полураспада выше, чем наиболее термостойкий родительский СВН II *H. insolens*.

При попытке конструирования предсказательной количественной модели для периода полураспада химеры СВН II было использовано пять различных алгоритмов, моделирующих данные линейной регрессии (таблица 4). Каждый алгоритм использовали

для конструирования модели, связывающей составы блоков каждой химеры серии образцов СВН II и родителей с  $\log(t_{1/2})$ . С помощью этих моделей получили взвешенные значения термостойкости, которые количественно определяли вклад блока в  $\log(t_{1/2})$ .

Для всех пять алгоритмов моделирования этот процесс повторяли 1000 раз с двумя случайно выбранными последовательностями, исключенными из каждого вычисления, так что каждый алгоритм давал 1000 взвешенных значений для каждого из 24 блоков. Среднее и стандартное отклонение (SD) вычисляли для взвешенной термостойкости каждого блока. Предсказательную точность каждого алгоритма модели оценивали путем измерения, насколько хорошо каждая модель предсказывала значения  $t_{1/2}$  двух исключенных последовательностей. Корреляция между измеренными и предсказанными значениями для 1000 итераций алгоритма является баллом перекрестной проверки достоверности модели для алгоритма. Для всех пяти моделей баллы перекрестной проверки достоверности (X-val) были меньшими или равными 0,57 (таблица 4), что показывает, что моделирование линейной регрессии неприменимо для данной малой серии данных  $t_{1/2}$  23 химер для количественного предсказания периода полураспада химеры СВН II.

Таблица 4:

Значения перекрестной проверки достоверности для применения 5 алгоритмов линейной регрессии к баллам стабильности блоков химер фермента СВН II. Сокращения алгоритма: гребневая регрессия (RR), частичная регрессия методом наименьших квадратов (PLSR), регрессия методом опорных векторов (SVMR), регрессия с линейным программированием методом опорных векторов (LPSVMR) и повышающая регрессия с линейным программированием (LPBoostR).

Метод	Гребневая	PLS	SVMR	LSVM	LPBoost
X-val	0,56	0,55	0,50	0,42	0,43

Моделирование линейной регрессии использовали для качественной классификации блоков как стабилизирующих, дестабилизирующих или нейтральных. Влияние каждого блока на термостойкость химеры характеризовали, используя балльную систему, которая основана на вкладе в термостойкость, определенном с помощью каждого из алгоритмов регрессии. Для каждого алгоритма блоки с взвешенным значением термостойкости более 1 SD выше нейтрального оценивали "+1", блоки в пределах 1 SD нейтрального оценивали как ноль, и блоки на 1 или более SD ниже нейтрального оценивали как "-1". "Балл стабильности" для каждого блока получали путем суммирования баллов стабильности 1, 0, -1 от каждой из пяти моделей. В таблице 5 суммированы баллы для каждого блока. Блок 1/родитель 1 (B1P1), B6P3, B7P3 и B8P2 были идентифицированы как обладающие самыми высокими стабилизирующими эффектами, тогда как было обнаружено, что B1P3, B2P1, B3P2, B6P2, B7P1, B7P2 и B8P3 являются наиболее сильно дестабилизирующими блоками.

Таблица 5:

Результаты качественной классификации блоков, полученные с помощью пяти алгоритмов линейной регрессии для серии образцов химер фермента СВН II. Балл +1 обозначает блок с взвешенной термостойкостью (отвлеченной мерой для вклада блока в термостойкость химеры) выше, чем одно стандартное отклонение выше нейтрального значения (стабилизирующий), балл 0 обозначает блок с взвешенным значением в пределах одного стандартного отклонения от нейтрального, и -1 обозначает блок с взвешенным значением более чем на одно стандартное отклонение ниже нейтрального (дестабилизирующий).

Блок	Гребневая	PLS	SV*R	LSVM	LPBoost	Сумма
B1P1	1	0	1	1	0	3
B1R2	0	0	0	-1	0	-1
B1P3	-1	0	-1	-1	-1	-4
B2P1	-1	0	0	-1	-1	-3
B2P2	1	0	0	0	0	1
B2R3	1	0	0	0	0	1
B3P1	1	0	1	0	0	2



	B3P2	-1	0	-1	-1	-1	-4
	B3R3	1	0	1	0	0	2
	B4P1	0	0	0	0	0	0
	B4P2	0	0	0	0	0	0
	B4R3	0	0	0	-1	0	-1
5	B5P1	0	0	0	0	0	0
	B5P2	0	0	0	0	-1	-1
	B5R3	-1	0	0	-1	0	-2
	B6P1	1	0	0	-1	-1	-1
	B6P2	-1	0	-1	-1	-1	-4
	B6R3	1	1	1	1	1	5
10	B7P1	-1	0	-1	-1	-1	-4
	B7P2	-1	0	-1	-1	-1	-4
	B7P3	1	0	1	1	1	4
	B8P1	1	0	1	-1	0	1
	B8P2	1	0	1	1	0	3
	B8P3	-1	0	-1	-1	-1	-4

15 Вторую серию генов, кодирующих химеры фермента СВН II, синтезировали с целью проверки достоверности предсказанных стабилизирующих блоков и идентификации целлюлаз, более термостойких, чем наиболее термостойкий родитель. В 24 химерах, включенных в данную серию проверки (таблица 6), отсутствовало семь блоков, предсказанных как наиболее дестабилизирующие, и они были обогащены четырьмя  
20 наиболее стабилизирующими блоками, где присутствие было смещено в направлении баллов более высокой стабильности.

Кроме того, была сконструирована химера "HJPlus" 12222332 путем замены предсказанных наиболее стабилизирующих блоков в ферменте СВН II H. jecorina (родитель 2).  
25

Таблица 6:

Последовательности 24 химер фермента СВН II серии проверки достоверности, девять из которых экспрессировались в активной форме

	Неактивные	Активные
	12122132	12111131
30	12132332	12132331
	12122331	12131331
	12112132	12332331
	13122332	13332331
	13111132	13331332
	13111332	13311331
35	13322332	13311332
	22122132	22311331
	22322132	
	22311332	
	23111332	
	23321131	
40	23321332	
	23321331	

Концентрированные супернатанты экспрессионных культур *S. cerevisiae* для девяти из 24 химер серии проверки достоверности, а также химеры HJPlus, проявляли активность в отношении PASC (таблица 6). Из 15 химер, для которых активность не была  
45 обнаружена, девять содержали блок B4P2. Из 16 химер, содержащих B4P2 в первоначальной серии образцов, только одна проявляла активность в отношении PASC. Суммируя обе серии химер и HJPlus, только две из 26 химер, характеризующихся B4P2, были активными, что указывает на то, что данный конкретный блок является в высокой

степени разрушительным для экспрессии активной целлюлазы в *S. cerevisiae*.

Были проверены стабильности 10 функциональных химерных ферментов СВН II из серии проверки достоверности. Поскольку стабильные ферменты уже имели периоды полураспада более 50 часов, остаточную гидролитическую активность в отношении PASC после 12-часовой термической инактивации при 63°C использовали как меру для предварительной проверки. Эта 12-часовая инкубация приводила к измеримому снижению активности наиболее термостойкой химеры серии образцов, 11113132, и полностью инактивировала наиболее термостойкий родительский СВН II *H. insolens*. Все десять функциональных химер серии проверки достоверности сохранили более высокую долю своей активности, чем наиболее стабильный родительский СВН II *H. insolens*.

Проанализировали активности отобранных термостойких химер с использованием очищенных ферментов. Родительские ферменты СВН II и три термостойкие химеры, наиболее термостойкую химеру серии образцов 11113132, наиболее термостойкую химеру серии проверки достоверности 13311332 и химеру HJPlus 12222332 экспрессировали с C-концевыми метками His для очистки и очищали. Для минимизации термической инактивации ферментов СВН II во время теста на активность авторы изобретения использовали более кратковременную двухчасовую инкубацию с субстратом PASC при 50°C, pH 4,8. Как показано в таблице 3, удельные активности родительских и химерных СВН II находились в пределах коэффициента четыре наиболее активного родительского фермента СВН II от *H. jecorina*. Удельная активность HJPlus была выше, чем у всех других протестированных ферментов СВН II за исключением СВН II *H. jecorina*.

Зависимость от pH целлюлазной активности также важна, поскольку широкий профиль pH/активности дал бы возможность использовать химеру СВН II при более широком диапазоне потенциальных условий гидролиза целлюлозы. Наблюдали, что СВН II *H. jecorina* обладает оптимальной активностью в диапазоне pH от 4 до 6, причем вне этих значений активность заметно снижается.<sup>16</sup> На Фиг.4 показано, что ферменты СВН II *H. insolens* и *S. thermophilum* и все три очищенные термостойкие химеры СВН II имели профили pH/активности, которые являются значительно более широкими, чем у СВН II *H. jecorina*. Хотя Liu et al. сообщают оптимальный pH 4 для СВН II *S. thermophilum*, оптимальный pH рекомбинантного фермента в данной заявке составлял около 7. Нативный СВН II *H. insolens* имел широкий профиль pH/активности при максимальной активности около pH 9 и примерно 60% этой максимальной активности при pH 4. Подобно широкому профилю наблюдали для рекомбинантного фермента. Химера HJPlus имела значительно более широкий профиль pH/активности, чем СВН II *H. jecorina*, проявляя зависимость от pH, подобную двум другим родительским ферментам СВН II.

Достижение активности при повышенной температуре и сохранение активности в течение пролонгированных интервалов времени являются двумя основными мотивациями для конструирования высоко стабильных ферментов СВН II. Характеристики термостойких химер СВН II при гидролизе целлюлозы тестировали на протяжении диапазона температур в течение 40-часового интервала времени. Как показано на Фиг.5, все три термостойкие химеры проявляли активность на PASC при более высоких температурах, чем родительские ферменты СВН II. Химеры сохраняли активность при 70°C, тогда как СВН II *H. jecorina* не гидролизировал PASC выше 57°C, и стабильный фермент *H. insolens* не проявлял гидролиза при 63°C. Активность HJPlus в анализе долговременного гидролиза целлюлозы превышала активность всех родителей

при их соответствующих оптимальных температурах.

Библиотека СВН II имела меньшие потенциальные прерывания по нескольким причинам. В дополнение к более высокой идентичности родительских последовательностей СВН II, бочковидная топология укладки СВН II ограничивает  
 5 число контактов большого радиуса действия, которые могут быть разрушены рекомбинацией. Межблочные контакты (тяжелые атомы в пределах 4,5 Å) составляют только 27% (503/1831) всех контактов на карте контактов структуры *H.insolens* 1осп. Когда только учтенные контакты, для которых новые пары остатков возможны в химерах, суммарные межблочные контакты снижены до 23% (68/294). Кроме того,  
 10 большинство этих взаимодействий происходит между остатками на поверхности белка, и возможность улавливания растворителя дополнительно снижает шансы резко деструктивных взаимодействий между остатками (Фиг.14а). Одно исключение, углубленное взаимодействие между положениями 176 и 256, проиллюстрировано на Фиг.14б. В этом сайте химеры с В6Р2 и либо В5Р1, либо В5Р3 спаривают Met173:Trp253  
 15 (большей аминокислотой, чем родительская пара Met176:Phe256 или Leu173:Trp253). Тем не менее, при исследовании родительских кристаллографических моделей стерическое столкновение в данном положении считали невероятным вследствие движения в участке белкового каркаса, которое располагает Trp253, и собственной гибкости боковых цепей Met. Примечательно, что одна охарактеризованная химера  
 20 соответствует данному паттерну (13333232) и является более стабильной, чем родители (67°C), при приведении в соответствие с регрессионной моделью (68°C).

Другой механизм, посредством которого может происходить спаривание, структурная дивергенция блоков, не зависит от присутствия новых пар остатков на границах блоков, вместо этого, по мере того как дивергируют родительские последовательности, могут  
 25 дивергировать внутренние структуры блоков, затрудняя модульные пересадки блоков. В случае библиотеки СВН II высокие значения идентичности родительских пар (82%, 66% и 64%) предполагают, что вероятны только минорные отклонения структуры (среднее квадратичное отклонение, RMSD, <1 Å). Эту возможность можно оценить путем сравнения кристаллографических структур для СВН II *H.insolens* и *H.jecorina* (у СВН II *S.therinophilum* отсутствует кристаллическая структура, но он на 82% идентичен  
 30 *H. insolens*). Выравнивания блоков из структур для каждого родителя (1осп и 1сб2) создает низкие значения RMSD альфа-углерода (RMSD 0.5, 0.5, 0.6, 0.5, 0.3, 0.7, 0.3 и 0.4 Å). Блоки *H. jecorina*, наложенные на *H. insolens*, проиллюстрированы в дополнении к Фиг.5 с. Для проверки контекст-зависимых эффектов была проведена структурная  
 35 рекомбинация *in silico* со сплайсингом каждого выровненного блока на структуре противоположного хозяина. Возможно сконструировать структурные модели без столкновений (альфа-атомы углерода на расстоянии более 3 Å) для всех химер с заменой одного блока (например, 11112111 или 22122222), за исключением минорного столкновения (2,65 Å) при использовании В7Р2 (11111121) вследствие инсерции Asn  
 40 между блоками 6 и 7 (Фиг.14D).

Следующие эксперименты были проведены, чтобы определить вклады различных блоков/сегментов в стабильность химеры и улучшенную термостойкость и/или рН стабильность. Родительские и химерные гены, кодирующие ферменты СВН II, клонировали в дрожжевом экспрессионном векторе YEp352/PGK91-1-*ass* и  
 45 экспрессировали в синтетической среде с декстрозой и казаминовыми кислотами (SDCAA). Для анализов активности на Avicel супернатанты дрожжевых культур на среде с пептоном и декстрозой (YPD) довели до 1 мМ фенилметилсульфонилфторида и 0,02% NaN<sub>3</sub> и использовали без концентрирования. Ферментативную активность СВН

II в концентрированных супернатантах дрожжевых культур на SDCAA измеряли путем добавления разведения концентрированного супернатанта культуры в 37,5 мкл PASC и 225 мкл 50 мМ ацетата натрия, pH 4,8 и инкубации в течение 2 ч при 50°C. Эквиваленты образовавшегося восстанавливающего сахара определяли с помощью анализа Шомоди-Нельсона.

Значения  $T_{50}$  фермента СВН II измеряли путем добавления концентрированного супернатанта экспрессионной культуры в SDCAA к 50 мМ ацетату натрия, pH 4,8, при концентрации, дающей  $A_{520}$  0,5 при измерении в анализе на восстанавливающий сахар Шомоди-Нельсона после инкубации с PASC, обработанной эндоглюканазой. Смеси 200 мкл фермента СВН II/буфера инкубировали в водяной бане при интересующей температуре в течение 10 минут. После инкубации добавляли 37,5 мкл PASC, обработанной эндоглюканазой, и 62,5 мкл 50 мМ ацетата натрия, и гидролиз проводили в течение 2 ч при 50°C. Температуру инкубации, при которой фермент терял половину своей активности, определяли путем линейной интерполяции значений  $A_{520}$  анализа Шомоди-Нельсона, нанесенных на график против температуры.

Для измерений долговременного гидролиза Avicel PH101 (Fluka) 0,3 мкг очищенного СВН II инкубировали с 3 мг Avicel в 270 мкл 50 мМ ацетата натрия, pH 4,8, в пробирках для ПЦР, помещенных в водяную баню, в течение 16 часов. Пробирки охлаждали в водяной бане комнатной температуры в течение 10 минут, центрифугировали при 1000 g в течение 10 минут, и супернатанты отбирали на анализ восстанавливающего сахара.

Для оценки активности СВН II в супернатантах экспрессионных культур в YPD объемы супернатантов в диапазоне от 2 мл до 40 мл добавляли к 800 мкл 33 мг/мл Avicel, суспендированного в 50 мМ ацетате натрия, pH 4,8, в конических пробирках. Ферментам СВН II давали возможность связаться с Avicel при 4°C в течение одного часа, центрифугировали при 2000 g в течение 2 минут и дважды промывали 50 мМ ацетатом натрия, pH 4,8. После второй промывки СВН II-связанный Avicel ресуспендировали в 2,75 мл натрийацетатного буфера, делили на аликвоты по 270 мкл и инкубировали при 50°C в течение 2,5 часов. Центрифугирование и анализ восстанавливающего сахара проводили, как описано выше.

Пакет программ линейной регрессии в Mathematica использовали для приведения в соответствие данных  $T_{50}$  химер СВН II с 17-параметрической аддитивной моделью блока и также использовали для анализа перекрестной проверки достоверности. Эффекты блока сообщают относительно референсного состояния родителя 1 (H. insolens СВН II) с 16 параметрами, представляющими замену каждого из 8 блоков блоками от родителей 2 и 3.

Значения  $T_{50}$ , определенные в данной заявке как температура, при которой фермент теряет 50% его активности во время десятиминутной инкубации, были определены для трех родительских целлобиогидролаз, 33 активных химер СВН II из предшествующих экспериментов и 18 дополнительных химер, предсказанных качественным моделированием стабильности как находящиеся среди наиболее термостойких, то есть не содержащие ни одного из 7 предсказанных дестабилизирующих блоков и содержащие либо 3, либо 4 из 4 предсказанных стабилизирующих блоков. Последовательности всех химер в количестве 51 приведены в таблице 8. Повторное культивирование и повторное концентрирование всех предсказанных термостойких химер, ранее классифицированных как несекретируемые, дало возможность получения достаточных количеств СВН II 12112132, 13111132 и 13322332 для определения  $T_{50}$ . Полная серия значений  $T_{50}$  для химер и родительских СВН II приведена в таблице 8. Аминокислотные

последовательности для всех этих СВН II показаны в таблице 7. Все предсказанные протестированные термостойкие химеры в количестве 31 имели значения  $T_{50}$  более чем на два градуса выше, чем наиболее термостойкий родительский фермент (64,8°C). В таблице также идентифицирован остаток Cys в блоке/домене 7, который может быть мутирован на Ser для получения повышенной термостойкости. Соответственно, в изобретении предложен полипептид любой из нижеследующих последовательностей, где подчеркнутый/выделенный курсивом/выделенный полужирным шрифтом Cys заменен остатком Ser, и где полученный в результате полипептид обладает улучшенной термостойкостью по сравнению с ферментом дикого типа.

Таблица 7:

Аминокислотные последовательности родительских и химерных каталитических доменов СВН II, представленных в таблице 8. В таблицу также включен каталитический домен СВН II *P. chrysosporium*. Все рекомбинантные СВН II имеют общий N-концевой СВМ и линкер от нативного СВН II *H. jecorina*,

CSSVWGQCGGQNWSGPTCCASGSTCVYSNDYYSQCLPGAASSSSSTRAASTTSRVS  
PTTSRSSSATPPPGSTTTRVPPVSGGTATYS (SEQ ID NO:8).

Родитель 1 (*H. insolens*) (SEQ ID NO:2)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPAALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVTVDTLV  
QTLSEIREANQAGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAASNGEWAIANNGVNNYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLANMVTNMNVKCSGAASTYRELTIIYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAAEELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNP  
NYDEKHIEAFRPLLEARGFPAQFIVDQGRSGKQPTGQKEWGHWCNAIGTGFGMRPT  
ANTGHQYVDAFVWVKPGGECDGTSDTTAARYDYHCGLDALKPAPEAGQWFNEYFIQ  
LLRNANPPF

Родитель 2 (*H. jecorina*) (SEQ ID NO:4)

GNPFVGVTPWANAYYASEVSSLAIPSLTGAMATAAAVAKVPSFMWLDTLDKTPLMEQ  
TLADIRTANKNGGNYAGQFVVYDLPDRDCAALASNGEYSIADGGVAKYKNYIDTIRQIVV  
EYSDIRTLLVIEPDSLANLVTNLGTPKCANASAYLECIYAVTQLNLPNVAMYLDAGHA  
GWLGWPANQDPAAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNGWNITSPPSYTQGNNAVY  
NEKLYIHAIGPLLANHGWSNAFFITDQGRSGKQPTGQQQWGDWCNVIGTGFGIRPSAN  
TGDSLSDSFVWVKPGGECDGTSDSSAPRFDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFVQLL  
TNANPSFL

Родитель 3 (*C. thermophilum*) (SEQ ID NO:6)

GNPFSGVQLWANTYYSSEVHTLAIPSLSPELAAKAAKVAEVPSFQWLDRNVTVDTLFSG  
TLAEIRANQRGANPPYAGIFVVYDLPDRDCAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIRE  
LLIQYSDIRTILVIEPDSLANMVTNMNVQKCSNAASTYKELTVYALKQLNLPVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAAEELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRPT  
ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTSAARYDYHCGLSDALTPAPEAGQWFQAYFEQ  
LLINANPPF

*P. chrysosporium* СВН II (SEQ ID NO:12)

NNPWTGFQIFLSPYYANEVAAAQITDPTLSSKAASVANIPTFTWLDVAKIPDLGTYL  
ASASALGKSTGKQLVQIVYDLPDRDCAAKASNGEFSIANNGQANYENYIDQIVAIQIQQ  
FPDVRVAVIEPDSLANLVTNLNVQKCANAKTTYLACVNYALTNLAKVGVVYMYMDAGHA

GWLGWSPANLSPAQLFTQVWQNAKSPFIKGLATNVANYNALQAASDPITQGNPNY  
DEIHYINALAPLLQQAGWDATFIVDQGRSGVQNIQQWGDWCNIKGAGFGTRPTTNTG  
SQFIDSIVVVKPGGECDGTSNSSSPRYDSTCSLPDAAQPAPEAGTWFAQYFQTLVSA  
NPPL

5

32333113 (SEQ ID NO:13)

GNPFSGVQLWANTYYSSEVHTLAIPSLPELAAKAAKVAEVPSFMWLDTLDKTPLMEQT  
LADIRTANKNGANPPYAGIFVVDLPDRDCAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIRELL  
IQYSDIRTIIVIEPDSLNMVTNMNVQKCSNAASTYKELTVYALKQLNLPVAMYMDAGH  
AGWLGWPANIQPAELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNPN  
YDEKHIEAFRPLLEARGFPAQFIVDQGRSGKQPTGQKEWGHWCNAIGTGFGMRPTA  
NTGHQYVDAFVWVKPGGECDGTSDTSAARYDYHCGLSDALTPAPEAGQWFQAYFEQ  
LLINANPPF

10

13111313 (SEQ ID NO:14)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVTVDTLFS  
GTLAEIRAANQRGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVKCSGAASTYRELTIVYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAQFIVDQGRSGKQPTGQKEWGHWCNAIGTGFGMRPT  
ANTGHQYVDAFVWVKPGGECDGTSDTSAARYDYHCGLSDALTPAPEAGQWFQAYFE  
QLLINANPPF

15

20

11313121 (SEQ ID NO:15)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVTVDTLV  
QTLSEIREANQAGANPPYAGIFVVDLPDRDCAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVKCSGAASTYKELTVYALKQLNLPVAMYMD  
AGHAGWLGWPANIQPAELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSP  
NPNYDEKHIEAFRPLLEARGFPNAFFITDQGRSGKQPTGQQQWGDWCNVIGTGFGIR  
PSANTGDSLLDSFVWVKPGGECDGTSDTTAARYDYHCGLDALKPAPEAGQWFNEYF  
IQLLRNANPPF

25

30

21131311 (SEQ ID NO:16)

GNPFVGVTPWANAYYASEVSSLAIPSLTGAMATAAAAVAKVPSFQWLDRNVTVDTLV  
QTLSEIREANQAGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
ELLIQYSDIRTIIVIEPDSLNMVTNMNVQKCSNAASTYRELTIVYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAQFIVDQGRSGKQPTGQKEWGHWCNAIGTGFGMRPT  
ANTGHQYVDAFVWVKPGGECDGTSDTTAARYDYHCGLDALKPAPEAGQWFNEYFIQ  
LLRNANPPF

35

31212111 (SEQ ID NO:17)

GNPFSGVQLWANTYYSSEVHTLAIPSLPELAAKAAKVAEVPSFQWLDRNVTVDTLVQ  
TLSEIREANQAGGNYAGQFVVDLPDRDCAALASNGEYSIADGGVAKYKNYIDRIREILI  
SFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVKCSGAASAYLECINYAVTQLNLPNVAMYLDAGH  
AGWLGWPANQDPAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNPN  
YDEKHIEAFRPLLEARGFPAQFIVDQGRSGKQPTGQKEWGHWCNAIGTGFGMRPTA  
NTGHQYVDAFVWVKPGGECDGTSDTTAARYDYHCGLDALKPAPEAGQWFNEYFIQL  
LRNANPPF

40

23233133 (SEQ ID NO:18)

GNPFVGVTPWANAYYASEVSSLAIPSLTGAMATAAAAVAKVPSFQWLDRNVTVDTLFS  
GTLAEIRAANQRGGNYAGQFVVDLPDRDCAALASNGEYSIADGGVAKYKNYIDRIREL

45

LIQYSDIRTIIVIEPDSLANMVTNMNVQKCSNAASTYKELTVYALKQLNLPHVAMYMDAG  
HAGWLGWPANIQPAAELEFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNP  
NYDEKHIEAFRPLLEARGFPAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRPT  
ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTSAARYDYHCGLSDALTPAPEAGQWFQAYFEQ  
LLINANPPF

31311112 (SEQ ID NO:19)

GNPFSGVQLWANTYYSSEVHTLAIPSLSPELAAKAAKVAEVPSFQWLDRNVTVDTLV  
QTLSEIREANQAGANPPYAGIFVYDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLANMVTNMNVKPCSGAASTYRELTIVYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAAELEFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNP  
NYDEKHIEAFRPLLEARGFP\_AQFIVDQGRSGKQPTGQKEWGHWCNAIGTGFGMRP  
TANTGHQYVDAFVWVKPGGE\_CDGTS DSSAPRFD SHCALPDALQPAPQAGAWFQAYF  
VQLLTNANPSFL

22212231 (SEQ ID NO:20)

GNPFVGVTPWANAYYASEVSSLAIPSLTGAMATAAAAVAKVPSFMWLDTLDKTPLMEQ  
TLADIRTANKNGGNYAGQFVYDLPDRDCAALASNGEYSIADGGVAKYKNYIDRIREILIS  
FSDVRTILVIEPDSLANMVTNMNVKPCSGAASAYLECYAVTQLNLPNVAMYLDAGHA  
GWLGPANQDPAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNGWNITSPPSYTQGNNAVY  
NEKLYIHAIGPLLANHGWS\_AKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRPTAN  
TGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTTAARYDYHCGLDALKPAPEAGQWFNEYFIQLLR  
NANPPF

13231111 (SEQ ID NO:21)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVTVDTLFS  
GTLAIRAANQRGGNYAGQFVYDLPDRDCAALASNGEYSIADGGVAKYKNYIDRIREL  
LIQYSDIRTIIVIEPDSLANMVTNMNVQKCSNAASTYRELTIVYALKQLDLPHVAMYMDAG  
HAGWLGWPANIQPAAELEFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNP  
YDEKHIEAFRPLLEARGFPAQFIVDQGRSGKQPTGQKEWGHWCNAIGTGFGMRPTA  
NTGHQYVDAFVWVKPGGE\_CDGTS DTTAARYDYHCGLDALKPAPEAGQWFNEYFIQL  
LRNANPPF

12213111 (SEQ ID NO:22)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDTLDKTPLME  
QTLADIRTANKNGGNYAGQFVYDLPDRDCAALASNGEYSIADGGVAKYKNYIDRIREIL  
ISFSDVRTILVIEPDSLANMVTNMNVKPCSGAASTYKELTVYALKQLNLPHVAMYMDAG  
HAGWLGWPANIQPAAELEFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNP  
NYDEKHIEAFRPLLEARGFPAQFIVDQGRSGKQPTGQKEWGHWCNAIGTGFGMRPT  
ANTGHQYVDAFVWVKPGGE\_CDGTS DTTAARYDYHCGLDALKPAPEAGQWFNEYFIQ  
LLRNANPPF

12133333 (SEQ ID NO:23)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDTLDKTPLME  
QTLADIRTANKGANPQYAAQIVYDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNGVNNYKAYINRIR  
ELLIQYSDIRTIIVIEPDSLANMVTNMNVQKCSNAASTYKELTVYALKQLNLPHVAMYMD  
AGHAGWLGWPANIQPAAELEFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTSAARYDYHCGLSDALTPAPEAGQWFQAYFE  
QLLINANPPF

33133132 (SEQ ID NO:24)

GNPFSGVQLWANTYYSSEVHTLAIPSLSPELAAKAAKVAEVPSFQWLDRNVTVDTLFSG

TLAEIRAANQRGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNGVNNYKAYINRIRE  
 LLIQYSDIRTIIVIEPDSLANMVTNMNVQKCSNAASTYKELTVYALKQLNLPVAMYMDA  
 GHAGWLGWPANIQPAELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPN  
 PNYDEKHIEAFRPLLEARGFPAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
 TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDHSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
 QLLTNANPSFL

11332333 (SEQ ID NO:25)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVTVDTLV  
 QTLSEIREANQAGANPPYAGIFVYDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
 ELLIQYSDIRTIIVIEPDSLANMVTNMNVQKCSNAASAYLECIYAVTQLNLPNVAMYLDA  
 GHAGWLGWPANQDPAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
 PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
 TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTSAARYDYHCGLSDALTPAPEAGQWFQAYFE  
 QLLINANPPF

23311333 (SEQ ID NO:26)

GNPFVGVTPWANAYYASEVSSLAIPSLTGAMATAAAAVAKVPSFQWLDRNVTVDTLFS  
 GTLAEIRAANQRGANPPYAGIFVYDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
 EILISFSDVRTILVIEPDSLANMVTNMNVKCSGAASTYRELTIALKQLDLPHVAMYMDA  
 GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
 NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRPT  
 ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTSAARYDYHCGLSDALTPAPEAGQWFQAYFEQ  
 LLINANPPF

33213332 (SEQ ID NO:27)

GNPFSGVQLWANTYYSSEVHTLAIPSLSPELAAKAAKVAEVPSFQWLDRNVTVDTLFSG  
 TLAEIRAANQRGGNYAGQFVYDLPDRDCAALASNGEYSIADGGVAKYKNYIDRIREILI  
 SFSDVRTILVIEPDSLANMVTNMNVKCSGAASTYKELTVYALKQLNLPVAMYMDAGH  
 AGWLGWGPANIQPAELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNPNY  
 DEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRPTAN  
 TGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDHSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFVQLL  
 TNANPSFL

13333232 (SEQ ID NO:28)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVTVDTLFS  
 GTLAEIRAANQRGANPPYAGIFVYDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
 ELLIQYSDIRTIIVIEPDSLANMVTNMNVQKCSNAASTYKELTVYALKQLNLPVAMYMD  
 AGHAGWLGWPANIQPAELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNGWNITSPPSYTQG  
 NAVYNEKLYIHAIGPLLANHGWS\_AKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVR  
 PTANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDHSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYF  
 VQLLTNANPSFL

22232132 (SEQ ID NO:29)

GNPFVGVTPWANAYYASEVSSLAIPSLTGAMATAAAAVAKVPSFMWLDTLDKTPLMEQ  
 TLADIRTANKNGGNYAGQFVYDLPDRDCAALASNGEYSIADGGVAKYKNYIDRIRELLI  
 QYSDIRTIIVIEPDSLANMVTNMNVQKCSNAASAYLECIYAVTQLNLPNVAMYLDAGHA  
 GWLGWPANQDPAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNPNY  
 DEKHIEAFRPLLEARGFPAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRPTANT  
 GHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDHSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFVQLLT  
 NANPSFL



11113132 (SEQ ID NO:30)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAIEVPSFQWLDRNVTVDTLV  
QTLSEIREANQAGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVPKCSGAASTYKELTVYALKQLNLPVAMYMD  
AGHAGWLGWPANIQPAELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSP  
NPNYDEKHIEAFRPLLEARGFPAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVR  
PTANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYF  
VQLLTNANPSFL

21333331 (SEQ ID NO:31)

GNPFVGVTPWANAYYASEVSSLAIPSLTGAMATAAAVAVKVPFQWLDRNVTVDTLV  
QTLSEIREANQAGANPPYAGIFVYDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
ELLIQYSDIRTLVIEPDSLNMVTNMNVQKCSNAASTYKELTVYALKQLNLPVAMYMD  
AGHAGWLGWPANIQPAELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTTAARYDYHCGLEDALKPAPEAGQWFNEYFI  
QLLRNANPPF

21311131 (SEQ ID NO:32)

GNPFVGVTPWANAYYASEVSSLAIPSLTGAMATAAAVAVKVPFQWLDRNVTVDTLV  
QTLSEIREANQAGANPPYAGIFVYDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVPKCSGAASTYRELTIVYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNP  
NYDEKHIEAFRPLLEARGFPAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRPT  
ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTTAARYDYHCGLEDALKPAPEAGQWFNEYFIQ  
LLRNANPPF

12332331 (SEQ ID NO:33)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAIEVPSFMWLDTLDKTPLME  
QTLADIRTANKNGANPPYAGIFVYDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
ELLIQYSDIRTLVIEPDSLNMVTNMNVQKCSNAASAYLECINYAVTQLNLPNVAMYLDA  
GHAGWLGWPANQDPAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTTAARYDYHCGLEDALKPAPEAGQWFNEYFI  
QLLRNANPPF

13112332 (SEQ ID NO:34)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAIEVPSFQWLDRNVTVDTLFS  
GTLAEIRAANQRGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVPKCSGAASAYLECINYAVTQLNLPNVAMYLDA  
GHAGWLGWPANQDPAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

22311331 (SEQ ID NO:35)

GNPFVGVTPWANAYYASEVSSLAIPSLTGAMATAAAVAVKVPFQWLDRNVTVDTLMEQ  
TLADIRTANKNGANPPYAGIFVYDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
LISFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVPKCSGAASTYRELTIVYALKQLDLPHVAMYMDAG  
HAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
YDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRPTA  
NTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTTAARYDYHCGLEDALKPAPEAGQWFNEYFIQLL  
RNANPPF

12111332 (SEQ ID NO:36)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDT\_LDKTPLME  
QTLADIRTANKNGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVPKCSGAASTYRELTIIYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

12112332 (SEQ ID NO:37)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDT\_LDKTPLME  
QTLADIRTANKNGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVPKCSGAASAYLECIYAVTQLNLPNVAMYMDA  
GHAGWLGWPANQDPAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
PTANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
VQLLTNANPSFL

12131331 (SEQ ID NO:38)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDTLDKTPLME  
QTLADIRTANKNGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
ELLIQYSDIRTIIVIEPDSLNMVTNMNVQKCSNAASTYRELTIIYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRPT  
ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTTAARYDYHCGLEDALKPAPEAGQWFNEYFIQ  
LLRNANPPF

12131332 (SEQ ID NO: 39)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDTLDKTPLME  
QTLADIRTANKNGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
ELLIQYSDIRTIIVIEPDSLNMVTNMNVQKCSNAASTYRELTIIYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRPT  
ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

12332332 (SEQ ID NO:40)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDTLDKTPLME  
QTLADIRTANKNGANPPYAGIFVYDLPDRDCAAASNGEWSIANNGANNKYKRYIDRIR  
ELLIQYSDIRTIIVIEPDSLNMVTNMNVQKCSNAASAYLECIYAVTQLNLPNVAMYMDA  
GHAGWLGWPANQDPAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

12111131 (SEQ ID NO:41)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDTLDKTPLME  
QTLADIRTANKNGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVPKCSGAASTYRELTIIYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNP  
NYDEKHIEAFRPLLEARGFPAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRPT

ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTTAARYDYHCGLEDALKPAPEAGQWFNEYFIQ  
LLRNANPPF

12311332 (SEQ ID NO:42)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDTLDKTPLME  
5 QTLADIRTANKNGANPPYAGIFVVDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNNYKRYIDRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVQKCSGAASTYRELIYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
10 NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRPT  
ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

13332331 (SEQ ID NO:43)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVVDLFLS  
15 GTLAEIRAANQRGANPPYAGIFVVDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNNYKRYIDRIR  
ELLIQYSDIRTILVIEPDSLNMVTNMNVQKCSNAASAYLECIYAVTQLNLPNVAMYLDA  
GHAGWLGWPANQDPAQAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
20 TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTTAARYDYHCGLEDALKPAPEAGQWFNEYFI  
QLLRNANPPF

12132331 (SEQ ID NO:44)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDTLDKTPLME  
20 QTLADIRTANKNGANPQYAAQIVVDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNVNNYKAYINRIR  
ELLIQYSDIRTILVIEPDSLNMVTNMNVQKCSNAASAYLECIYAVTQLNLPNVAMYLDA  
GHAGWLGWPANQDPAQAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
25 PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDTTAARYDYHCGLEDALKPAPEAGQWFNEYFI  
QLLRNANPPF

12132332 (SEQ ID NO:45)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDTLDKTPLME  
30 QTLADIRTANKNGANPQYAAQIVVDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNVNNYKAYINRIR  
ELLIQYSDIRTILVIEPDSLNMVTNMNVQKCSNAASAYLECIYAVTQLNLPNVAMYLDA  
GHAGWLGWPANQDPAQAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
35 TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

13332332 (SEQ ID NO:46)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVVDLFLS  
35 GTLAEIRAANQRGANPPYAGIFVVDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNNYKRYIDRIR  
ELLIQYSDIRTILVIEPDSLNMVTNMNVQKCSNAASAYLECIYAVTQLNLPNVAMYLDA  
GHAGWLGWPANQDPAQAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
40 PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

12112132 (SEQ ID NO:47)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDTLDKTPLME  
45 QTLADIRTANKNGANPQYAAQIVVDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNVNNYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLNMVTNMNVQKCSGAASAYLECIYAVTQLNLPNVAMYLDA  
GHAGWLGWPANQDPAQAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSP

NPNYDEKHIEAFRPLLEARGFPAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVR  
PTANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYF  
VQLLTNANPSFL

5 13322332 (SEQ ID NO:48)  
GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVTVDLFS  
GTLAEIRAANQRGANPPYAGIFVVDLPDRDCAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDTIR  
QIVVEYSDIRTLVIEPDSLANTLVTNLGTPKCANAAQSAYLECINYAVTQLNLPNVAMYLDA  
GHAGWLGWPANQDPAAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
10 PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

13131332 (SEQ ID NO: 49)  
GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVTVDLFS  
15 GTLAEIRAANQRGANPQYAAQIVVDLPDRDCAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
ELLIQYSDIRTLVIEPDSLANTMNMVQKCSNAASTYRELTIVYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRPT  
ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

20 12331332 (SEQ ID NO:50)  
GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFMWLDLTKTPLME  
QTLADIRTANKNGANPPYAGIFVVDLPDRDCAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
ELLIQYSDIRTLVIEPDSLANTMNMVQKCSNAASTYRELTIVYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
25 NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRPT  
ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

13312332 (SEQ ID NO:51)  
GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVTVDLFS  
30 GTLAEIRAANQRGANPPYAGIFVVDLPDRDCAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLANTMNMVQKCSGAASAYLECINYAVTQLNLPNVAMYLDA  
GHAGWLGWPANQDPAAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

35 11113332 (SEQ ID NO:52)  
GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVTVDLLV  
QTLSEIREANQAGANPQYAAQIVVDLPDRDCAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLANTMNMVQKCSGAASTYKELTVYALKQLNLPVAMYMD  
AGHAGWLGWPANIQPAELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
40 PNYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFDSDSHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

13113132 (SEQ ID NO:53)  
GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEVPSFQWLDRNVTVDLFS  
45 GTLAEIRAANQRGANPQYAAQIVVDLPDRDCAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLANTMNMVQKCSGAASTYKELTVYALKQLNLPVAMYMD

AGHAGWLGWPANIQPAELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSP  
NPNYDEKHYIEAFRPLLEARGFPAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVR  
PTANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFD SHCALPDALQPAPQAGAWFQAYF  
VQLLTNANPSFL

5

11112132 (SEQ ID NO:54)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEPVPSFQWLDRNVTVDTLV  
QTLSEIREANQAGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSL ANMVTNMNVKCSGAASAYLECIN YAVTQLNLPNVAMY LDA  
GHAGWLGWPANQDPA AQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSP  
NPNYDEKHYIEAFRPLLEARGFP\_AKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGV  
RPTANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFD SHCALPDALQPAPQAGAWFQAY  
FVQLLTNANPSFL

10

12113132 (SEQ ID NO:55)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEPVPSFMWLDTLDKTPLME  
QTLADIRTANKGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSL ANMVTNMNVKCSGAASTYKELTVYALKQLNLPNVAMYMD  
AGHAGWLGWPANIQPAELFAQIYRDAGRPAAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSP  
NPNYDEKHYIEAFRPLLEARGFPAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVR  
PTANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFD SHCALPDALQPAPQAGAWFQAYF  
VQLLTNANPSFL

15

20

13132332 (SEQ ID NO:56)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEPVPSFQWLDRNVTVDTLFS  
GTLAEIRAANQRGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
ELLIQYSDIRTI L VIEPDSL ANMVTNMNVQKCSNAASAYLECIN YAVTQLNLPNVAMY LDA  
GHAGWLGWPANQDPA AQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPN  
PNYDEKHYIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRP  
TANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFD SHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

25

11111132 (SEQ ID NO:57)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEPVPSFQWLDRNVTVDTLV  
QTLSEIREANQAGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSL ANMVTNMNVKCSGAASTYRELT IYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNP  
NYDEKHYIEAFRPLLEARGFPAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRPT  
ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFD SHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

30

35

13331332 (SEQ ID NO:58)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEPVPSFQWLDRNVTVDTLFS  
GTLAEIRAANQRGANPPYAGIFVYDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNYKRYIDRIR  
ELLIQYSDIRTI L VIEPDSL ANMVTNMNVQKCSNAASTYRELT IYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRAVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
NYDEKHYIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRPT  
ANTGHELVDADFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFD SHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

40

13111132 (SEQ ID NO:59)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEPVPSFQWLDRNVTVDTLFS  
GTLAEIRAANQRGANPQYAAQIVVYDLPDRDCAAAAASNGEWAIANNGVNKYKAYINRIR

45

EILISFSDVRTILVIEPDSLANMVTNMNVPKCSGAASTYRELTIIYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRVRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNP  
NYDEKHIEAFRPLLEARGFP\_AKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRPT  
ANTGHELVDFAFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFD SHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

12222132 (SEQ ID NO:60)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEPVPSFMWLDTLDKTPLME  
QTLADIRTANKNGGNYAGQFVVDLPDRDCAALASNGEYSIADGGVAKYKNYIDTIRQIV  
VEYSDIRTLVIEPDSLNLVTNLGTPKCANAQSAYLECIYAVTQLNLPNVAMYLDAGH  
AGWLGWPANQDPAAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSVSSPPPYTSPNPN  
YDEKHIEAFRPLLEARGFPAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRPTA  
NTGHELVDFAFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFD SHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFVQL  
LTNANPSFL

12222332 (SEQ ID NO:61)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEPVPSFMWLDTLDKTPLME  
QTLADIRTANKNGGNYAGQFVVDLPDRDCAALASNGEYSIADGGVAKYKNYIDTIRQIV  
VEYSDIRTLVIEPDSLNLVTNLGTPKCANAQSAYLECIYAVTQLNLPNVAMYLDAGH  
AGWLGWPANQDPAAQLFANVYKNASSPRALRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNPN  
YDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRPTA  
NTGHELVDFAFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFD SHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFVQL  
LTNANPSFL

13311332 (SEQ ID NO:62)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEPVPSFQWLDRNVTVDLFS  
GTLAEIRAANQRGANPPYAGIFVVDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNNYKRYIDRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLANMVTNMNVPKCSGAASTYRELTIIYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRPT  
ANTGHELVDFAFVWVKPGGESDGTSDSSAPRFD SHCALPDALQPAPQAGAWFQAYFV  
QLLTNANPSFL

13311331 (SEQ ID NO:63)

GNPFEGVQLWANNYYRSEVHTLAIPQITDPALRAAASAVAEPVPSFQWLDRNVTVDLFS  
GTLAEIRAANQRGANPPYAGIFVVDLPDRDCAAAAASNGEWSIANNGANNNYKRYIDRIR  
EILISFSDVRTILVIEPDSLANMVTNMNVPKCSGAASTYRELTIIYALKQLDLPHVAMYMDA  
GHAGWLGWPANIQPAELFAKIYEDAGKPRVRGLATNVANYNAWSIASPPSYTSPNP  
NYDEKHIEAFAPLLRNQGFDAKFIVDTGRNGKQPTGQLEWGHWCNVKGTGFGVRP  
TANTGHELVDFAFVWVKPGGESDGTSDTTAARYDYHCGLEDALKPAPEAGQWFNEYFI  
QLLRNANPPF

Таблица 8:

Значения  $T_{50}$  (°C) двух независимых повторов для родительских СВН II, 23 химер СВН II первоначальной серии образцов и предсказанных термостойких химер СВН II. 18 химер, синтезированных для данной работы, обозначены звездочками впереди.

Последовательность	Химеры серии образцов и родители			Последовательность	Предсказанные термостойкие химеры		
	$T_{50}(1)$	$T_{50}(2)$	Среднее $T_{50}$		$T_{50}(1)$	$T_{50}(2)$	Среднее $T_{50}$
32333113	52	51	51,5	12332331	66,5	67	66,8
13111313	56	53,5	54,8	*13112332	67	67	67
11313121	55	55,5	55,3	22311331	68	68	68
21131311	57,5	57	57,3	*12111332	68	68	68
31212111	59	58	58,5	*12112332	68,5	67,5	68
Родитель 2	60	58	59	12131331	68,5	69	68,8
23233133	61	61	61	*12131332	70	67,5	68,8

	31311112	60	62	61	*12332332	69	69	69
	22212231	63	61	62	12111131	70	68,5	69,3
	13231111	63	6,5	63,3	12311332	70	69	69,5
	12213111	63	63,5	63,3	13332331	70	69	69,5
	Родитель 3	63,5	64,5	64	12132331	70,5	69	69,8
5	12133333	64	64	64	*12132332	70,5	69	69,8
	Родитель 1	64	65,5	64,8	*13332332	69,5	70	69,8
	33133132	65	66	65	12112132	71	68,5	69,8
	11332333	64,5	66	65,3	13322332	71	68,5	69,8
	23311333	65	66	65,5	*13131332	70	70	70
	33213332	66	66	66	*12331332	71	69	70
10	13333232	67,5	67	67,3	*13312332	70	70	70
	22232132	68	68	68	*11113332	69,5	70,5	70
	11113132	71,5	71	71,3	*13113132	70,5	69,5	70
	21333331	73,5	75,5	74,5	*11112132	70,5	70	70,3
	21311131	75,5	75,5	75	*12113132	70,5	70,5	70,5
					*13132332	69,5	71,5	70,5
15					*11111132	71	70,5	70,8
					13331332	72	70	71
					*13111132	72	69,5	71,3
					*12222132	72,5	70	71,3
					12222332	72	69,5	71,3
					13311332	71	71,5	71,7
20					13311331	73,5	72,5	73

Применение линейной регрессии к данным последовательности - стабильности привело в результате к десятипараметрической модели, которая соответствует наблюдаемым значениям  $T_{50}$  с  $R^2=0,88$  (Фиг.8). Чтобы лучше оценить предсказательную способность регрессионной модели вне испытательной серии, была проведена

одинадцатикратная проверка достоверности, которая привела в результате к  $R^2 0,57$ , где удаление двух резко отклоняющихся значений (11313121 и 22222222) повышает достоверность перекрестной проверки  $R^2$  до 0,76. В регрессионной модели использован наиболее стабильный родитель 1 (*H. insolens*) в качестве референсного значения  $T_{50}$ , и она включает девять дополнительных элементов, имеющих значение  $p \leq 0,1$ . Параметры модели (таблица 9) показывают, что единственный блок, блок 7 от родителя 3 (B7P3), вне всяких сомнений вносит самый сильный вклад в термостойкость химер относительно СВН II *H. insolens*. Этот блок от СВН II *S. thermophilum* вносит вклад примерно  $8,5^\circ\text{C}$  в стабильность химер, которые его содержат. Было обнаружено, что два из 8 остальных блоков со значениями  $p \leq 0,1$  вносят меньшие вклады в стабильность,  $1,2^\circ\text{C}$  и  $2,7^\circ\text{C}$ , тогда как другие шесть снижают стабильность.

Таблица 9:

Параметры и значения  $p$  модели линейной регрессии  $T_{50}$ . Значения параметров с  $p \leq 0,1$ , используемые для вычисления соответствия регрессионной кривой Фиг.1, выделены полужирным шрифтом. Эффекты блоков представлены относительно референсного значения родителя 1 (СВН II *H. insolens*) с 16 параметрами, представляющими замену каждого из 8 блоков от родителей 2 и 3.

Блок	Параметр Значение	Значение $p$
Родитель 1	62,8	0,00
B12	-0,9	0,35
B13	-3,5	0,00
B22	-1,7	0,06
B23	-1,1	0,25
B32	0,5	0,68
B33	1,2	0,10
B42	2,7	0,05

	B43	0,0	0,99
	B52	-1,3	0,10
	B53	-0,6	0,50
	B62	-3,5	0,02
	B63	-0,7	0,37
5	B72	-3,8	0,05
	B73	8,5	0,00
	B82	0,0	1,00
	B83	-5,6	0,00

Выравнивание последовательностей В7Р1 и В7Р3 (Фиг.10) показывает, что блок 7 различается на 10 из 56 положений аминокислот в ферментах *H. insolens* и *S. thermophilum*. В генетическом фоне химеры с самым высоким значением  $T_{50}$ , 21311131, каждый остаток в В7Р3 (сегмент 7 родителя 3 (SEQ ID NO:6)) был индивидуально мутирован до соответствующего остатка в В7Р1 (сегмент 7 родителя 1 (SEQ ID NO:2)), и определены значения  $T_{50}$  для каждого из полученных точечных мутантов. Мутация, S313С, значительно изменяла термостойкость химеры: данная одиночная мутация снижала  $T_{50}$  21311131 примерно на 10°C (Фиг. 11).

Для изучения эффекта обратной мутации в различных генетических фонах гены для родительских СВН II *H. insolens* и *H. jecorina*, кодирующие замену С313S (С314S в *H. insolens* и С311S в *H. jecorina*) были сконструированы, экспрессированы, и определены значения  $T_{50}$  ферментов. Также количественно определяли стабильности химер 11111131 и 22222232, в которых стабилизирующий блок В7Р3 заменен с образованием ферментов дикого типа *H. insolens* и *H. jecorina*. Как замена блока В7Р3, так и точечная мутация Cys-Ser значительно стабилизировала родительские СВН II; самым высоким эффектом было ~8°C повышение  $T_{50}$  для СВН II *H. jecorina*, содержащего замену С311S (Фиг.12). Мутацию Cys-Ser также тестировали в двух химерах, 31311112 и 13231111, которые не содержат В7Р3, а также в гомологичном СВН II (от *Phanerochaete chrysosporium*), который отсутствовал в рекомбинантной серии родителей. Каталитический домен СВН II *chrysosporium* только на 55-56% идентичен каталитическим доменам родительских СВН II. Все эти ферменты стабилизировались в результате замены Cys-Ser; СВН II *P. chrysosporium* был значительно стабилизирован на 10°C (Фиг.13).

Восемь из термостойких химер СВН II и родительских ферментов, содержащих эквивалентную мутацию С313S, были мечены His6-меткой и очищены таким образом, чтобы можно было определить их удельные активности. Как показано в таблице 10А, удельные активности, которые измеряли на аморфной целлюлозе (PASC) при 50°C, для этих химер и нативных ферментов, содержащих мутацию Cys-Ser, сходны с таковыми для родителей дикого типа. Таким образом, повышенная термостойкость осуществляется не за счет удельной активности.

Таблица 10А:

Значения удельной активности (мкг эквивалент восстанавливающего сахара глюкозы/(мкг фермента СВН II × мин × 10<sup>2</sup>)) для нативного СВН II, точечного мутанта и отобранных термостойких химер СВН II. Усы показывают стандартные ошибки, где стандартную ошибку определяют как стандартное отклонение/квадратный корень (n) для трех повторов. 2-часовая реакция, 3 мг фермента/г PASC, 50°C, 25 mM ацетат натрия, pH 4,8.

Фермент СВН II	Удельная активность мкг восстанавливающего сахара/(мкг фермента × мин) × 10 <sup>2</sup>
<i>Humicola insolens</i> (Родитель 1)	5,3 +/- 0,5
<i>Нуросреа jecorina</i> (Родитель 2)	8,4 +/- 0,4
<i>Chaetomium thermophilum</i> (Родитель 3)	4,8 +/- 0,3
<i>Phanerochaete chrysosporium</i>	7,7 +/- 0,3



	<i>Humicola insolens</i> C314S	5,3 +/- 0,9
	<i>Нуросрея jecorina</i> C311S	7,8 +/- 0,5
	<i>Phanerochaete chrysosporium</i> C311S	8,5 +/- 0,1
	HJPlus (Химера 12222332)	9,6 +/- 0,8
	Химера 13111132	8,5 +/- 0,3
5	Химера 2222232	7,7 +/- 0,3
	Химера 13311332	6,8 +/- 0,6
	Химера 13311331	6,2 +/- 0,3
	Химера 11111131	6,1 +/- 0,9
	Химера 13112332	5,6 +/- 0,4
	Химера 21311131	5,5 +/- 0,3
10	Химера 11113132	5,3 +/- 0,5
	Химера 21333331	3,8 +/- 0,4

Таблица 10 В:

15 суммарная активность в супернатантах как синтетической (SDCAA), так и богатой (YPD) среды экспрессионной культуры для СВН II дикого типа *H. jecorina* и *H. insolens*, точечного мутанта C313S и СВН II с заменой блока В7Р3. Представленные значения представляют собой значения анализа активности мкг глюкозы/мл целлюлазы на мл эквивалент супернатанта экспрессионной культуры СВН II, добавленного в анализ целлюлазной активности. Для культур SDCAA использовали концентрированные супернатанты культуры SDCAA, и измеряли активность в отношении целлюлозы, набухшей в фосфорной кислоте (1 мг/мл), при 50°C в течение 100 минут в 50 мМ ацетате натрия, рН 4,8. Супернатант YPD СВН II концентрировали путем связывания с Avicel и измеряли активность в отношении Avicel (15 мг/мл) при 55°C в течение 150 минут в 50 мМ ацетате натрия, рН 4,8.

	СВНII	SDCAA(1)	SDCAA (2)	SDCAA Среднее	YPD (1)	YPD (2)	YPD Среднее
	<i>H. jecorina</i>	19	17	18	0,4	0,4	0,4
	<i>H. jeco</i> C3HS	50	43	47	6,1	5,6	5,9
	<i>H. jeco</i> В7Р3	35	33	34	3,9	3,6	3,8
20	<i>H. insolens</i>	73	83	78	6,2	6,0	6,1
	<i>H. inso</i> C314S	100	97	98	8,8	8,0	8,4
	<i>H. inso</i> В7Р3		42	40	4,4	4,1	4,2

Затем те же восемь термостойких химер (Т<sub>50</sub> на 2-10°C выше, чем для наиболее стабильного родителя) тестировали на активность на кристаллической целлюлозе в течение 16-часовой инкубации на протяжении диапазона температур, включающего температуры, где родительские ферменты проявляют малую активность или не проявляют никакой активности. На Фиг.9а показано, что 7 из 8 протестированных термостойких химер обладали максимальной активностью в отношении Avicel при 60-65°C, причем все 8 химер сохраняли активность при 70°C, самой высокой тестируемой температурой. Напротив, три родительские СВН II проявляют максимальную активность при 50°C и полностью или почти полностью неактивны при 70°C. Кроме того, семь химер с повышенными оптимальными температурами активности гидролизуют значительно большее количество Avicel, чем любой из родительских ферментов СВН II. Как показано на Фиг.9b, подобное поведение наблюдают для родителей *H. insolens* и *H. jecorina*, содержащих точечную мутацию Cys-Ser. Точечная мутация Cys-Ser также повышала гидролиз Avicel и максимальную рабочую температуру для СВН II *P. chrysosporium*. Замена блока РЗВ7, которую осуществляли в родителях *H. insolens* и *H. jecorina*, повышала как рабочую температуру, так и гидролиз СВН II *H. insolens*, но, несмотря на повышение максимальной рабочей температуры, не улучшала общий гидролиз целлюлозы ферментом *H. jecorina*.

Низкую (менее 1 мг/л) секрецию СВН II *H. jecorina* дикого типа из гетерологичного хозяина экспрессии *S. cerevisiae*. Мутация C311S в ферменте СВН II *H. jecorina* дикого типа значительно повышает суммарную секретлируемую активность СВН II (таблица 11). В синтетической среде (SDCAA) замены C311S и В7Р3 повышают суммарную секретлируемую активность СВН II *H. jecorina* в два раза, тогда как в богатой среде (YPD) повышение активности является десятикратным. Для родительского СВН II *H. insolens*, который экспрессируется на значительно более высоких уровнях, чем два других родительских СВН II, мутация C314S повышала секретлируемую активность

примерно в 1,5 раза, тогда как замена блока В7РЗ снижала ее. Поскольку дикий тип и мутанты Cys-Ser *H. insolens* и *H. jecorina* все обладают сходными удельными активностями (таблица 10), увеличение суммарной секретируемой целлюлазной активности является результатом улучшенной секреции функционального фермента.

- 5 Наблюдается корреляция между секрецией гетерологичного белка *S. cerevisiae* и стабильностью белка, что позволяет предположить, что повышенная секреция мутанта Cys-Ser СВН II может отражать его более высокие стабильности.

Таблица 11:

- 10 Значения удельной активности (мкг эквивалент восстанавливающего сахара глюкозы/(мкг фермента СВН II × мин × 10<sup>2</sup>)) для нативного СВН II, точечного мутанта и отобранных термостойких химерных СВН II. Усы показывают стандартные ошибки, где стандартную ошибку определяют как стандартное отклонение/квадратный корень (n) для трех повторов. 2-часовая реакция, 3 мг фермента/г PASC, 50°C, 25 mM ацетат натрия, pH 4,8.

	Фермент СВН II	Удельная активность мкг восстанавливающего сахара/(мкг фермента × мин) × 10 <sup>2</sup>
15	<i>Humicola insolens</i> (Родитель 1)	5,3 +/- 0,5
	<i>Hurosgea jecorina</i> (Родитель 2)	8,4 +/- 0,4
	<i>Chaetomium thermophilum</i> (Родитель 3)	4,8 +/- 0,3
	<i>Phanerochaete chrysosporium</i>	7,7 +/- 0,3
	<i>Humicola insolens</i> C314S	5,3 +/- 0,9
	<i>Hurosgea jecorina</i> C311S	7,8 +/- 0,5
20	<i>Phanerochaete chrysosporium</i> C311S	8,5 +/- 0,1
	НJРlus (Химера 12222332)	9,6 +/- 0,8
	Химера 13111132	8,5 +/- 0,3
	Химера 22222232	7,7 +/- 0,3
	Химера 13311332	6,8 +/- 0,6
	Химера 13311331	6,2 +/- 0,3
25	Химера 11111131	6,1 +/- 0,9
	Химера 13112332	5,6 +/- 0,4
	Химера 21311131	5,5 +/- 0,3
	Химера 11113132	5,3 +/- 0,5
	Химера 21333331	3,8 +/- 0,4

- 30 Для моделирования мутации Cys-Ser использовали высокое разрешение кристаллической структуры СВН II *H. insolens* 1осн. Сначала оптимизировали сеть водородных связей с помощью REDUCE. Было предсказано, что Cys314 образует водородную связь с карбонилем Pro 339. Для подтверждения этого предсказания укладку боковых цепей оптимизировали, используя платформу моделирования SHARPEN. Предсказано, что Ser314 осуществляет взаимодействия, подобные Cys314, 35 приводящие в результате к более сильному водородному связыванию и более благоприятной геометрии (Фиг.14).

- Ряд эффектов может объяснить, почему мутация Cys-Ser стабилизирует широкий ряд СВН II, включая нативные СВН II и химеры. Cys и Ser являются подобными (хотя не изостерическими), и эти две аминокислоты доминируют в выравниваниях 40 последовательностей в этом положении по сравнению с другими альтернативами. Схемы водородного связывания для этого остатка являются структурными элементами (амид Gly316 и карбонил Pro339), и поэтому менее вероятно зависят от вариаций третьесторонних аминокислот. Кроме того, непосредственно примыкающие боковые цепи для этого кармана (Asn283, Pro339, Phe345) являются консервативными среди всех 45 четырех исследованных нативных целлюлаз СВН II.

Высокое разрешение (1.3 Å) кристаллической структуры *H. insolens* (pdb entry 1осн6) показывает, что Cys314 составляет часть сети водородных связей (Фиг.15). Повышенная способность к водородному связыванию Ser относительно Cys может позволить

предположить роль более сильных взаимодействий водородного связывания в стабилизации. Кристаллическая структура также позволяет предположить, что Ser может быть предпочтительным по стерическим причинам. Конкретно, когда боковая цепь Cys заново строится с каноническими углами связей, наклон  $6^\circ$  исчезает, и Cys проталкивается ближе к карбонилу Pro339, создавая неблагоприятное стерическое взаимодействие.

Выравнивание 196 белковых последовательностей, обладающих самой высокой идентичностью с СВН II *H. jecorina*. Пятьдесят четыре из 250 наиболее идентичных последовательностей было исключено из выравнивания вследствие избыточности (то есть точечных мутаций для структурных исследований или более 95% идентичных изоформ). Существует предпочтительный сдвиг в направлении Ser311: 158 последовательностей имеет Ser, 20 имеет Ala, 10 имеет Cys, 5 имеет делецию, и 3 имеет Gly. Однако существует 42 других положения, где наиболее частый выбор осуществляется более чем с двукратной частотой аминокислоты *H. jecorina*.

Большой стабилизирующий эффект мутации Cys-Ser создает возможность, что Ser в данном положении является глобальным показателем термостойкости нативной целлюлазы. Однако  $T_{50}$   $64,8^\circ\text{C}$  для СВН II *H. insolens*, который характеризуется Cys в данном положении, является более высокой, чем для СВН II *S. thermophilum* ( $64,0^\circ\text{C}$ ), указывая на то, что Ser является не единственной детерминантой стабильности.

Термостойкость является не единственным свойством, представляющим интерес для промышленных целлюлаз. Важны также удельная активность, изменения в связывании целлюлозы и эффекты на экспрессию и ингибирование продуктом. Представленные в данной заявке химеры и данные демонстрируют, что рекомбинация образует химеры СВН II, улучшенная термостойкость которых происходит не за счет удельной активности, измеренной в анализах кратковременного (например, 2-часового) гидролиза целлюлозы. Подобные наблюдения были сделаны для СВН II, содержащих термостабилизирующую мутацию Cys-Ser. В анализах долговременного гидролиза несколько из химер СВН II и все три протестированных мутанта Cys-Ser СВН II гидролизовали большее количество целлюлозы, чем нативные СВН II. Данное лучшее качество, вероятно, является результатом обладания удельной активностью, сравнимой с родительскими СВН II, параллельно с более высокой термостойкостью, которая позволяет ферменту продолжать функционировать в течение более длительного времени при повышенных температурах, поскольку эти анализы проводили с равными количествами очищенного родительских ферментов, химерных ферментов и мутантов Cys-Ser, наблюдаемые улучшения высокотемпературного гидролиза не являются результатом повышенной секреции из хозяина экспрессии *S. cerevisiae*. Следовательно, доказано, что термостойкие химеры и мутанты Cys-Ser могут быть полезными компонентами препаратов ферментов для расщепления целлюлозы.

Хотя проиллюстрированы и описаны различные конкретные формы осуществления, понятно, что можно произвести различные изменения без отклонения от сущности и объема изобретения.

#### Формула изобретения

1. Рекомбинантный полипептид, включающий последовательность SEQ ID NO: 2, содержащую C314S; SEQ ID NO: 4, содержащую C311S; SEQ ID NO: 12, содержащую C310S; SEQ ID NO: 19, содержащую C313S; SEQ ID NO: 21, содержащую C312S; SEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 108 или SEQ ID NO: 109, где вышеуказанный полипептид обладает целлюлазной активностью и улучшенной термостойкостью по сравнению с

соответствующим родительским (дикого типа) белком, не имеющим мутации С→S.

2. Полинуклеотид, кодирующий полипептид по п.1, где полипептид обладает целлюлазной активностью и улучшенной термостойкостью по сравнению с соответствующим родительским белком.

5 3. Экспрессионный вектор, содержащий полинуклеотид по п.2.

4. Клетка-хозяин для получения полипептида по п.1, содержащая полинуклеотид по п.2.

5. Клетка-хозяин для получения полипептида по п.1, содержащая вектор по п.3.

10 6. Ферментный препарат, обладающий целлюлазной активностью, содержащий функциональное количество полипептида по п.1.

7. Ферментный препарат, обладающий целлюлазной активностью, содержащий указанный полипептид, продуцированный клеткой-хозяином по п.4.

8. Способ обработки биомассы, содержащей целлюлозу, включающий приведение биомассы в контакт с полипептидом по п.1.

15 9. Способ обработки биомассы, содержащей целлюлозу, включающий приведение биомассы в контакт с ферментным препаратом по п.6.

20

25

30

35

40

45

## ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> California Institute of Technology  
Arnold, Frances H.  
Heinselman, Pete

<120> ПОЛИПЕПТИДЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ЦЕЛЛЮЛАЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

<130> 00016-047W01

<140> Еще неизвестен  
<141> 2010-04-06

<150> US 61/166,993  
<151> 2009-04-06

<150> US 61/177,882  
<151> 2009-05-13

<160> 107

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1  
<211> 1083  
<212> ДНК  
<213> Humicola insolens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1083)

<400> 1  
ggt aac ccc ttt gaa ggt gtt cag ctg tgg gct aat aac tat tat aga 48  
Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
1 5 10 15  
tct gag gta cat aca ctg gcc att ccg caa att aca gac ccc gcg ttg 96  
Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
20 25 30  
cgt gcc gca gct agt gct gtg gct gag gtg cca agt ttt caa tgg ctg 144  
Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
35 40 45  
gac aga aat gta aca gtg gat act ttg ttg gta cag act ttg tca gaa 192  
Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Leu Val Gln Thr Leu Ser Glu  
50 55 60  
atc cgt gag gcc aat caa gca ggt gct aat ccc caa tat gca gcg caa 240  
Ile Arg Glu Ala Asn Gln Ala Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln  
65 70 75 80  
atc gtg gtc tat gat ctg ccc gat aga gac tgt gca gct gcc gcc tcg 288  
Ile Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser  
85 90 95  
aat ggt gaa tgg gca ata gcg aac aac ggt gta aac aat tac aaa gct 336  
Asn Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala  
100 105 110

tac att aat aga att aga gag ata ttg ata agt ttt tcg gac gtt aga Tyr Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg 115 120 125	384
acg ata tta gtc att gag cca gat agt cta gct aat atg gtc aca aat Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn 130 135 140	432
atg aat gtc ccg aag tgt tcc ggt gca gcc agc act tat agg gaa tta Met Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu 145 150 155 160	480
acc ata tat gca ctg aag caa ttg gat ctg cct cat gtc gct atg tac Thr Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr 165 170 175	528
atg gat gcc ggc cac gct gga tgg tta ggc tgg ccg gca aac att cag Met Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln 180 185 190	576
cca gcc gca gaa ttg ttt gcc aaa att tac gaa gat gct gga aag cct Pro Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro 195 200 205	624
aga gca gtg aga ggt ctt gca act aat gtt gct aat tac aat gca tgg Arg Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp 210 215 220	672
tca gtt tca tcc cct cca cca tac aca agt cca aat cca aac tac gat Ser Val Ser Ser Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp 225 230 235 240	720
gaa aag cat tat atc gaa gca ttc aga ccc tta tta gaa gcc cgt ggt Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly 245 250 255	768
ttc cca gcc caa ttt ata gtg gat cag gga aga tca ggt aag caa cca Phe Pro Ala Gln Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro 260 265 270	816
act ggc caa aag gag tgg ggg cat tgg tgt aat gct att ggc aca gga Thr Gly Gln Lys Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Ala Ile Gly Thr Gly 275 280 285	864
ttt ggt atg aga cct act gct aat acc ggt cac cag tat gtg gat gct Phe Gly Met Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Gln Tyr Val Asp Ala 290 295 300	912
ttt gtt tgg gtt aaa ccg ggc ggt gaa tgc gac ggg acc agc gat act Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr 305 310 315 320	960
acg gcg gcc aga tat gat tat cat tgt ggt ctg gaa gat gca tta aaa Thr Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys 325 330 335	1008
cca gct cct gaa gcc ggc cag tgg ttc aac gaa tac ttc att caa ttg Pro Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu 340 345 350	1056
ctt agg aac gct aac ccg ccc ttt taa	1083

Leu Arg Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355 360

<210> 2  
 <211> 360  
 <212> BEJOK  
 <213> Humicola insolens

<400> 2

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

Thr Gly Gln Lys Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Ala Ile Gly Thr Gly  
 275 280 285  
 Phe Gly Met Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Gln Tyr Val Asp Ala  
 290 295 300  
 Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr  
 305 310 315 320  
 Thr Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys  
 325 330 335  
 Pro Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu  
 340 345 350  
 Leu Arg Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355 360

<210> 3  
 <211> 1077  
 <212> ДНК  
 <213> Hypocrea jecorina

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1077)

<400> 3  
 ggt aat cca ttc gtt ggg gtg aca ccc tgg gcg aac gcc tat tat gct 48  
 Gly Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala  
 1 5 10 15  
 tct gag gtt tca tcc cta gct att ccc tct tta aca ggt gca atg gct 96  
 Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala  
 20 25 30  
 aca gcc gcc gct gcc gtt gca aag gtc cct tcc ttc atg tgg ctg gat 144  
 Thr Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp  
 35 40 45  
 act ttg gac aaa acc ccc tta atg gaa caa acg ttg gct gat ata cgt 192  
 Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg  
 50 55 60  
 act gcg aat aaa aac ggc ggc aat tat gct gga caa ttt gtg gtt tat 240  
 Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr  
 65 70 75 80  
 gac ctg ccg gat aga gat tgt gct gca cta gcg agc aac ggg gag tac 288  
 Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr  
 85 90 95  
 agc att gcg gat ggc ggt gtc gca aag tac aaa aac tat ata gat act 336  
 Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr  
 100 105 110  
 atc agg caa ata gtt gtc gaa tac agt gat att cgt acg ctg ctt gta 384  
 Ile Arg Gln Ile Val Val Glu Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val  
 115 120 125  
 atc gaa ccc gat tcc tta gcg aac ttg gta aca aat cta ggt act ccg 432



Ile	Glu	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Asn	Leu	Val	Thr	Asn	Leu	Gly	Thr	Pro		
	130					135					140						
aag	tgt	gcg	aac	gcg	cag	agt	gct	tat	ctt	gag	tgc	atc	aat	tat	gca		480
Lys	Cys	Ala	Asn	Ala	Gln	Ser	Ala	Tyr	Leu	Glu	Cys	Ile	Asn	Tyr	Ala		
145					150					155					160		
gtc	acc	cag	ttg	aat	ttg	cca	aac	gtt	gca	atg	tat	ctt	gat	gct	ggt		528
Val	Thr	Gln	Leu	Asn	Leu	Pro	Asn	Val	Ala	Met	Tyr	Leu	Asp	Ala	Gly		
				165					170						175		
cat	gcc	ggg	tgg	ttg	ggt	tgg	cca	gca	aat	cag	gat	ccc	gct	gcg	cag		576
His	Ala	Gly	Trp	Leu	Gly	Trp	Pro	Ala	Asn	Gln	Asp	Pro	Ala	Ala	Gln		
			180						185						190		
ctg	ttt	gca	aat	ggt	tac	aaa	aat	gcc	tca	agt	cct	aga	gcg	ctg	agg		624
Leu	Phe	Ala	Asn	Val	Tyr	Lys	Asn	Ala	Ser	Ser	Pro	Arg	Ala	Leu	Arg		
		195					200					205					
ggt	ctt	gca	aca	aat	ggt	gct	aat	tac	aac	gga	tgg	aat	att	acc	tca		672
Gly	Leu	Ala	Thr	Asn	Val	Ala	Asn	Tyr	Asn	Gly	Trp	Asn	Ile	Thr	Ser		
	210					215						220					
ccc	cca	tca	tac	aca	caa	gga	aat	gct	ggt	tac	aat	gaa	aaa	ctt	tat		720
Pro	Pro	Ser	Tyr	Thr	Gln	Gly	Asn	Ala	Val	Tyr	Asn	Glu	Lys	Leu	Tyr		
225					230					235					240		
att	cat	gcc	att	ggt	cca	ctg	ctg	gct	aat	cac	gga	tgg	agt	aat	gcc		768
Ile	His	Ala	Ile	Gly	Pro	Leu	Leu	Ala	Asn	His	Gly	Trp	Ser	Asn	Ala		
				245					250						255		
ttt	ttc	att	aca	gat	caa	ggg	aga	agt	ggt	aaa	caa	cct	act	gga	caa		816
Phe	Phe	Ile	Thr	Asp	Gln	Gly	Arg	Ser	Gly	Lys	Gln	Pro	Thr	Gly	Gln		
			260					265					270				
caa	caa	tgg	ggt	gac	tgg	tgt	aat	ggt	atc	ggt	act	ggg	ttt	ggc	atc		864
Gln	Gln	Trp	Gly	Asp	Trp	Cys	Asn	Val	Ile	Gly	Thr	Gly	Phe	Gly	Ile		
		275					280					285					
aga	cca	tca	gcg	aat	acg	ggt	gat	tca	ttg	ttg	gac	tca	ttt	ggt	tgg		912
Arg	Pro	Ser	Ala	Asn	Thr	Gly	Asp	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser	Phe	Val	Trp		
	290					295						300					
ggt	aaa	ccc	ggg	ggt	gaa	tgt	gat	gga	acg	agt	gat	tct	tct	gct	cca		960
Val	Lys	Pro	Gly	Gly	Glu	Cys	Asp	Gly	Thr	Ser	Asp	Ser	Ser	Ala	Pro		
305					310					315					320		
agg	ttc	gat	tct	cat	tgc	gca	tta	cca	gat	gct	ttg	cag	cca	gca	cct		1008
Arg	Phe	Asp	Ser	His	Cys	Ala	Leu	Pro	Asp	Ala	Leu	Gln	Pro	Ala	Pro		
				325					330						335		
caa	gca	gga	gct	tgg	ttc	caa	gct	tat	ttt	gta	caa	tta	ctg	act	aac		1056
Gln	Ala	Gly	Ala	Trp	Phe	Gln	Ala	Tyr	Phe	Val	Gln	Leu	Leu	Thr	Asn		
			340						345						350		
gcc	aat	cct	agt	ttt	cta	taa											1077
Ala	Asn	Pro	Ser	Phe	Leu												
		355															
<210>	4																
<211>	358																

<212> БЕЛОК  
 <213> Hypocrea jecorina

<400> 4

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

Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala Pro  
 305 310 315 320  
 Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro  
 325 330 335  
 Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn  
 340 345 350  
 Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355

<210> 5  
 <211> 1077  
 <212> ДНК  
 <213> Chaetomium thermophilium

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1077)

<400> 5  
 ggt aac cct ttc agt ggt gtg cag tta tgg gct aat act tac tat tct 48  
 Gly Asn Pro Phe Ser Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Thr Tyr Tyr Ser  
 1 5 10 15  
 tca gaa gtc cac acc tta gct atc cca agc tta agt cca gaa tta gcg 96  
 Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Ser Leu Ser Pro Glu Leu Ala  
 20 25 30  
 gct aag gcg gcg aaa gta gct gaa gtg cca tca ttc caa tgg tta gat 144  
 Ala Lys Ala Ala Lys Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu Asp  
 35 40 45  
 aga aac gtg act gtg gat act ctg ttt tct ggt aca ctt gct gag ata 192  
 Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu Ile  
 50 55 60  
 agg gcg gct aac caa agg gga gct aat cca cca tat gct ggc atc ttt 240  
 Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile Phe  
 65 70 75 80  
 gtg gtt tat gac ctt cct gat aga gat tgt gct gcc gct gca agc aat 288  
 Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
 85 90 95  
 ggt gaa tgg agt ata gct aac aac ggt gct aac aac tat aag aga tat 336  
 Gly Glu Trp Ser Ile Ala Asn Asn Gly Ala Asn Asn Tyr Lys Arg Tyr  
 100 105 110  
 atc gat aga att aga gaa ttg ttg att cag tac tca gat atc agg aca 384  
 Ile Asp Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Thr  
 115 120 125  
 att ttg gtt att gaa cca gac agt cta gca aat atg gtt act aac atg 432  
 Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
 130 135 140  
 aac gta caa aaa tgt tct aac gca gca tct acg tat aaa gaa ctg act 480  
 Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Thr Tyr Lys Glu Leu Thr

145		150		155		160	
gtg tat gca ttg aaa cag ttg aac ttg cca cac gta gcc atg tat atg							528
Val Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asn Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met		165		170		175	
gat gca ggt cac gcc ggc tgg tta ggc tgg ccc gct aat ata cag cct							576
Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro		180		185		190	
gcc gca gaa tta ttc gcg caa ata tac aga gac gct gga cgt ccg gct							624
Ala Ala Glu Leu Phe Ala Gln Ile Tyr Arg Asp Ala Gly Arg Pro Ala		195		200		205	
gcg gtc agg ggt ctt gcc act aac gtt gca aat tac aac gct tgg tca							672
Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser		210		215		220	
ata gcg agt cct cca tcg tac aca agc cct aac cca aac tac gat gag							720
Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu		225		230		235	240
aag cat tac ata gaa gca ttt gct cct ttg ctt cgt aac caa ggt ttt							768
Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe		245		250		255	
gat gca aag ttt atc gtc gat acc gga aga aac ggc aag cag ccg aca							816
Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr		260		265		270	
ggg cag cta gaa tgg ggg cac tgg tgc aat gtc aag ggt acg ggt ttc							864
Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe		275		280		285	
ggt gtt aga ccc acg gct aac act ggg cat gag ttg gtt gat gca ttc							912
Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe		290		295		300	
gtt tgg gta aaa ccc gga gga gag tca gac ggt act tct gat act agt							960
Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser		305		310		315	320
gct gcc aga tac gat tac cac tgt ggc ctt tct gat gct ttg aca cca							1008
Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Ser Asp Ala Leu Thr Pro		325		330		335	
gcc cct gaa gcc ggg caa tgg ttc cag gcc tac ttc gaa caa cta ttg							1056
Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu		340		345		350	
att aac gca aac cca cca tag							1077
Ile Asn Ala Asn Pro Pro		355					

<210> 6  
 <211> 358  
 <212> BEJOK  
 <213> Chaetomium thermophilium  
 <400> 6

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

325 330 335

Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu  
 340 345 350

Ile Asn Ala Asn Pro Pro  
 355

<210> 7  
 <211> 267  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> CBD Linker

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(267)

<400> 7  
 gct agc tgc tca agc gtc tgg ggc caa tgt ggt ggc cag aat tgg tcg 48  
 Ala Ser Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15

ggt ccg act tgc tgt gct tcc gga agc aca tgc gtc tac tcc aac gac 96  
 Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30

tat tac tcc cag tgt ctt ccc ggc gct gca agc tca agc tcg tcc acg 144  
 Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45

cgc gcc gcg tcg acg act tct cga gta tcc ccc aca aca tcc cgg tcg 192  
 Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60

agc tcc gcg acg cct cca cct ggt tct act act acc aga gta cct cca 240  
 Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80

gtc gga tcg gga acc gct acg tat tca 267  
 Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser  
 85

<210> 8  
 <211> 89  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Synthetic Construct

<400> 8

Ala Ser Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30

Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45  
 Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60  
 Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80  
 Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser  
 85

<210> 9  
 <211> 21  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигонуклеотидный праймер СВН2L

<400> 9  
 gctgaacgtg tcatcggta c 21

<210> 10  
 <211> 23  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигонуклеотидный праймер RSQ3080

<400> 10  
 gсаасасctg gсааттсctt acc 23

<210> 11  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Олигонуклеотидный праймер СВН2LPCR

<400> 11  
 gctgaacgtg tcatcggtac ttag 24

<210> 12  
 <211> 356  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Phanerochaete chrysosporium

<400> 12

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

Ser Val Ala Lys Ile Pro Asp Leu Gly Thr Tyr Leu Ala Ser Ala Ser  
50 55 60

Ala Leu Gly Lys Ser Thr Gly Thr Lys Gln Leu Val Gln Ile Val Ile  
65 70 75 80

Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Lys Ala Ser Asn Gly Glu  
85 90 95

Phe Ser Ile Ala Asn Asn Gly Gln Ala Asn Tyr Glu Asn Tyr Ile Asp  
100 105 110

Gln Ile Val Ala Gln Ile Gln Gln Phe Pro Asp Val Arg Val Val Ala  
115 120 125

Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Leu Val Thr Asn Leu Asn Val  
130 135 140

Gln Lys Cys Ala Asn Ala Lys Thr Thr Tyr Leu Ala Cys Val Asn Tyr  
145 150 155 160

Ala Leu Thr Asn Leu Ala Lys Val Gly Val Tyr Met Tyr Met Asp Ala  
165 170 175

Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Leu Ser Pro Ala Ala  
180 185 190

Gln Leu Phe Thr Gln Val Trp Gln Asn Ala Gly Lys Ser Pro Phe Ile  
195 200 205

Lys Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Leu Gln Ala Ala  
210 215 220

Ser Pro Asp Pro Ile Thr Gln Gly Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Ile His  
225 230 235 240

Tyr Ile Asn Ala Leu Ala Pro Leu Leu Gln Gln Ala Gly Trp Asp Ala  
245 250 255

Thr Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Val Gln Asn Ile Arg Gln  
260 265 270

Gln Trp Gly Asp Trp Cys Asn Ile Lys Gly Ala Gly Phe Gly Thr Arg  
275 280 285

Pro Thr Thr Asn Thr Gly Ser Gln Phe Ile Asp Ser Ile Val Trp Val  
290 295 300

Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asn Ser Ser Ser Pro Arg  
305 310 315 320

Tyr Asp Ser Thr Cys Ser Leu Pro Asp Ala Ala Gln Pro Ala Pro Glu  
325 330 335

Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Gln Thr Leu Val Ser Ala Ala  
340 345 350

Asn Pro Pro Leu  
355

<210> 13



<211> 358  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 13

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

```

                275                280                285
Met Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Gln Tyr Val Asp Ala Phe Val
 290                295                300

Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser Ala
305                310                315                320

Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Ser Asp Ala Leu Thr Pro Ala
                325                330                335

Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Ile
                340                345                350

Asn Ala Asn Pro Pro Phe
 355

<210> 14
<211> 360
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Химерный полипептид СВН II

<400> 14

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg
 1                5                10                15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu
                20                25                30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu
                35                40                45

Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu
 50                55                60

Ile Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln
 65                70                75                80

Ile Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser
                85                90                95

Asn Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala
                100                105                110

Tyr Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg
                115                120                125

Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn
                130                135                140

Met Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu
145                150                155                160

Thr Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr
                165                170                175

Met Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln

```

180 185 190  
 Pro Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro  
 195 200 205  
 Arg Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
 210 215 220  
 Ser Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240  
 Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly  
 245 250 255  
 Phe Asp Ala Gln Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270  
 Thr Gly Gln Lys Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Ala Ile Gly Thr Gly  
 275 280 285  
 Phe Gly Met Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Gln Tyr Val Asp Ala  
 290 295 300  
 Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr  
 305 310 315 320  
 Ser Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Ser Asp Ala Leu Thr  
 325 330 335  
 Pro Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu  
 340 345 350  
 Leu Ile Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355 360

<210> 15  
 <211> 361  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 15

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30  
 Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45  
 Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Leu Val Gln Thr Leu Ser Glu  
 50 55 60  
 Ile Arg Glu Ala Asn Gln Ala Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile  
 65 70 75 80  
 Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ser



&lt;400&gt; 16

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

Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro  
 325 330 335

Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu  
 340 345 350

Arg Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355

<210> 17

<211> 357

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химерный полипептид СВН II

<400> 17

Gly Asn Pro Phe Ser Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Thr Tyr Tyr Ser  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Ser Leu Ser Pro Glu Leu Ala  
 20 25 30

Ala Lys Ala Ala Lys Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu Asp  
 35 40 45

Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Leu Val Gln Thr Leu Ser Glu Ile  
 50 55 60

Arg Glu Ala Asn Gln Ala Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val  
 65 70 75 80

Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu  
 85 90 95

Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp  
 100 105 110

Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg Thr Ile Leu  
 115 120 125

Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn Val  
 130 135 140

Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr  
 145 150 155 160

Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala  
 165 170 175

Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala  
 180 185 190

Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu  
 195 200 205

Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser Val Ser  
 210 215 220

Ser Pro Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Lys His  
 225 230 235 240

Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly Phe Pro Ala  
 245 250 255

Gln Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln  
 260 265 270

Lys Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Ala Ile Gly Thr Gly Phe Gly Met  
 275 280 285

Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Gln Tyr Val Asp Ala Phe Val Trp  
 290 295 300

Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr Ala Ala  
 305 310 315 320

Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro Ala Pro  
 325 330 335

Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu Arg Asn  
 340 345 350

Ala Asn Pro Pro Phe  
 355

<210> 18  
 <211> 357  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 18

Gly Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala  
 1 5 10 15

Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala  
 20 25 30

Thr Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu Asp  
 35 40 45

Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu Ile  
 50 55 60

Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val  
 65 70 75 80

Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu  
 85 90 95

Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp  
 100 105 110

Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Ile Leu  
 115 120 125

Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn Val  
 130 135 140

Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Thr Tyr Lys Glu Leu Thr Val Tyr  
 145 150 155 160

Ala Leu Lys Gln Leu Asn Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met Asp Ala  
 165 170 175

Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro Ala Ala  
 180 185 190

Glu Leu Phe Ala Gln Ile Tyr Arg Asp Ala Gly Arg Pro Ala Ala Val  
 195 200 205

Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser Val Ser  
 210 215 220

Ser Pro Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Lys His  
 225 230 235 240

Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly Phe Pro Ala  
 245 250 255

Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln  
 260 265 270

Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe Gly Val  
 275 280 285

Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe Val Trp  
 290 295 300

Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ala  
 305 310 315 320

Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Ser Asp Ala Leu Thr Pro Ala Pro  
 325 330 335

Glu Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Ile Asn  
 340 345 350

Ala Asn Pro Pro Phe  
 355

<210> 19  
 <211> 360  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 19

Gly Asn Pro Phe Ser Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Thr Tyr Tyr Ser  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Ser Leu Ser Pro Glu Leu Ala  
 20 25 30



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

Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 20  
 <211> 356  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 20

Gly Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala  
 1 5 10 15

Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala  
 20 25 30

Thr Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp  
 35 40 45

Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg  
 50 55 60

Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr  
 65 70 75 80

Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr  
 85 90 95

Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Arg  
 100 105 110

Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg Thr Ile Leu Val  
 115 120 125

Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn Val Pro  
 130 135 140

Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala  
 145 150 155 160

Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly  
 165 170 175

His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln  
 180 185 190

Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg  
 195 200 205

Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser  
 210 215 220

Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr  
 225 230 235 240

Ile His Ala Ile Gly Pro Leu Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Ala Lys  
 245 250 255

Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Leu  
 260 265 270

Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe Gly Val Arg  
 275 280 285

Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe Val Trp Val  
 290 295 300

Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr Ala Ala Arg  
 305 310 315 320

Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro Ala Pro Glu  
 325 330 335

Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu Arg Asn Ala  
 340 345 350

Asn Pro Pro Phe  
 355

<210> 21  
 <211> 358  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 21

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45

Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu  
 50 55 60

Ile Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val  
 65 70 75 80

Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly  
 85 90 95

Glu Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile  
 100 105 110

Asp Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Ile  
 115 120 125

Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn  
 130 135 140

Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu Thr Ile  
 145 150 155 160

Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met Asp  
 165 170 175

Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro Ala  
 180 185 190

Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro Arg Ala  
 195 200 205

Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser Val  
 210 215 220

Ser Ser Pro Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Lys  
 225 230 235 240

His Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly Phe Pro  
 245 250 255

Ala Gln Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly  
 260 265 270

Gln Lys Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Ala Ile Gly Thr Gly Phe Gly  
 275 280 285

Met Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Gln Tyr Val Asp Ala Phe Val  
 290 295 300

Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr Ala  
 305 310 315 320

Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro Ala  
 325 330 335

Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu Arg  
 340 345 350

Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355

<210> 22  
 <211> 357  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 22

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
 35 40 45

Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
 50 55 60

Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val  
 65 70 75 80  
 Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu  
 85 90 95  
 Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp  
 100 105 110  
 Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg Thr Ile Leu  
 115 120 125  
 Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn Val  
 130 135 140  
 Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Lys Glu Leu Thr Val Tyr  
 145 150 155 160  
 Ala Leu Lys Gln Leu Asn Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met Asp Ala  
 165 170 175  
 Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro Ala Ala  
 180 185 190  
 Glu Leu Phe Ala Gln Ile Tyr Arg Asp Ala Gly Arg Pro Ala Ala Val  
 195 200 205  
 Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser Val Ser  
 210 215 220  
 Ser Pro Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Lys His  
 225 230 235 240  
 Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly Phe Pro Ala  
 245 250 255  
 Gln Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln  
 260 265 270  
 Lys Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Ala Ile Gly Thr Gly Phe Gly Met  
 275 280 285  
 Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Gln Tyr Val Asp Ala Phe Val Trp  
 290 295 300  
 Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr Ala Ala  
 305 310 315 320  
 Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro Ala Pro  
 325 330 335  
 Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu Arg Asn  
 340 345 350  
 Ala Asn Pro Pro Phe  
 355  
 <210> 23  
 <211> 359  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Химерный полипептид СВН II

&lt;400&gt; 23

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

290 295 300

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser  
305 310 315 320

Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Ser Asp Ala Leu Thr Pro  
325 330 335

Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu  
340 345 350

Ile Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
355

<210> 24  
<211> 360  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность

<220>  
<223> Химерный полипептид СВН II

<400> 24

Gly Asn Pro Phe Ser Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Thr Tyr Tyr Ser  
1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Ser Leu Ser Pro Glu Leu Ala  
20 25 30

Ala Lys Ala Ala Lys Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu Asp  
35 40 45

Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu Ile  
50 55 60

Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln Ile  
65 70 75 80

Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
85 90 95

Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala Tyr  
100 105 110

Ile Asn Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Thr  
115 120 125

Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
130 135 140

Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Thr Tyr Lys Glu Leu Thr  
145 150 155 160

Val Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asn Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met  
165 170 175

Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro  
180 185 190

Ala Ala Glu Leu Phe Ala Gln Ile Tyr Arg Asp Ala Gly Arg Pro Ala





100 105 110  
 Tyr Ile Asp Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg  
 115 120 125  
 Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn  
 130 135 140  
 Met Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Ala Tyr Leu Glu Cys  
 145 150 155 160  
 Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr  
 165 170 175  
 Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp  
 180 185 190  
 Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro  
 195 200 205  
 Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
 210 215 220  
 Ser Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240  
 Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly  
 245 250 255  
 Phe Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270  
 Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285  
 Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300  
 Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr  
 305 310 315 320  
 Ser Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Ser Asp Ala Leu Thr  
 325 330 335  
 Pro Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu  
 340 345 350  
 Leu Ile Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355 360

- <210> 26
- <211> 359
- <212> БЕЛОК
- <213> Искусственная последовательность
- <220>
- <223> Химерный полипептид СВН II
- <400> 26

Gly Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala



Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu  
 340 345 350

Ile Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355

<210> 27

<211> 358

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химерный полипептид СВН II

<400> 27

Gly Asn Pro Phe Ser Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Thr Tyr Tyr Ser  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Ser Leu Ser Pro Glu Leu Ala  
 20 25 30

Ala Lys Ala Ala Lys Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu Asp  
 35 40 45

Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu Ile  
 50 55 60

Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val  
 65 70 75 80

Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu  
 85 90 95

Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp  
 100 105 110

Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg Thr Ile Leu  
 115 120 125

Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn Val  
 130 135 140

Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Lys Glu Leu Thr Val Tyr  
 145 150 155 160

Ala Leu Lys Gln Leu Asn Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met Asp Ala  
 165 170 175

Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro Ala Ala  
 180 185 190

Glu Leu Phe Ala Gln Ile Tyr Arg Asp Ala Gly Arg Pro Ala Ala Val  
 195 200 205

Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser Ile Ala  
 210 215 220

Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Lys His  
 225 230 235 240



Met Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Thr Tyr Lys Glu Leu  
 145 150 155 160

Thr Val Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asn Leu Pro His Val Ala Met Tyr  
 165 170 175

Met Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln  
 180 185 190

Pro Ala Ala Glu Leu Phe Ala Gln Ile Tyr Arg Asp Ala Gly Arg Pro  
 195 200 205

Ala Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Gly Trp  
 210 215 220

Asn Ile Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly Asn Ala Val Tyr Asn  
 225 230 235 240

Glu Lys Leu Tyr Ile His Ala Ile Gly Pro Leu Leu Ala Asn His Gly  
 245 250 255

Trp Ser Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270

Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285

Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300

Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320

Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335

Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
 340 345 350

Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 29  
 <211> 357  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 29

Gly Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala  
 1 5 10 15

Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala  
 20 25 30

Thr Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp  
 35 40 45

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

<210> 30  
 <211> 361  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II  
  
 <400> 30  
  
 Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30  
 Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45  
 Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Leu Val Gln Thr Leu Ser Glu  
 50 55 60  
 Ile Arg Glu Ala Asn Gln Ala Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln  
 65 70 75 80  
 Ile Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser  
 85 90 95  
 Asn Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala  
 100 105 110  
 Tyr Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg  
 115 120 125  
 Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn  
 130 135 140  
 Met Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Lys Glu Leu  
 145 150 155 160  
 Thr Val Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asn Leu Pro His Val Ala Met Tyr  
 165 170 175  
 Met Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln  
 180 185 190  
 Pro Ala Ala Glu Leu Phe Ala Gln Ile Tyr Arg Asp Ala Gly Arg Pro  
 195 200 205  
 Ala Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
 210 215 220  
 Ser Val Ser Ser Pro Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240  
 Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly  
 245 250 255  
 Phe Pro Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270

Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285

Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300

Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320

Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335

Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
 340 345 350

Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 31  
 <211> 359  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 31

Gly Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala  
 1 5 10 15

Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala  
 20 25 30

Thr Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu Asp  
 35 40 45

Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Leu Val Gln Thr Leu Ser Glu Ile  
 50 55 60

Arg Glu Ala Asn Gln Ala Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile Phe  
 65 70 75 80

Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
 85 90 95

Gly Glu Trp Ser Ile Ala Asn Asn Gly Ala Asn Asn Tyr Lys Arg Tyr  
 100 105 110

Ile Asp Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Thr  
 115 120 125

Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
 130 135 140

Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Thr Tyr Lys Glu Leu Thr  
 145 150 155 160

Val Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asn Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met  
 165 170 175



Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro  
 180 185 190

Ala Ala Glu Leu Phe Ala Gln Ile Tyr Arg Asp Ala Gly Arg Pro Ala  
 195 200 205

Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser  
 210 215 220

Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu  
 225 230 235 240

Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe  
 245 250 255

Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr  
 260 265 270

Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe  
 275 280 285

Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe  
 290 295 300

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr  
 305 310 315 320

Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro  
 325 330 335

Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu  
 340 345 350

Arg Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355

<210> 32  
 <211> 359  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 32

Gly Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala  
 1 5 10 15

Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala  
 20 25 30

Thr Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu Asp  
 35 40 45

Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Leu Val Gln Thr Leu Ser Glu Ile  
 50 55 60

Arg Glu Ala Asn Gln Ala Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile Phe  
 65 70 75 80

Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
 85 90 95

Gly Glu Trp Ser Ile Ala Asn Asn Gly Ala Asn Asn Tyr Lys Arg Tyr  
 100 105 110

Ile Asp Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg Thr  
 115 120 125

Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
 130 135 140

Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu Thr  
 145 150 155 160

Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met  
 165 170 175

Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro  
 180 185 190

Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro Arg  
 195 200 205

Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser  
 210 215 220

Val Ser Ser Pro Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu  
 225 230 235 240

Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly Phe  
 245 250 255

Pro Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr  
 260 265 270

Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe  
 275 280 285

Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe  
 290 295 300

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr  
 305 310 315 320

Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro  
 325 330 335

Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu  
 340 345 350

Arg Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355

- <210> 33
- <211> 359
- <212> БЕЛОК
- <213> Искусственная последовательность
- <220>
- <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 33

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
 35 40 45

Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
 50 55 60

Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile Phe  
 65 70 75 80

Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
 85 90 95

Gly Glu Trp Ser Ile Ala Asn Asn Gly Ala Asn Asn Tyr Lys Arg Tyr  
 100 105 110

Ile Asp Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Thr  
 115 120 125

Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
 130 135 140

Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Ala Tyr Leu Glu Cys Ile  
 145 150 155 160

Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu  
 165 170 175

Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp Pro  
 180 185 190

Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg  
 195 200 205

Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser  
 210 215 220

Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu  
 225 230 235 240

Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe  
 245 250 255

Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr  
 260 265 270

Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe  
 275 280 285

Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe  
 290 295 300

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr

40

```

305                               310                               315                               320
Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro
           325                               330                               335
Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu
           340                               345                               350
Arg Asn Ala Asn Pro Pro Phe
           355
<210> 34
<211> 361
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Химерный полипептид СВН II
<400> 34
Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg
1                               5                               10                               15
Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu
           20                               25                               30
Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu
           35                               40                               45
Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu
           50                               55                               60
Ile Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln
65                               70                               75                               80
Ile Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser
           85                               90                               95
Asn Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala
           100                              105                              110
Tyr Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg
           115                              120                              125
Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn
           130                              135                              140
Met Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Ala Tyr Leu Glu Cys
145                              150                              155                              160
Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr
           165                              170                              175
Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp
           180                              185                              190
Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro
           195                              200                              205
Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp

```

210 215 220

Ser Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240

Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly  
 245 250 255

Phe Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270

Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285

Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300

Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320

Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335

Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
 340 345 350

Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 35  
 <211> 358  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 35

Gly Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala  
 1 5 10 15

Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala  
 20 25 30

Thr Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp  
 35 40 45

Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg  
 50 55 60

Thr Ala Asn Lys Asn Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile Phe Val  
 65 70 75 80

Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn Gly  
 85 90 95

Glu Trp Ser Ile Ala Asn Asn Gly Ala Asn Asn Tyr Lys Arg Tyr Ile  
 100 105 110

Asp Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg Thr Ile

```

                115              120              125
Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn
   130              135              140

Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu Thr Ile
   145              150              155              160

Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met Asp
              165              170              175

Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro Ala
              180              185              190

Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro Arg Ala
              195              200              205

Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser Ile
              210              215              220

Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Lys
   225              230              235              240

His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe Asp
              245              250              255

Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr Gly
              260              265              270

Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe Gly
   275              280              285

Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe Val
   290              295              300

Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr Ala
   305              310              315              320

Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro Ala
              325              330              335

Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu Arg
              340              345              350

Asn Ala Asn Pro Pro Phe
   355

<210> 36
<211> 360
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Химерный полипептид СВН II

<400> 36

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg
 1              5              10              15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu

```

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

Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
           355                          360

<210> 37  
 <211> 360  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 37

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1                          5                          10                          15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
           20                          25                          30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
           35                          40                          45

Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
           50                          55                          60

Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln Ile  
 65                          70                          75                          80

Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
           85                          90                          95

Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala Tyr  
           100                          105                          110

Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg Thr  
           115                          120                          125

Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
           130                          135                          140

Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Ala Tyr Leu Glu Cys Ile  
 145                          150                          155                          160

Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu  
           165                          170                          175

Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp Pro  
           180                          185                          190

Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg  
           195                          200                          205

Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser  
           210                          215                          220

Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu  
 225                          230                          235                          240

Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe  
           245                          250                          255



Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr  
 260 265 270  
 Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe  
 275 280 285  
 Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe  
 290 295 300  
 Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser  
 305 310 315 320  
 Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro  
 325 330 335  
 Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu  
 340 345 350  
 Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360  
 <210> 38  
 <211> 359  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II  
 <400> 38  
 Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30  
 Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
 35 40 45  
 Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
 50 55 60  
 Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln Ile  
 65 70 75 80  
 Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
 85 90 95  
 Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala Tyr  
 100 105 110  
 Ile Asn Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Thr  
 115 120 125  
 Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
 130 135 140  
 Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu Thr  
 145 150 155 160

Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met  
 165 170 175

Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro  
 180 185 190

Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro Arg  
 195 200 205

Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser  
 210 215 220

Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu  
 225 230 235 240

Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe  
 245 250 255

Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr  
 260 265 270

Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe  
 275 280 285

Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe  
 290 295 300

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr  
 305 310 315 320

Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro  
 325 330 335

Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu  
 340 345 350

Arg Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355

<210> 39  
 <211> 360  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 39

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
 35 40 45

Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
 50 55 60

Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln Ile  
 65 70 75 80  
 Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
 85 90 95  
 Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala Tyr  
 100 105 110  
 Ile Asn Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Thr  
 115 120 125  
 Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
 130 135 140  
 Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu Thr  
 145 150 155 160  
 Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met  
 165 170 175  
 Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro  
 180 185 190  
 Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro Arg  
 195 200 205  
 Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser  
 210 215 220  
 Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe  
 245 250 255  
 Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr  
 260 265 270  
 Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe  
 275 280 285  
 Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe  
 290 295 300  
 Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser  
 305 310 315 320  
 Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro  
 325 330 335  
 Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu  
 340 345 350  
 Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360  
 <210> 40  
 <211> 360  
 <212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химерный полипептид СВН II

<400> 40

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
 35 40 45

Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
 50 55 60

Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile Phe  
 65 70 75 80

Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
 85 90 95

Gly Glu Trp Ser Ile Ala Asn Asn Gly Ala Asn Asn Tyr Lys Arg Tyr  
 100 105 110

Ile Asp Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Thr  
 115 120 125

Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
 130 135 140

Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Ala Tyr Leu Glu Cys Ile  
 145 150 155 160

Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu  
 165 170 175

Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp Pro  
 180 185 190

Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg  
 195 200 205

Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser  
 210 215 220

Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu  
 225 230 235 240

Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe  
 245 250 255

Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr  
 260 265 270

Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe  
 275 280 285

Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe  
 290 295 300

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser  
 305 310 315 320

Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro  
 325 330 335

Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu  
 340 345 350

Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 41  
 <211> 359  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 41

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
 35 40 45

Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
 50 55 60

Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln Ile  
 65 70 75 80

Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
 85 90 95

Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala Tyr  
 100 105 110

Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg Thr  
 115 120 125

Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
 130 135 140

Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu Thr  
 145 150 155 160

Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met  
 165 170 175

Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro  
 180 185 190

Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro Arg  
 195 200 205

Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser  
 210 215 220

Val Ser Ser Pro Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu  
 225 230 235 240

Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly Phe  
 245 250 255

Pro Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr  
 260 265 270

Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe  
 275 280 285

Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe  
 290 295 300

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr  
 305 310 315 320

Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro  
 325 330 335

Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu  
 340 345 350

Arg Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355

<210> 42  
 <211> 360  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 42

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
 35 40 45

Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
 50 55 60

Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile Phe  
 65 70 75 80

Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
 85 90 95

Gly Glu Trp Ser Ile Ala Asn Asn Gly Ala Asn Asn Tyr Lys Arg Tyr  
 100 105 110  
 Ile Asp Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg Thr  
 115 120 125  
 Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
 130 135 140  
 Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu Thr  
 145 150 155 160  
 Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr Met  
 165 170 175  
 Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro  
 180 185 190  
 Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro Arg  
 195 200 205  
 Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser  
 210 215 220  
 Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe  
 245 250 255  
 Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr  
 260 265 270  
 Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe  
 275 280 285  
 Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe  
 290 295 300  
 Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser  
 305 310 315 320  
 Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro  
 325 330 335  
 Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu  
 340 345 350  
 Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 43  
 <211> 360  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
  
 <220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II  
  
 <400> 43

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



325 330 335  
 Pro Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu  
 340 345 350  
 Leu Arg Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355 360  
 <210> 44  
 <211> 359  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II  
 <400> 44  
 Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30  
 Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
 35 40 45  
 Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
 50 55 60  
 Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln Ile  
 65 70 75 80  
 Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
 85 90 95  
 Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala Tyr  
 100 105 110  
 Ile Asn Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Thr  
 115 120 125  
 Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
 130 135 140  
 Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Ala Tyr Leu Glu Cys Ile  
 145 150 155 160  
 Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu  
 165 170 175  
 Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp Pro  
 180 185 190  
 Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg  
 195 200 205  
 Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser  
 210 215 220  
 Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu

```

225               230               235               240
Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe
                245                250                255
Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr
                260                265                270
Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe
                275                280                285
Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe
                290                295                300
Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr
305                310                315
Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro
                325                330                335
Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu Leu
                340                345                350
Arg Asn Ala Asn Pro Pro Phe
                355

```

```

<210> 45
<211> 360
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

```

```

<220>
<223> Химерный полипептид СВН II

```

```

<400> 45

```

```

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

```

130 135 140

Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Ala Tyr Leu Glu Cys Ile  
 145 150 155 160

Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu  
 165 170 175

Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp Pro  
 180 185 190

Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg  
 195 200 205

Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser  
 210 215 220

Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu  
 225 230 235 240

Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe  
 245 250 255

Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr  
 260 265 270

Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe  
 275 280 285

Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe  
 290 295 300

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser  
 305 310 315 320

Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro  
 325 330 335

Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu  
 340 345 350

Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 46  
 <211> 361  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 46

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu

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

<210> 47  
 <211> 360  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 47

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

Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe  
 275 280 285

Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe  
 290 295 300

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser  
 305 310 315 320

Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro  
 325 330 335

Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu  
 340 345 350

Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 48  
 <211> 361  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 48

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45

Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu  
 50 55 60

Ile Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile  
 65 70 75 80

Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser  
 85 90 95

Asn Gly Glu Trp Ser Ile Ala Asn Asn Gly Ala Asn Asn Tyr Lys Arg  
 100 105 110

Tyr Ile Asp Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu Tyr Ser Asp Ile Arg  
 115 120 125

Thr Leu Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Leu Val Thr Asn  
 130 135 140

Leu Gly Thr Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser Ala Tyr Leu Glu Cys  
 145 150 155 160

Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr  
 165 170 175

Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp  
 180 185 190  
 Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro  
 195 200 205  
 Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
 210 215 220  
 Ser Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240  
 Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly  
 245 250 255  
 Phe Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270  
 Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285  
 Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300  
 Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320  
 Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335  
 Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
 340 345 350  
 Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360  
 <210> 49  
 <211> 361  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II  
 <400> 49  
 Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30  
 Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45  
 Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu  
 50 55 60  
 Ile Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln  
 65 70 75 80

Ile Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser  
85 90 95

Asn Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala  
100 105 110

Tyr Ile Asn Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg  
115 120 125

Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn  
130 135 140

Met Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu  
145 150 155 160

Thr Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr  
165 170 175

Met Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln  
180 185 190

Pro Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro  
195 200 205

Arg Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
210 215 220

Ser Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
225 230 235 240

Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly  
245 250 255

Phe Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
260 265 270

Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
275 280 285

Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
290 295 300

Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
305 310 315 320

Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
325 330 335

Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
340 345 350

Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
355 360

<210> 50  
<211> 360  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственная последовательность  
<220>



<223> Химерный полипептид СВН II

<400> 50

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

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser  
 305 310 315 320

Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro  
 325 330 335

Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu  
 340 345 350

Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 51  
 <211> 361  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 51

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45

Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu  
 50 55 60

Ile Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile  
 65 70 75 80

Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser  
 85 90 95

Asn Gly Glu Trp Ser Ile Ala Asn Asn Gly Ala Asn Asn Tyr Lys Arg  
 100 105 110

Tyr Ile Asp Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg  
 115 120 125

Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn  
 130 135 140

Met Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Ala Tyr Leu Glu Cys  
 145 150 155 160

Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr  
 165 170 175

Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp  
 180 185 190

Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro  
 195 200 205

Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
 210 215 220

Ser Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240

Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly  
 245 250 255

Phe Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270

Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285

Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300

Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320

Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335

Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
 340 345 350

Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 52  
 <211> 361  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 52

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45

Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Leu Val Gln Thr Leu Ser Glu  
 50 55 60

Ile Arg Glu Ala Asn Gln Ala Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln  
 65 70 75 80

Ile Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser  
 85 90 95

Asn Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala  
 100 105 110

Tyr Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg  
 115 120 125  
 Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn  
 130 135 140  
 Met Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Lys Glu Leu  
 145 150 155 160  
 Thr Val Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asn Leu Pro His Val Ala Met Tyr  
 165 170 175  
 Met Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln  
 180 185 190  
 Pro Ala Ala Glu Leu Phe Ala Gln Ile Tyr Arg Asp Ala Gly Arg Pro  
 195 200 205  
 Ala Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
 210 215 220  
 Ser Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240  
 Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly  
 245 250 255  
 Phe Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270  
 Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285  
 Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300  
 Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320  
 Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335  
 Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
 340 345 350  
 Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 53  
 <211> 361  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 53

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45

Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu  
 50 55 60

Ile Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln  
 65 70 75 80

Ile Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser  
 85 90 95

Asn Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala  
 100 105 110

Tyr Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg  
 115 120 125

Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn  
 130 135 140

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

Thr Val Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asn Leu Pro His Val Ala Met Tyr  
 165 170 175

Met Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln  
 180 185 190

Pro Ala Ala Glu Leu Phe Ala Gln Ile Tyr Arg Asp Ala Gly Arg Pro  
 195 200 205

Ala Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
 210 215 220

Ser Val Ser Ser Pro Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240

Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly  
 245 250 255

Phe Pro Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270

Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285

Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300

Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320

Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335

Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu

	340		345		350
Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu					
	355		360		
<210>	54				
<211>	361				
<212>	БЕЛОК				
<213>	Искусственная последовательность				
<220>					
<223>	Химерный полипептид СВН II				
<400>	54				
Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg					
1		5		10	15
Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu					
	20		25		30
Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu					
	35		40		45
Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Leu Val Gln Thr Leu Ser Glu					
	50		55		60
Ile Arg Glu Ala Asn Gln Ala Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln					
65		70		75	80
Ile Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser					
	85		90		95
Asn Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala					
	100		105		110
Tyr Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg					
	115		120		125
Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn					
	130		135		140
Met Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Ala Tyr Leu Glu Cys					
145		150		155	160
Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr					
	165		170		175
Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp					
	180		185		190
Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro					
	195		200		205
Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp					
	210		215		220
Ser Val Ser Ser Pro Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp					
225		230		235	240
Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly					

245 250 255  
 Phe Pro Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270  
 Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285  
 Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300  
 Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320  
 Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335  
 Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
 340 345 350  
 Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360  
 <210> 55  
 <211> 360  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II  
 <400> 55  
 Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30  
 Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
 35 40 45  
 Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
 50 55 60  
 Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln Ile  
 65 70 75 80  
 Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
 85 90 95  
 Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala Tyr  
 100 105 110  
 Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg Thr  
 115 120 125  
 Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met  
 130 135 140  
 Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Lys Glu Leu Thr







<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химерный полипептид СВН II

<400> 57

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

Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300

Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320

Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335

Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
 340 345 350

Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 58  
 <211> 361  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 58

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45

Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu  
 50 55 60

Ile Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile  
 65 70 75 80

Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser  
 85 90 95

Asn Gly Glu Trp Ser Ile Ala Asn Asn Gly Ala Asn Asn Tyr Lys Arg  
 100 105 110

Tyr Ile Asp Arg Ile Arg Glu Leu Leu Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg  
 115 120 125

Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn  
 130 135 140

Met Asn Val Gln Lys Cys Ser Asn Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu  
 145 150 155 160

Thr Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr  
 165 170 175

Met Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln  
 180 185 190

Pro Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro  
 195 200 205

Arg Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
 210 215 220

Ser Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240

Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly  
 245 250 255

Phe Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270

Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285

Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300

Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320

Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335

Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
 340 345 350

Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 59  
 <211> 361  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 59

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45

Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu  
 50 55 60

Ile Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln  
 65 70 75 80

Ile Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser  
 85 90 95

Asn Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala  
 100 105 110  
 Tyr Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg  
 115 120 125  
 Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn  
 130 135 140  
 Met Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu  
 145 150 155 160  
 Thr Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr  
 165 170 175  
 Met Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln  
 180 185 190  
 Pro Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro  
 195 200 205  
 Arg Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
 210 215 220  
 Ser Val Ser Ser Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240  
 Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly  
 245 250 255  
 Phe Pro Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270  
 Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285  
 Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300  
 Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320  
 Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335  
 Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
 340 345 350  
 Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 60  
 <211> 358  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II  
 <400> 60

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

Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro  
 325 330 335

Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn  
 340 345 350

Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355

<210> 61  
 <211> 358  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 61

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
 35 40 45

Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
 50 55 60

Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val  
 65 70 75 80

Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu  
 85 90 95

Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp  
 100 105 110

Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu  
 115 120 125

Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Leu Val Thr Asn Leu Gly Thr  
 130 135 140

Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr  
 145 150 155 160

Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala  
 165 170 175

Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala  
 180 185 190

Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu  
 195 200 205

Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser Ile Ala  
 210 215 220

Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Lys His  
 225 230 235 240

Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly Phe Asp Ala  
 245 250 255

Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln  
 260 265 270

Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe Gly Val  
 275 280 285

Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe Val Trp  
 290 295 300

Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala Pro  
 305 310 315 320

Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro  
 325 330 335

Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn  
 340 345 350

Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355

<210> 62  
 <211> 361  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 62

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45

Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Glu  
 50 55 60

Ile Arg Ala Ala Asn Gln Arg Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile  
 65 70 75 80

Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser  
 85 90 95

Asn Gly Glu Trp Ser Ile Ala Asn Asn Gly Ala Asn Asn Tyr Lys Arg  
 100 105 110

Tyr Ile Asp Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg  
 115 120 125



Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn  
 130 135 140

Met Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu  
 145 150 155 160

Thr Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr  
 165 170 175

Met Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln  
 180 185 190

Pro Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro  
 195 200 205

Arg Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
 210 215 220

Ser Ile Ala Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240

Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Ala Pro Leu Leu Arg Asn Gln Gly  
 245 250 255

Phe Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270

Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285

Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300

Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser  
 305 310 315 320

Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln  
 325 330 335

Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu  
 340 345 350

Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 355 360

<210> 63  
 <211> 360  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Химерный полипептид СВН II

<400> 63

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

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

355 360

<210> 64  
 <211> 447  
 <212> БЕЖОК  
 <213> *Trichoderma reesei*

<400> 64

Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30

Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45

Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60

Ser Ser Ala Thr Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80

Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val  
 85 90 95

Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala  
 100 105 110

Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr Ala Ala Ala Val Ala  
 115 120 125

Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu  
 130 135 140

Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly  
 145 150 155 160

Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys  
 165 170 175

Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val  
 180 185 190

Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu  
 195 200 205

Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala  
 210 215 220

Asn Leu Val Thr Asn Leu Gly Thr Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser  
 225 230 235 240

Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro  
 245 250 255

Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp  
 260 265 270

Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys

275	280	285																			
Asn	Ala	Ser	Ser	Pro	Arg	Ala	Leu	Arg	Gly	Leu	Ala	Thr	Asn	Val	Ala						
290						295						300									
Asn	Tyr	Asn	Gly	Trp	Asn	Ile	Thr	Ser	Pro	Pro	Ser	Tyr	Thr	Gln	Gly						
305					310					315					320						
Asn	Ala	Val	Tyr	Asn	Glu	Lys	Leu	Tyr	Ile	His	Ala	Ile	Gly	Pro	Leu						
				325					330					335							
Leu	Ala	Asn	His	Gly	Trp	Ser	Asn	Ala	Phe	Phe	Ile	Thr	Asp	Gln	Gly						
			340					345					350								
Arg	Ser	Gly	Lys	Gln	Pro	Thr	Gly	Gln	Gln	Gln	Trp	Gly	Asp	Trp	Cys						
		355					360					365									
Asn	Val	Ile	Gly	Thr	Gly	Phe	Gly	Ile	Arg	Pro	Ser	Ala	Asn	Thr	Gly						
	370					375					380										
Asp	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser	Phe	Val	Trp	Val	Lys	Pro	Gly	Gly	Glu	Cys						
385				390						395					400						
Asp	Gly	Thr	Ser	Asp	Ser	Ser	Ala	Pro	Arg	Phe	Asp	Ser	His	Cys	Ala						
				405					410					415							
Leu	Pro	Asp	Ala	Leu	Gln	Pro	Ala	Pro	Gln	Ala	Gly	Ala	Trp	Phe	Gln						
			420					425					430								
Ala	Tyr	Phe	Val	Gln	Leu	Leu	Thr	Asn	Ala	Asn	Pro	Ser	Phe	Leu							
		435					440					445									
<210>	65																				
<211>	453																				
<212>	БЕЛОК																				
<213>	Humicola insolens																				
<400>	65																				
Ala	Ser	Cys	Ala	Pro	Thr	Trp	Gly	Gln	Cys	Gly	Gly	Ile	Gly	Phe	Asn						
1				5					10					15							
Gly	Pro	Thr	Cys	Cys	Gln	Ser	Gly	Ser	Thr	Cys	Val	Lys	Gln	Asn	Asp						
			20					25					30								
Trp	Tyr	Ser	Gln	Cys	Leu	Pro	Gly	Ser	Gln	Val	Thr	Thr	Thr	Ser	Thr						
		35					40					45									
Thr	Ser	Thr	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Thr	Ser	Arg	Ala	Thr	Ser	Thr	Thr						
		50				55					60										
Ser	Thr	Gly	Gly	Val	Thr	Ser	Ile	Thr	Thr	Ala	Pro	Thr	Arg	Thr	Val						
65				70						75				80							
Thr	Ile	Pro	Gly	Gly	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gly	Asn	Pro						
				85					90					95							
Phe	Glu	Gly	Val	Gln	Leu	Trp	Ala	Asn	Asn	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Glu	Val						
			100					105					110								
His	Thr	Leu	Ala	Ile	Pro	Gln	Ile	Thr	Asp	Pro	Ala	Leu	Arg	Ala	Ala						

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

Ala Asn Pro Pro Phe  
450

<210> 66  
<211> 440  
<212> БЕЖОК  
<213> Phanerochaete chrysosporium

<400> 66

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

Ser Pro Ala Ala Gln Leu Phe Thr Gln Val Trp Gln Asn Ala Gly Lys  
 275 280 285

Ser Pro Phe Ile Lys Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala  
 290 295 300

Leu Gln Ala Ala Ser Pro Asp Pro Ile Thr Gln Gly Asn Pro Asn Tyr  
 305 310 315 320

Asp Glu Ile His Tyr Ile Asn Ala Leu Ala Pro Leu Leu Gln Gln Ala  
 325 330 335

Gly Trp Asp Ala Thr Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Val Gln  
 340 345 350

Asn Ile Arg Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys Asn Ile Lys Gly Ala Gly  
 355 360 365

Phe Gly Thr Arg Pro Thr Thr Asn Thr Gly Ser Gln Phe Ile Asp Ser  
 370 375 380

Ile Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asn Ser  
 385 390 395 400

Ser Ser Pro Arg Tyr Asp Ser Thr Cys Ser Leu Pro Asp Ala Ala Gln  
 405 410 415

Pro Ala Pro Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Gln Thr Leu  
 420 425 430

Val Ser Ala Ala Asn Pro Pro Leu  
 435 440

<210> 67  
 <211> 447  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Trichoderma reesei

<400> 67

Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30

Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45

Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60

Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80

Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val  
 85 90 95

Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala  
 100 105 110

Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr Ala Ala Ala Val Ala  
 115 120 125

Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu  
 130 135 140

Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly  
 145 150 155 160

Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys  
 165 170 175

Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val  
 180 185 190

Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu  
 195 200 205

Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala  
 210 215 220

Asn Leu Val Thr Asn Leu Gly Thr Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser  
 225 230 235 240

Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro  
 245 250 255

Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp  
 260 265 270

Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys  
 275 280 285

Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala  
 290 295 300

Asn Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly  
 305 310 315 320

Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr Ile His Ala Ile Gly Pro Leu  
 325 330 335

Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Asn Ala Phe Phe Ile Thr Asp Gln Gly  
 340 345 350

Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys  
 355 360 365

Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly  
 370 375 380

Asp Ser Leu Leu Asp Ser Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys  
 385 390 395 400

Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala Pro Arg Phe Asp Pro His Cys Ala  
 405 410 415

Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln  
 420 425 430



Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 435 440 445

<210> 68  
 <211> 447  
 <212> BEJOK  
 <213> Trichoderma reesei

<400> 68

Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30

Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45

Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60

Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80

Val Glu Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val  
 85 90 95

Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala  
 100 105 110

Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr Ala Ala Ala Val Ala  
 115 120 125

Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu  
 130 135 140

Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly  
 145 150 155 160

Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys  
 165 170 175

Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val  
 180 185 190

Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu  
 195 200 205

Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala  
 210 215 220

Asn Leu Val Thr Asn Leu Ser Thr Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser  
 225 230 235 240

Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro  
 245 250 255

Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp  
 260 265 270

Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys  
 275 280 285

Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala  
 290 295 300

Ser Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly  
 305 310 315 320

Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr Ile His Ala Ile Gly Pro Leu  
 325 330 335

Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Asn Ala Phe Phe Ile Thr Asp Gln Gly  
 340 345 350

Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys  
 355 360 365

Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly  
 370 375 380

Asp Ser Leu Leu Asp Ser Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys  
 385 390 395 400

Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala Pro Gln Phe Asp Pro His Cys Ala  
 405 410 415

Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln  
 420 425 430

Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 435 440 445

<210> 69  
 <211> 447  
 <212> BEJOK  
 <213> Trichoderma reesei

<400> 69

Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30

Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45

Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60

Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80

Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val  
 85 90 95

Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala  
 100 105 110

Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr Ala Ala Ala Val Ala  
 115 120 125

Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu  
 130 135 140

Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly  
 145 150 155 160

Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys  
 165 170 175

Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val  
 180 185 190

Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu  
 195 200 205

Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala  
 210 215 220

Asn Leu Val Thr Asn Leu Ser Thr Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser  
 225 230 235 240

Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro  
 245 250 255

Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp  
 260 265 270

Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys  
 275 280 285

Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala  
 290 295 300

Asn Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly  
 305 310 315 320

Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr Ile His Ala Ile Gly Pro Leu  
 325 330 335

Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Asn Ala Phe Phe Ile Thr Asp Gln Gly  
 340 345 350

Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys  
 355 360 365

Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly  
 370 375 380

Asp Ser Leu Leu Asp Ser Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys  
 385 390 395 400

Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala Pro Arg Phe Asp Pro His Cys Ala  
 405 410 415

Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln  
 420 425 430

Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu

435 440 445

<210> 70  
 <211> 447  
 <212> БЕЖОК  
 <213> *Trichoderma reesei*

<400> 70

Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30

Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45

Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60

Ser Ser Ala Thr Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80

Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val  
 85 90 95

Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala  
 100 105 110

Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr Ala Ala Ala Val Ala  
 115 120 125

Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu  
 130 135 140

Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly  
 145 150 155 160

Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys  
 165 170 175

Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val  
 180 185 190

Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu  
 195 200 205

Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala  
 210 215 220

Asn Leu Val Thr Asn Leu Gly Thr Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser  
 225 230 235 240

Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro  
 245 250 255

Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp  
 260 265 270

Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys

275 280 285

Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala  
 290 295 300

Ser Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly  
 305 310 315 320

Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr Ile His Ala Ile Gly Pro Leu  
 325 330 335

Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Asn Ala Phe Phe Ile Thr Asp Gln Gly  
 340 345 350

Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys  
 355 360 365

Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly  
 370 375 380

Asp Ser Leu Leu Asp Ser Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys  
 385 390 395 400

Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala Pro Arg Phe Asp Pro His Cys Ala  
 405 410 415

Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln  
 420 425 430

Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 435 440 445

<210> 71  
 <211> 447  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Trichoderma reesei

<400> 71

Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30

Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45

Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60

Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80

Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val  
 85 90 95

Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala  
 100 105 110

Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr Ala Ala Ala Val Ala

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

<210> 72  
 <211> 447  
 <212> BEJOK  
 <213> Trichoderma reesei  
  
 <400> 72  
  
 Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15  
  
 Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30  
  
 Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45  
  
 Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60  
  
 Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80  
  
 Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val  
 85 90 95  
  
 Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala  
 100 105 110  
  
 Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr Ala Ala Ala Val Ala  
 115 120 125  
  
 Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu  
 130 135 140  
  
 Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly  
 145 150 155 160  
  
 Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys  
 165 170 175  
  
 Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val  
 180 185 190  
  
 Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu  
 195 200 205  
  
 Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala  
 210 215 220  
  
 Asn Leu Val Thr Asn Leu Ser Thr Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser  
 225 230 235 240  
  
 Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro  
 245 250 255  
  
 Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp  
 260 265 270  
  
 Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys  
 275 280 285

Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala  
 290 295 300  
 Ser Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly  
 305 310 315 320  
 Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr Ile His Ala Ile Gly Pro Leu  
 325 330 335  
 Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Asn Ala Phe Phe Ile Thr Asp Gln Gly  
 340 345 350  
 Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys  
 355 360 365  
 Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly  
 370 375 380  
 Asp Ser Leu Leu Asp Ser Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala Pro Arg Phe Asp Pro His Cys Ala  
 405 410 415  
 Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln  
 420 425 430  
 Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 435 440 445  
 <210> 73  
 <211> 447  
 <212> BEJOK  
 <213> Trichoderma reesei  
 <400> 73  
 Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15  
 Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30  
 Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45  
 Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60  
 Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80  
 Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val  
 85 90 95  
 Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala  
 100 105 110  
 Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr Ala Ala Ala Val Ala  
 115 120 125



Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu  
 130 135 140  
 Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly  
 145 150 155 160  
 Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys  
 165 170 175  
 Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val  
 180 185 190  
 Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu  
 195 200 205  
 Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala  
 210 215 220  
 Asn Leu Val Thr Asn Leu Ser Thr Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser  
 225 230 235 240  
 Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro  
 245 250 255  
 Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp  
 260 265 270  
 Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys  
 275 280 285  
 Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala  
 290 295 300  
 Asn Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly  
 305 310 315 320  
 Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr Ile His Ala Ile Gly Pro Leu  
 325 330 335  
 Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Asn Ala Phe Phe Ile Thr Asp Gln Gly  
 340 345 350  
 Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys  
 355 360 365  
 Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly  
 370 375 380  
 Asp Ser Leu Leu Asp Ser Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala Pro Gln Phe Asp Pro His Cys Ala  
 405 410 415  
 Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln  
 420 425 430  
 Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 435 440 445

<210> 74  
 <211> 447  
 <212> БЕЖОК  
 <213> Trichoderma reesei  
  
 <400> 74  
  
 Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15  
  
 Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30  
  
 Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45  
  
 Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60  
  
 Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80  
  
 Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val  
 85 90 95  
  
 Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala  
 100 105 110  
  
 Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr Ala Ala Ala Val Ala  
 115 120 125  
  
 Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu  
 130 135 140  
  
 Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly  
 145 150 155 160  
  
 Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys  
 165 170 175  
  
 Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val  
 180 185 190  
  
 Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu  
 195 200 205  
  
 Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala  
 210 215 220  
  
 Asn Leu Val Thr Asn Leu Gly Thr Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser  
 225 230 235 240  
  
 Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro  
 245 250 255  
  
 Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp  
 260 265 270  
  
 Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys  
 275 280 285

Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala  
 290 295 300  
 Ser Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly  
 305 310 315 320  
 Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr Ile His Ala Ile Gly Pro Leu  
 325 330 335  
 Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Asn Ala Phe Phe Ile Thr Asp Gln Gly  
 340 345 350  
 Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys  
 355 360 365  
 Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly  
 370 375 380  
 Asp Ser Leu Leu Asp Ser Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala Pro Gln Phe Asp Pro His Cys Ala  
 405 410 415  
 Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln  
 420 425 430  
 Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 435 440 445  
 <210> 75  
 <211> 447  
 <212> BEJOK  
 <213> *Trichoderma reesei*  
 <400> 75  
 Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser  
 1 5 10 15  
 Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp  
 20 25 30  
 Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45  
 Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser  
 50 55 60  
 Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro  
 65 70 75 80  
 Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val  
 85 90 95  
 Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala  
 100 105 110  
 Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr Ala Ala Ala Val Ala  
 115 120 125

Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu  
 130 135 140

Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly  
 145 150 155 160

Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys  
 165 170 175

Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val  
 180 185 190

Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu  
 195 200 205

Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala  
 210 215 220

Asn Leu Val Thr Asn Leu Ser Thr Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser  
 225 230 235 240

Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro  
 245 250 255

Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp  
 260 265 270

Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys  
 275 280 285

Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala  
 290 295 300

Ser Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly  
 305 310 315 320

Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr Ile His Ala Ile Gly Pro Leu  
 325 330 335

Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Asn Ala Phe Phe Ile Thr Asp Gln Gly  
 340 345 350

Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys  
 355 360 365

Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly  
 370 375 380

Asp Ser Leu Leu Asp Ser Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys  
 385 390 395 400

Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala Pro Gln Phe Asp Pro His Cys Ala  
 405 410 415

Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln  
 420 425 430

Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 435 440 445

<210> 76

<211> 453  
 <212> BEJOK  
 <213> Humicola insolens

<400> 76

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

290 295 300

Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser Ile Ser  
305 310 315 320

Ser Pro Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Lys His  
325 330 335

Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly Phe Pro Ala  
340 345 350

Gln Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln  
355 360 365

Lys Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Ala Ile Gly Thr Gly Phe Gly Met  
370 375 380

Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Gln Tyr Val Asp Ala Phe Val Trp  
385 390 395 400

Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr Ala Ala  
405 410 415

Arg Tyr Asp Pro His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys Pro Ala Pro  
420 425 430

Glu Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Arg Asn  
435 440 445

Ala Asn Pro Pro Phe  
450

<210> 77  
<211> 440  
<212> БЕЛОК  
<213> Phanerochaete chrysosporium

<400> 77

Ala Ser Ser Glu Trp Gly Gln Cys Gly Gly Ile Gly Trp Thr Gly Pro  
1 5 10 15

Thr Thr Cys Val Ser Gly Thr Thr Cys Thr Val Leu Asn Pro Tyr Tyr  
20 25 30

Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ser Ala Val Thr Thr Thr Ser Val Ile Thr  
35 40 45

Ser His Ser Ser Ser Val Ser Ser Val Ser Ser His Ser Gly Ser Ser  
50 55 60

Thr Ser Thr Ser Ser Pro Thr Gly Pro Thr Gly Thr Asn Pro Pro Pro  
65 70 75 80

Pro Pro Ser Ala Asn Asn Pro Trp Thr Gly Phe Gln Ile Phe Leu Ser  
85 90 95

Pro Tyr Tyr Ala Asn Glu Val Ala Ala Ala Lys Gln Ile Thr Asp  
100 105 110

Pro Thr Leu Ser Ser Lys Ala Ala Ser Val Ala Asn Ile Pro Thr Phe

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

<210> 78  
 <211> 459  
 <212> BEJOK  
 <213> Trichoderma reesei  
  
 <400> 78  
  
 Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Glu Phe Leu Glu Ala Ser Cys Ser  
 1 5 10 15  
  
 Ser Val Trp Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser Gly Pro Thr Cys  
 20 25 30  
  
 Cys Ala Ser Gly Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp Tyr Tyr Ser Gln  
 35 40 45  
  
 Cys Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr Arg Ala Ala Ser  
 50 55 60  
  
 Thr Thr Ser Arg Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser Ser Ser Ala Thr  
 65 70 75 80  
  
 Pro Pro Pro Gly Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro Val Gly Ser Gly  
 85 90 95  
  
 Thr Ala Thr Tyr Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala  
 100 105 110  
  
 Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu  
 115 120 125  
  
 Thr Gly Ala Met Ala Thr Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser  
 130 135 140  
  
 Phe Met Trp Leu Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr  
 145 150 155 160  
  
 Leu Ala Asp Ile Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly Asn Tyr Ala Gly  
 165 170 175  
  
 Gln Phe Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala  
 180 185 190  
  
 Ser Asn Gly Glu Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys  
 195 200 205  
  
 Asn Tyr Ile Asp Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu Tyr Ser Asp Ile  
 210 215 220  
  
 Arg Thr Leu Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Leu Val Thr  
 225 230 235 240  
  
 Asn Leu Gly Thr Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser Ala Tyr Leu Glu  
 245 250 255  
  
 Cys Ile Asn Tyr Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met  
 260 265 270  
  
 Tyr Leu Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln  
 275 280 285



Asp Pro Ala Ala Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser  
 290 295 300  
 Pro Arg Ala Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Gly  
 305 310 315 320  
 Trp Asn Ile Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly Asn Ala Val Tyr  
 325 330 335  
 Asn Glu Lys Leu Tyr Ile His Ala Ile Gly Pro Leu Leu Ala Asn His  
 340 345 350  
 Gly Trp Ser Asn Ala Phe Phe Ile Thr Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys  
 355 360 365  
 Gln Pro Thr Gly Gln Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys Asn Val Ile Gly  
 370 375 380  
 Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly Asp Ser Leu Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser  
 405 410 415  
 Asp Ser Ser Ala Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala  
 420 425 430  
 Leu Gln Pro Ala Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val  
 435 440 445  
 Gln Leu Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 450 455  
 <210> 79  
 <211> 484  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Podospora anserina  
 <400> 79  
 Met Ala Lys Arg Leu Leu Leu Thr Ala Ala Leu Ala Ala Thr Thr Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Ala Pro Val Ile Glu Glu Arg Gln Asn Cys Gly Ser Val Trp Ser  
 20 25 30  
 Gln Cys Gly Gly Gln Gly Trp Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Ser Gly  
 35 40 45  
 Ser Thr Cys Val Ala Gln Asn Gln Trp Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly  
 50 55 60  
 Ser Gln Val Thr Thr Thr Ala Gln Ala Pro Ser Ser Thr Arg Thr Thr  
 65 70 75 80  
 Thr Ser Ser Ser Ser Arg Pro Thr Ser Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ala  
 85 90 95  
 Val Asn Val Pro Thr Thr Thr Thr Ser Ala Gly Ala Ser Val Thr Val  
 100 105 110

Pro Pro Gly Gly Gly Ala Ser Ser Thr Ala Ser Tyr Ser Gly Asn Pro  
 115 120 125  
 Phe Leu Gly Val Gln Gln Trp Ala Asn Ser Tyr Tyr Ser Ser Glu Val  
 130 135 140  
 His Thr Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Pro Met Ala Thr Lys Ala  
 145 150 155 160  
 Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Gln Trp Met Asp Arg Asn Val  
 165 170 175  
 Thr Val Asp Thr Leu Phe Ser Gly Thr Leu Ala Asp Ile Arg Ala Ala  
 180 185 190  
 Asn Arg Ala Gly Ala Asn Pro Pro Tyr Ala Gly Ile Phe Val Val Tyr  
 195 200 205  
 Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn Gly Glu Trp  
 210 215 220  
 Ala Ile Ala Asp Gly Gly Ala Ala Lys Tyr Lys Ala Tyr Ile Asp Arg  
 225 230 235 240  
 Ile Arg His His Leu Val Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Ile Leu Val  
 245 250 255  
 Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn Val Pro  
 260 265 270  
 Lys Cys Gln Gly Ala Ala Asn Thr Tyr Lys Glu Leu Thr Val Tyr Ala  
 275 280 285  
 Leu Lys Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly  
 290 295 300  
 His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gly Pro Ala Ala Glu  
 305 310 315 320  
 Leu Phe Ala Gly Ile Tyr Lys Asp Ala Gly Arg Pro Thr Ser Leu Arg  
 325 330 335  
 Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Gly Trp Ser Leu Ser Ser  
 340 345 350  
 Ala Pro Ser Tyr Thr Thr Pro Asn Pro Asn Phe Asp Glu Lys Arg Phe  
 355 360 365  
 Val Gln Ala Phe Ser Pro Leu Leu Thr Ala Ala Gly Phe Pro Ala His  
 370 375 380  
 Phe Ile Thr Asp Thr Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Leu  
 385 390 395 400  
 Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Ala Ile Gly Thr Gly Phe Gly Pro Arg  
 405 410 415  
 Pro Thr Thr Asp Thr Gly Leu Asp Ile Glu Asp Ala Phe Val Trp Ile  
 420 425 430

Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr Ala Ala Arg  
 435 440 445  
 Tyr Asp His His Cys Gly Phe Ala Asp Ala Leu Lys Pro Ala Pro Glu  
 450 455 460  
 Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Thr Asn Ala  
 465 470 475 480  
 Asn Pro Pro Phe

<210> 80  
 <211> 485  
 <212> БЕЖОК  
 <213> Chaetomium Globosum

<400> 80

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

Trp Ser Ile Ala Asn Gly Gly Ala Ala Asn Tyr Lys Ala Tyr Ile Lys  
 225 230 235 240

Arg Ile Arg Glu Leu Ile Ile Gln Tyr Ser Asp Ile Arg Met Leu Leu  
 245 250 255

Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Gly Val  
 260 265 270

Ala Lys Cys Ala Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Lys Glu Leu Thr Ile His  
 275 280 285

Ala Leu Lys Glu Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala  
 290 295 300

Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln Pro Ala Ala  
 305 310 315 320

Asp Leu Phe Ala Thr Leu Tyr Lys Asp Ala Gly Arg Pro Ala Ala Val  
 325 330 335

Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser Val Ser  
 340 345 350

Ser Ala Pro Ala Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Lys His  
 355 360 365

Tyr Val Glu Ala Phe Ser Pro Leu Leu Thr Ala Ala Gly Phe Pro Ala  
 370 375 380

His Phe Ile Thr Asp Thr Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln  
 385 390 395 400

Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Ala Val Gly Thr Gly Phe Gly Gln  
 405 410 415

Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly His Asp Leu Leu Asp Ala Phe Val Trp  
 420 425 430

Ile Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr Thr Ala Ala  
 435 440 445

Arg Tyr Asp His Asn Cys Gly Leu Ala Asp Ala Leu Lys Pro Ala Pro  
 450 455 460

Glu Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Thr Asn  
 465 470 475 480

Ala Asn Pro Pro Phe  
 485

<210> 81  
 <211> 487  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Magnaporthe grisea

<400> 81

Met Ala Ser Lys Leu Phe Leu Ala Ala Ala Leu Leu Gln Gly Ala Leu  
 1 5 10 15

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

340 345 350  
 Thr Thr Ala Pro Ser Tyr Thr Thr Pro Asn Pro Asn Phe Asp Glu Lys  
 355 360 365  
 Lys Tyr Ile Ser Ala Phe Ala Pro Leu Leu Ala Ala Lys Gly Trp Ser  
 370 375 380  
 Ala His Phe Ile Ile Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly  
 385 390 395 400  
 Gln Lys Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Gln Gln Gly Val Gly Phe Gly  
 405 410 415  
 Arg Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly Ser Glu Leu Ala Asp Ala Phe Val  
 420 425 430  
 Trp Ile Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Val Ser Asp Pro Thr Ala  
 435 440 445  
 Pro Arg Phe Asp His Phe Cys Gly Thr Asp Tyr Gly Ala Met Ser Asp  
 450 455 460  
 Ala Pro Gln Ala Gly Gln Trp Phe Gln Lys Tyr Phe Glu Met Leu Leu  
 465 470 475 480  
 Thr Asn Ala Asn Pro Pro Leu  
 485  
 <210> 82  
 <211> 421  
 <212> BEJOK  
 <213> Sclerotinia sclerotiorum  
 <400> 82  
 Met Gly Leu Lys Asn Val Leu Leu Ala Ala Ala Val Ala Pro Thr  
 1 5 10 15  
 Val Tyr Ala Gln Gly Ala Gly Tyr Ser Gln Cys Gly Gly Gln Gly Trp  
 20 25 30  
 Ser Gly Ala Thr Thr Cys Val Ser Gly Phe Thr Cys Thr Tyr Thr Asn  
 35 40 45  
 Glu Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ser  
 50 55 60  
 Ser Arg Pro Thr Thr Thr Ala Pro Thr Thr Ile Val Thr Ser Thr Lys  
 65 70 75 80  
 Ala Ser Thr Thr Thr Gly Ser Ser Ala Thr Thr Thr Ala Ala Pro Ala  
 85 90 95  
 Ala Gly Asn Pro Phe Val Gly Lys Ala Leu Tyr Val Asn Pro Tyr Tyr  
 100 105 110  
 Ala Ser Glu Ile Ser Ala Ser Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met  
 115 120 125  
 Ala Thr Lys Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Thr Phe Phe Trp Leu

130 135 140

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

Arg Ala Leu Asn Lys Ala Gly Ala Asn Pro Pro Val Ala Gly Thr Phe  
165 170 175

Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn  
180 185 190

Gly Glu Tyr Ser Ile Ala Asn Asn Gly Val Ala Asn Tyr Lys Ala Tyr  
195 200 205

Ile Asp Ser Ile Val Thr Ile Leu Lys Asn Tyr Ser Asp Thr Ser Val  
210 215 220

Ile Leu Ile Ile Val Asp Leu Pro Asn Val Ser Met Tyr Leu Asp Ala  
225 230 235 240

Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Ser Ala Asn Ile Gly Pro Ala Ala  
245 250 255

Gln Leu Phe Gly Gln Val Tyr Lys Ala Ala Gly Ser Pro Ser Gln Val  
260 265 270

Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Thr Ser Ser  
275 280 285

Ser Cys Pro Ser Tyr Thr Ser Gly Asp Ser Asn Cys Asn Glu Lys Leu  
290 295 300

Tyr Ile Asn Ala Leu Ala Pro Leu Leu Thr Ala Gln Gly Phe Pro Ala  
305 310 315 320

His Phe Ile Met Asp Thr Gly Arg Asn Gly Val Gln Pro Thr Ala Gln  
325 330 335

Gln Ala Trp Gly Asp Trp Cys Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Val  
340 345 350

Arg Pro Thr Thr Asn Thr Gly Asp Ala Leu Glu Asp Ala Phe Val Trp  
355 360 365

Val Lys Pro Gly Gly Glu Ala Asp Gly Thr Ser Asn Thr Thr Ala Ala  
370 375 380

Arg Tyr Asp Phe His Cys Gly Leu Ser Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro  
385 390 395 400

Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Ala Gln Leu Leu Thr Asn  
405 410 415

Ala Asn Pro Ser Phe  
420

<210> 83  
<211> 449  
<212> BEJOK  
<213> Phaeosphaeria nodorum

&lt;400&gt; 83

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



Tyr Thr Gln Gly Asn Thr Asn Cys Asp Glu Lys Arg Tyr Val Asn Ala  
 325 330 335  
 Leu Ala Pro Leu Leu Val Lys Asn Gly Phe Pro Ala His Phe Leu Thr  
 340 345 350  
 Asp Thr Gly Arg Asn Gly Val Gln Pro Thr Lys Gln Gln Ala Trp Gly  
 355 360 365  
 Asp Trp Cys Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ser  
 370 375 380  
 Thr Thr Asp Asp Pro Leu Leu Asp Ala Tyr Val Trp Val Lys Pro Gly  
 385 390 395 400  
 Gly Glu Gly Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser Ala Val Arg Tyr Asp Ala  
 405 410 415  
 His Cys Gly Tyr Ala Asp Ala Leu Lys Pro Ala Pro Glu Ala Gly Ser  
 420 425 430  
 Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Ser Asn Ala Ser Pro Ala  
 435 440 445

Phe

<210> 84  
 <211> 438  
 <212> BEJOK  
 <213> Agaricus bisporus

<400> 84

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

Gly Gly Tyr Leu Ala Asp Ala Gln Ser Lys Asn Gln Leu Val Gln Ile  
 145 150 155 160  
 Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn  
 165 170 175  
 Gly Glu Phe Ser Leu Ala Asn Asp Gly Leu Asn Lys Tyr Lys Asn Tyr  
 180 185 190  
 Val Asp Gln Ile Ala Ala Gln Ile Lys Gln Phe Pro Asp Val Ser Val  
 195 200 205  
 Val Ala Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Leu Val Thr Asn Leu  
 210 215 220  
 Asn Val Gln Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser Ala Tyr Lys Glu Gly Val  
 225 230 235 240  
 Ile Tyr Ala Ile Gln Lys Leu Asp Ala Val Gly Val Thr Met Tyr Ile  
 245 250 255  
 Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Leu Ser Pro  
 260 265 270  
 Ala Ala Gln Leu Phe Ala Gln Ile Tyr Arg Asp Ala Gly Ser Pro Arg  
 275 280 285  
 Asn Leu Arg Gly Ile Ala Thr Asn Val Ala Asn Phe Asn Ala Leu Arg  
 290 295 300  
 Ala Ser Ser Pro Asp Pro Ile Thr Gln Gly Asn Ser Asn Tyr Asp Glu  
 305 310 315 320  
 Ile His Tyr Ile Glu Ala Leu Ala Pro Met Leu Ser Asn Ala Gly Phe  
 325 330 335  
 Pro Ala His Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Val Gln Asn Ile  
 340 345 350  
 Arg Asp Gln Trp Gly Asp Trp Cys Asn Val Lys Gly Ala Gly Phe Gly  
 355 360 365  
 Gln Arg Pro Thr Thr Asn Thr Gly Ser Ser Leu Ile Asp Ala Ile Val  
 370 375 380  
 Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ser  
 385 390 395 400  
 Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ser Leu Ser Asp Ala His Gln Pro Ala  
 405 410 415  
 Pro Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Thr Leu Val Ala  
 420 425 430  
 Asn Ala Asn Pro Ala Leu  
 435  
 <210> 85  
 <211> 443  
 <212> BEJOK

&lt;213&gt; Lentinula edodes

&lt;400&gt; 85

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

Ala Asn Tyr Asn Ala Leu Val Ala Thr Thr Pro Asp Pro Ile Thr Gln  
 305 310 315 320

Gly Asp Pro Asn Tyr Asp Glu Met Leu Tyr Ile Glu Ala Leu Ala Pro  
 325 330 335

Leu Leu Gly Ser Phe Pro Ala His Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser  
 340 345 350

Gly Val Gln Asp Ile Arg Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys Asn Val Leu  
 355 360 365

Gly Ala Gly Phe Gly Thr Gln Pro Thr Thr Asn Thr Gly Ser Ser Leu  
 370 375 380

Ile Asp Ser Ile Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr  
 385 390 395 400

Ser Asn Thr Ser Ser Pro Arg Tyr Asp Ala His Cys Gly Leu Pro Asp  
 405 410 415

Ala Thr Pro Asn Ala Pro Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe  
 420 425 430

Glu Thr Leu Val Glu Lys Ala Asn Pro Pro Leu  
 435 440

<210> 86  
 <211> 460  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Coniophora puteana

<400> 86

Met Phe Lys Phe Ala Ala Leu Ser Ala Phe Val Ala Leu Val Pro Leu  
 1 5 10 15

Leu Val Asn Ala Gln Val Ala Ala Tyr Gly Gln Cys Gly Gly Gln Asp  
 20 25 30

Trp Thr Gly Ala Thr Ala Cys Ala Ser Gly Thr Ala Cys Thr Lys Val  
 35 40 45

Asn Asp Tyr Tyr Tyr Gln Cys Leu Pro Gly Ser Ser Gly Ser Ser Val  
 50 55 60

Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ser Ala Pro Ser Pro Thr Ser  
 65 70 75 80

Thr Val Pro Thr Ser Thr Ser Ser Ala Ser Thr Ala Pro Ser Ser Thr  
 85 90 95

Ser Thr Ser Ser Ala Ala Ser Ser Asp Asn Pro Tyr Thr Gly Tyr Gln  
 100 105 110

Ile Phe Leu Asn Pro Glu Tyr Ala Ser Glu Val Gln Ala Ala Ile Pro  
 115 120 125

Ser Ile Thr Asp Ser Ala Val Ala Ala Lys Ala Leu Lys Val Ala Glu  
 130 135 140

Val Pro Val Phe Phe Trp Leu Asp Gln Val Ala Lys Val Pro Asp Leu  
 145 150 155 160

Glu Thr Tyr Leu Ala Ala Ala Asp Lys Gln Gly Lys Ser Ser Gly Gln  
 165 170 175

Lys Gln Leu Leu Gln Ile Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys  
 180 185 190

Ala Ala Asn Ala Ser Asn Gly Glu Phe Ser Ile Ser Asp Asp Gly Gln  
 195 200 205

Ala Lys Tyr Glu Asn Tyr Ile Asp Gln Ile Val Ala Ile Val Lys Lys  
 210 215 220

Tyr Pro Asp Val Arg Val Val Ala Val Val Glu Pro Asp Ser Met Gly  
 225 230 235 240

Asn Leu Val Thr Asn Met Asp Leu Pro Lys Cys Ser Ala Ala Ala Pro  
 245 250 255

Thr Tyr Lys Thr Cys Ile Asn Tyr Ala Ile Ala Gln Leu Ser Ser Ala  
 260 265 270

Gly Val Tyr Met Tyr Val Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp  
 275 280 285

Pro Asn Asn Leu Ala Pro Ala Ala Gln Leu Phe Gly Glu Leu Tyr Glu  
 290 295 300

Thr Ser Gly Lys Ser Ala Tyr Phe Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala  
 305 310 315 320

Asn Tyr Asn Ala Leu Asn Thr Ser Ser Pro Asp Pro Cys Thr Gln Asn  
 325 330 335

Ala Pro Asn Tyr Asp Glu Met Leu Tyr Ile Asn Ala Leu Ser Pro Leu  
 340 345 350

Leu Gln Gln Gln Gly Phe Ser Ala Gln Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg  
 355 360 365

Ser Gly Val Gln Asn Ile Arg Asn Ala Trp Gly Asp Trp Cys Asn Ile  
 370 375 380

Lys Gly Ala Gly Phe Gly Ile Arg Pro Thr Thr Asp Thr Gly Ser Pro  
 385 390 395 400

Leu Ile Asp Ser Ile Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly  
 405 410 415

Thr Ser Asn Ser Ser Ala Pro Arg Tyr Asp Ser Thr Cys Ser Leu Ser  
 420 425 430

Asp Ser Leu Gln Pro Ala Pro Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Gln Tyr  
 435 440 445

Phe Glu Ala Leu Val Thr Asn Ala Val Pro Ser Leu  
 450 455 460

<210> 87

<211> 442  
 <212> BEJOK  
 <213> Volvariella volvacea

<400> 87

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

115

290 295 300

Asn Ala Leu Ser Ala Ser Ser Pro Asp Pro Val Thr Gln Gly Asn Pro  
 305 310 315 320

Asn Tyr Asp Glu Leu His Tyr Ile Asn Ala Leu Ala Pro Ala Leu Gln  
 325 330 335

Ser Gly Gly Phe Pro Ala His Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly  
 340 345 350

Val Gln Asn Ile Arg Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys Asn Val Lys Gly  
 355 360 365

Ala Gly Phe Gly Gln Arg Pro Thr Leu Ser Thr Gly Ser Ser Leu Ile  
 370 375 380

Asp Ala Ile Val Trp Ile Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Thr  
 385 390 395 400

Asn Thr Ser Ser Pro Arg Tyr Asp Ser His Cys Gly Leu Ser Asp Ala  
 405 410 415

Thr Pro Asn Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu  
 420 425 430

Thr Leu Val Arg Asn Ala Ser Pro Pro Leu  
 435 440

<210> 88  
 <211> 389  
 <212> БЕЖОК  
 <213> Coniophora puteana

<400> 88

Met Phe Ser Pro Val Val Leu Gly Ala Leu Ala Ala Leu Leu Pro Ala  
 1 5 10 15

Ala Val Gln Ala Met Pro Ala Ser Thr Gln Ala Arg Ala Ala Asp Ala  
 20 25 30

Thr Ala Asn Pro Tyr Thr Gly Tyr Thr Ile Phe Lys Asn Pro Glu Tyr  
 35 40 45

Val Ala Glu Val Gln Ala Ala Val Gln Gln Ile Ser Asp Ser Ser Leu  
 50 55 60

Ala Ser Ala Ala Ala Gly Val Glu Asp Val Pro Val Phe Phe Trp Leu  
 65 70 75 80

Asp Gln Val Ala Lys Val Pro Asn Leu Thr Thr Tyr Leu Ala Ala Ala  
 85 90 95

Asp Ala Glu Ala Lys Ser Ser Gly Ser Gln Gln Leu Phe Gln Ile Val  
 100 105 110

Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn Gly  
 115 120 125

Glu Phe Ser Ile Ser Asp Asn Gly Gln Ala Asn Tyr Glu Asn Tyr Ile

130 135 140

Asp Gln Ile Val Ala Ser Ile Lys Gln Tyr Pro Asp Val Arg Val Val  
 145 150 155 160

Ala Val Val Glu Pro Asp Ser Met Ala Asn Leu Val Thr Asn Leu Ser  
 165 170 175

Val Gln Lys Cys Ala Asp Ala Glu Ser Thr Tyr Lys Thr Cys Val Ala  
 180 185 190

Tyr Ala Ile Glu Gln Leu Ala Thr Val Gly Val Tyr Met Tyr Leu Asp  
 195 200 205

Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Leu Ser Pro Ala  
 210 215 220

Ala Glu Leu Phe Ala Gln Met Tyr Ser Thr Thr Gly Ser Ser Pro Tyr  
 225 230 235 240

Phe Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ser Leu Thr Thr  
 245 250 255

Asp Ser Pro Asp Pro Ile Thr Ser Gly Asp Ser Asn Tyr Asp Glu Leu  
 260 265 270

Leu Tyr Ile Glu Ala Leu Ser Pro Leu Leu Val Asp Asn Gly Phe Pro  
 275 280 285

Ala Gln Phe Ile Val Glu Gln Ala Arg Ser Gly Val Gln Asn Ile Arg  
 290 295 300

Ser Ala Trp Gly Asp Trp Cys Asn Val Lys Gly Ala Gly Phe Gly Leu  
 305 310 315 320

Arg Pro Ser Thr Asp Thr Pro Ser Ser Leu Ile Asp Ser Ile Val Trp  
 325 330 335

Val Lys Pro Gly Gly Glu Ala Asp Gly Thr Ser Asn Ser Ser Ala Ala  
 340 345 350

Arg Tyr Asp Tyr His Cys Ser Leu Ser Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro  
 355 360 365

Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Thr Tyr Phe Glu Asp Leu Val Ser Gly  
 370 375 380

Ala Asn Pro Ala Phe  
 385

<210> 89  
 <211> 454  
 <212> БЕЖОК  
 <213> Coprinopsis cinerea okayama

<400> 89

Met Leu Lys Gly Ser Lys Phe Phe Ala Leu Ser Leu Ala Leu Leu Pro  
 1 5 10 15

Ala Leu Val Gln Ala Gln Arg Pro Leu Tyr Ala Gln Cys Gly Gly Thr





Asp Ala Lys Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Val Gln Asn Ile  
 355 360 365

Arg Gln Glu Trp Gly Asn Trp Cys Asn Val Tyr Gly Ala Gly Phe Gly  
 370 375 380

Met Arg Pro Thr Leu Asn Thr Pro Ser Ser Ala Ile Asp Ala Ile Val  
 385 390 395 400

Trp Ile Lys Pro Gly Gly Glu Ala Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser Ala  
 405 410 415

Pro Arg Tyr Asp Thr His Cys Gly Lys Ser Asp Ser His Lys Pro Ala  
 420 425 430

Pro Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Glu Tyr Phe Val Asn Leu Val Lys  
 435 440 445

Asn Ala Asn Pro Pro Leu  
 450

<210> 90  
 <211> 361  
 <212> BEJOK  
 <213> Moniliophthora perniciosa

<400> 90

Ile Pro Gly Ser Asp Pro Gly Asn Pro Gly Pro Thr Ser Ser Ser Thr  
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Thr Ala Ala Pro Pro Thr Asn Thr Gln Ser Pro Val Glu  
 20 25 30

Asp Asn Pro Tyr Thr Gly Tyr Thr Ile Tyr Leu Ser Pro Tyr Tyr Ala  
 35 40 45

Asp Glu Ile Asp Ala Ala Ala Ala Lys Ile Thr Asp Pro Thr Leu Lys  
 50 55 60

Val Gln Ala Leu Lys Val Lys Glu Ile Pro Thr Phe Ile Trp Phe Asp  
 65 70 75 80

Thr Thr Ala Lys Leu Ser Thr Leu Glu Pro Tyr Leu Lys Asp Ala Ser  
 85 90 95

Ala Lys Gly Lys Ala Glu Gly Lys Lys Tyr Leu Leu Gln Ile Val Val  
 100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Glu Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu  
 115 120 125

Leu Ser Ile Asp Asn Gly Gly Glu Val Lys Ser Arg Glu Tyr Ile Asp  
 130 135 140

Thr Met Val Ala Thr Ile Lys Lys Tyr Pro Asp Val Arg Val Val Ala  
 145 150 155 160

Val Val Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Leu Val Thr Asn Leu Asn Val  
 165 170 175

Gln Lys Cys Ser Lys Ala Gln Thr Ile Tyr Lys Thr Ser Thr Gln Tyr  
 180 185 190

Ala Leu Lys Gln Leu Asp Thr Ala Gly Val Tyr Met Tyr Leu Asp Ala  
 195 200 205

Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Leu Thr Pro Thr Ala  
 210 215 220

Gln Leu Phe Gln Gln Val Trp Gln Asp Ala Gly Ser Pro Lys Phe Val  
 225 230 235 240

Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Phe Asn Ala Leu Arg Ala Ala  
 245 250 255

Ser Pro Asp Pro Val Thr Ser Gln Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Ile His  
 260 265 270

Tyr Ile Glu Gly Arg Ala Gly Gln Gln Asn Leu Arg Lys Glu Trp Gly  
 275 280 285

Asp Trp Cys Asn Val Lys Gly Ala Gly Phe Gly Thr Arg Pro Thr Thr  
 290 295 300

Asn Thr Gly Ser Ser Leu Ile Asp Ser Ile Val Trp Val Lys Pro Gly  
 305 310 315 320

Gly Glu Ser Ala Arg Phe Asp Ala Lys Cys Val Ser Ala Ser Ser His  
 325 330 335

Val Pro Ala Pro Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Glu Tyr Phe Glu Ala  
 340 345 350

Leu Val Arg Asn Ala Asn Pro Ala Leu  
 355 360

<210> 91  
 <211> 460  
 <212> BEJOK  
 <213> *Piromyces rhizinflatus*

<400> 91

Met Lys Phe Ser Thr Leu Ile Gly Thr Leu Phe Ala Thr Gly Ala Leu  
 1 5 10 15

Ala Ser Ser Cys His Arg Asp Tyr Pro Cys Cys Asn Asp Cys Asn Val  
 20 25 30

Val Tyr Gln Asp Trp Glu Arg Asp Trp Gly Val Leu Asn Gly Gln Glu  
 35 40 45

Trp Cys Phe Ile Asp Lys Asn Arg Cys Asn Gly Gly Gly Tyr Cys Lys  
 50 55 60

Phe Glu Ser Leu Gly Tyr Pro Cys Cys Asn Gly Cys Asp Val Tyr Tyr  
 65 70 75 80

Thr Asp Asn Asp Gly Arg Trp Gly Val Glu Asn Gly Asn Trp Cys Gly  
 85 90 95

Ile Arg Asp Asp Lys Cys Asn Gly Tyr Gln Gln Pro Arg Thr Thr Thr  
 100 105 110

Thr Thr Arg Thr Thr Thr Arg Thr Thr Thr Thr Gln Arg Pro Val Gln  
 115 120 125

Thr Asn Val Ser Asp Asn Phe Phe Glu Asn Thr Leu Tyr Ser Asn Phe  
 130 135 140

Lys Phe Gln Gly Glu Val Gln Ser Ser Ile Gln Lys Leu Ser Gly Asp  
 145 150 155 160

Met Ala Lys Lys Ala Glu Lys Val Lys Tyr Val Pro Thr Ala Val Trp  
 165 170 175

Leu Ala Trp Glu Gly Ala Pro Arg Glu Val Pro Gln Tyr Leu Asp Asp  
 180 185 190

Ala Gly Ser Lys Thr Val Val Phe Val Leu Tyr Met Ile Pro Thr Arg  
 195 200 205

Asp Cys Asn Ala Asn Ala Ser Val Gly Gly Ser Ala Thr Leu Glu Lys  
 210 215 220

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

Asn Ser Lys Ile Val Met Ile Leu Glu Pro Asp Thr Ile Gly Asn Leu  
 245 250 255

Val Thr Ala Asn Asn Ala Asn Cys Met Asn Val Gln Asn Leu His Lys  
 260 265 270

Gln Gly Leu Ala Tyr Ala Ile Ser Lys Phe Gly Thr Gln Lys Asn Val  
 275 280 285

Arg Val Tyr Leu Asp Ala Ala His Gly Ala Trp Leu Ser Ser His Ala  
 290 295 300

Asp Lys Thr Ala Gln Val Ile Lys Glu Ile Leu Asn Asn Ala Gly Ser  
 305 310 315 320

Gly Lys Leu Arg Gly Ile Thr Thr Asn Val Ser Asn Tyr Gln Thr Val  
 325 330 335

Asn Asp Glu Tyr Ser Tyr Gln Met Arg Leu Asn Ser Ala Leu Gln Asn  
 340 345 350

Leu Gly Val Arg Asp Leu His Tyr Ile Ile Asp Thr Ser Arg Asn Gly  
 355 360 365

Ala Asn Ile Ala Gln Gln Phe Asn Gln Ser Gly Thr Trp Cys Asn Phe  
 370 375 380

Lys Gly Ala Gly Leu Gly Ala Arg Pro Gln Ala Asn Pro Asp Ser Ser  
 385 390 395 400

Lys Pro Leu Leu Asp Ala Tyr Met Trp Ile Lys Thr Pro Gly Glu Ala  
 405 410 415

121

Asp Gly Ser Ser Ser Gly Ser Arg Ala Asp Pro Val Cys Gly Arg Trp  
420 425 430

Asp Ser Leu Gln Gly Ala Pro Asp Ala Gly Ser Trp Phe His Asp Tyr  
435 440 445

Phe Val Met Leu Leu Gln Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
450 455 460

<210> 92  
<211> 518  
<212> BEJOK  
<213> *Piromyces rhizinflatus*

<400> 92

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

Phe Ala Asp Ala Ala Cys Ala Gly Pro Tyr Ala Gln Cys Gly Gly Asn  
20 25 30

Asn Phe Asn Gly Glu Asn Cys Cys Gln Ser Gly Tyr Lys Cys Val Ala  
35 40 45

Ile Asn Glu Trp Tyr Ser Gln Cys Gln Glu Gly Ala Ala Glu Pro Glu  
50 55 60

Pro Val Pro Gln Ser Ser Ala Ala Asp Asp Gln Trp Asn Asn Asn Asn  
65 70 75 80

Gln Trp Asn Asn Asn Gln Gln Asn Asn Gln Trp Asn Asn Pro Trp Asp  
85 90 95

Asn Asn Asn Asn Gln Trp Asn Asn Asn Gln Trp Asn Asn Asn Gln Gln  
100 105 110

Asn Asn Gln Trp Asn Asn Asn Gln Gln Gln Asn Asn Gln Trp Asp Asn  
115 120 125

Asn Asn Gln Trp Asn Asn Asn Gln Trp Asn Asn Asn Gln Gln Gln Asn  
130 135 140

Asn Gln Gln Gln Asn Asn Gln Gln Gln Asn Asn Gln Trp Asn Asn Asn  
145 150 155 160

Asn Gln Trp Asn Asn Asn Gln Gln Gln Asn Asn Gln Gln Gln Asn Asn  
165 170 175

Gln Ala Pro Ala Gln Ser Asn Gly Gly Gly Ala Ser Gly Ser Ser Gln  
180 185 190

Asn Phe Phe Thr Asn Glu Ile Tyr Ala Asn Pro Arg Phe Ile Glu Glu  
195 200 205

Ile Asp Ser Ser Ile Pro Lys Leu Thr Pro Glu Leu Ala Ala Lys Ala  
210 215 220

Glu Lys Val Lys Gln Val Pro Thr Ala Val Trp Leu Ala Trp Asp Gly  
225 230 235 240

Ala Pro Gly Glu Val Glu Gly His Leu Lys Ala Ala Gly Ser Lys Thr  
 245 250 255

Val Val Phe Ile Leu Tyr Met Ile Pro Thr Arg Asp Cys Asn Ser Asn  
 260 265 270

Ala Ser Ala Gly Gly Ala Ser Asp Leu Asn Lys Tyr Lys Gly Tyr Val  
 275 280 285

Asp Asp Ile Ala Gly Thr Ile Lys Ser His Pro Glu Ser Lys Val Val  
 290 295 300

Met Ile Val Glu Pro Asp Thr Leu Gly Asn Leu Val Thr Gly Ser Ser  
 305 310 315 320

Glu Ala Cys Lys Asn Val His Ser Leu His Lys Ser Ala Leu Ser Tyr  
 325 330 335

Ala Val Asn Val Phe Gly Ala Met Ser Asn Val Ser Val Tyr Leu Asp  
 340 345 350

Ala Ala His Gly Lys Trp Leu Gly Gly Ser Thr Asp Lys Val Ala Ser  
 355 360 365

Val Leu Lys Glu Ile Leu Asp Asn Ala Pro Asn Gly Lys Ile Arg Gly  
 370 375 380

Leu Ser Thr Asn Val Ser Asn Tyr Gln Pro Leu Ser Ser Glu Ala Gln  
 385 390 395 400

Tyr His Gln Gly Leu Ser Ser Ala Leu Ala Ala Val Gly Tyr Pro Gly  
 405 410 415

Met Lys Phe Val Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Val Asp Val Ser Ser  
 420 425 430

Thr Phe Ser Ile Asn Glu Thr Trp Cys Asn Phe Val Gly Thr Gly Phe  
 435 440 445

Gly Glu Arg Pro Gln Gly Asn Pro Ser Gly Tyr Pro Leu Leu Asp Ala  
 450 455 460

Phe Met Trp Leu Lys Thr Pro Gly Glu Ala Asp Gly Ser Ala Thr Gly  
 465 470 475 480

Ser Arg Ala Asp Pro Val Cys Ala Arg Gln Asp Ser Leu Gln Gly Ala  
 485 490 495

Pro Asp Ala Gly Gln Trp Phe His Glu Tyr Phe Val Gln Leu Leu Glu  
 500 505 510

Asn Ala Lys Pro Gly Phe  
 515

<210> 93  
 <211> 376  
 <212> BEJOK  
 <213> *Piromyces rhizinflatus*  
 <400> 93

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

325 330 335

Val Gly Asp Arg Ala Asp Pro Val Cys Ser His Glu Asp Ser Leu Gln  
 340 345 350

Val Ala Pro Asp Ala Gly Gln Trp Phe His Asp Tyr Phe Val Leu Leu  
 355 360 365

Leu Lys Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 370 375

<210> 94  
 <211> 463  
 <212> BEJOK  
 <213> *Piromyces rhizinflatus*

<400> 94

Met Lys Phe Leu Ser Leu Ile Gly Thr Leu Phe Ala Thr Gly Ala Leu  
 1 5 10 15

Ala Ser Gln Cys His Pro Asn Trp Pro Cys Cys Leu Asn Cys Asp Val  
 20 25 30

Val Tyr Gln Asp Gly Glu Gly Asp Trp Gly Val Leu Asn Asn Asp Trp  
 35 40 45

Cys Phe Ile Ser Lys Ser Arg Cys Gly Asn Asn Asn Asn Asn Asn  
 50 55 60

Gly Tyr Cys Lys Phe Gln Ser Leu Gly Tyr Pro Cys Cys Ser Gly Cys  
 65 70 75 80

Gln Val Val Tyr Thr Asp Gly Asp Gly Asn Trp Gly Val Glu Asn Gly  
 85 90 95

Asn Trp Cys Gly Ile Arg Asp Glu Gln Cys Gly Gly Gly Asn Asn Trp  
 100 105 110

Gln Gln Pro Thr Thr Thr Arg Thr Thr Thr Arg Thr Thr Thr Arg Thr  
 115 120 125

Gln Asn Asn Arg Pro Thr Ser Asp Asn Phe Phe Asp Asn Thr Leu Tyr  
 130 135 140

Ser Asn Tyr Lys Phe Gln Asp Glu Val Gln Ser Ser Ile Asn Lys Leu  
 145 150 155 160

Ser Gly Gln Met Ala Glu Lys Ala Lys Lys Val Lys Tyr Val Pro Thr  
 165 170 175

Ala Ala Trp Leu Ala Trp Ser Gly Ala Pro Asp Glu Val Pro Arg Tyr  
 180 185 190

Leu Gln Glu Ala Gly Ser Asp Thr Val Val Phe Val Leu Tyr Met Ile  
 195 200 205

Pro Thr Arg Asp Cys Asn Ala Asn Ala Ser Ala Gly Gly Ser Ala Asn  
 210 215 220

Leu Asp Thr Tyr Lys Gly Tyr Val Asn Lys Ile Tyr Asn Thr Ile Asn







Ile Ser Asn Tyr Gln Pro Val Asp Ser Glu Tyr Gly Tyr His Gln Lys  
 385 390 395 400

Leu Ala Ser Ala Leu Ser Ala Ala Gly Tyr Pro Asp Met His Phe Val  
 405 410 415

Val Asp Thr Gly Arg Asp Gly Val Ala Ile Ser Ser Gly Thr Trp Cys  
 420 425 430

Asn Leu Ile Gly Thr Gly Phe Gly Glu Arg Pro Lys Gly Asn Pro Asn  
 435 440 445

Pro Gly Met Pro Leu Leu Asp Ala Tyr Met Trp Leu Lys Thr Pro Gly  
 450 455 460

Glu Ala Asp Gly Ser Ser Thr Gly Ala Arg Ala Asp Pro Val Cys Ala  
 465 470 475 480

Lys Ser Asp Ser Leu Pro Gly Ala Pro Asp Ala Gly Gln Trp Phe His  
 485 490 495

Asp Tyr Phe Val Gln Leu Leu Lys Asn Ala Lys Pro Ala Phe  
 500 505 510

<210> 96  
 <211> 459  
 <212> БЕЖОК  
 <213> Orpinomyces sp. PC-2

<400> 96

Met Lys Phe Ser Thr Val Leu Ala Thr Leu Phe Ala Thr Gly Ala Leu  
 1 5 10 15

Ala Ser Glu Cys His Trp Gln Tyr Pro Cys Cys Lys Asp Cys Thr Val  
 20 25 30

Tyr Tyr Thr Asp Thr Glu Gly Lys Trp Gly Val Leu Asn Asn Asp Trp  
 35 40 45

Cys Met Ile Asp Asn Arg Arg Cys Ser Ser Asn Asn Asn Cys Ser  
 50 55 60

Ser Ser Ile Thr Ser Gln Gly Tyr Pro Cys Cys Ser Asn Asn Asn Cys  
 65 70 75 80

Lys Val Glu Tyr Thr Asp Asn Asp Gly Lys Trp Gly Val Glu Asn Asn  
 85 90 95

Asn Trp Cys Gly Ile Ser Asn Ser Cys Gly Gly Gly Gln Gln Gln Gln  
 100 105 110

Pro Thr Gln Pro Thr Gln Pro Thr Gln Pro Gln Gln Pro Thr Gln Pro  
 115 120 125

Ser Ser Asp Asn Phe Phe Glu Asn Glu Ile Tyr Ser Asn Tyr Lys Phe  
 130 135 140

Gln Gly Glu Val Asp Ile Ser Ile Lys Lys Leu Asn Gly Asp Leu Lys  
 145 150 155 160

Ala Lys Ala Glu Lys Val Lys Tyr Val Pro Thr Ala Val Trp Leu Ala  
 165 170 175

Trp Asp Gly Ala Pro Gln Glu Val Pro Arg Tyr Leu Gln Glu Ala Gly  
 180 185 190

Asn Lys Thr Val Val Phe Val Leu Tyr Met Ile Pro Thr Arg Asp Cys  
 195 200 205

Gly Ala Asn Ala Ser Ala Gly Gly Ser Ala Thr Ile Asp Lys Tyr Lys  
 210 215 220

Gly Tyr Ile Asn Asn Ile Tyr Asn Thr Ser Asn Gln Tyr Lys Asn Ser  
 225 230 235 240

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

Asn Asn Asn Asp Asn Cys Arg Asn Val Arg Asn Met His Lys Gln Ala  
 260 265 270

Leu Ser Tyr Ala Ile Ser Lys Phe Gly Thr Gln Ser His Val Lys Val  
 275 280 285

Tyr Leu Asp Ala Ala His Gly Ala Trp Leu Asn Gln Tyr Ala Asp Gln  
 290 295 300

Thr Ala Asn Val Ile Lys Glu Ile Leu Asn Asn Ala Gly Ser Gly Lys  
 305 310 315 320

Leu Arg Gly Ile Ser Thr Asn Val Ser Asn Tyr Gln Ser Ile Glu Ser  
 325 330 335

Glu Tyr Lys Tyr His Gln Asn Leu Asn Arg Ala Leu Glu Ser Lys Gly  
 340 345 350

Val Arg Gly Leu Lys Phe Ile Val Asp Thr Ser Arg Asn Gly Ala Asn  
 355 360 365

Val Glu Gly Ala Phe Asn Ala Ser Gly Thr Trp Cys Asn Phe Lys Gly  
 370 375 380

Ala Gly Leu Gly Gln Arg Pro Lys Gly Asn Pro Asn Pro Gly Ser Met  
 385 390 395 400

Pro Leu Leu Asp Ala Tyr Met Trp Ile Lys Thr Pro Gly Glu Ala Asp  
 405 410 415

Gly Ser Ser Gln Gly Ser Arg Ala Asp Pro Val Cys Ala Arg Gly Asp  
 420 425 430

Ser Leu Gln Gly Ala Pro Asp Ala Gly Ser Trp Phe His Glu Tyr Phe  
 435 440 445

Thr Met Leu Ile Gln Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 450 455

<210> 97  
 <211> 345  
 <212> BEJOK

<213> *Piromyces rhizinflatus*

&lt;400&gt; 97

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

130

Ser Gln Lys Phe Leu Asp Gln Gly Tyr Gln Cys Cys Ser Gln Cys Gly  
305 310 315 320

Thr Ile Tyr Tyr Val Asp Asp Ala Gly Asn Trp Gly Val Glu Asn Asn  
325 330 335

Glu Trp Cys Gly Leu Pro Glu Asp Cys  
340 345

<210> 98

<211> 457

<212> BEJOK

<213> Micromonospora cellulolyticum

<400> 98

Val Ala Ile Leu Ser Ala Arg Arg Arg Ser Ala Ala Ile Ser Val Thr  
1 5 10 15

Ala Val Ala Gly Leu Ala Ala Ala Gly Val Leu Arg Val Gly Gly Val  
20 25 30

Ala Gly Thr Val Ser Gly Ser Leu Tyr Arg Asp Pro Ser Ser Ala Val  
35 40 45

Val Arg Trp Val Ala Ala Asn Pro Gly Asp Phe Arg Ala Ala Val Ile  
50 55 60

Arg Glu Lys Ile Ala Ser Gln Pro Gln Ala Arg Trp Tyr Ala Asn Phe  
65 70 75 80

Asn Pro Ser Thr Ile Gln Ser Glu Val Ser Ala Phe Ile Gly Ala Ala  
85 90 95

Asn Ser Ala Gln Gln Ile Pro Val Leu Ser Val Tyr Glu Ile Thr Asn  
100 105 110

Arg Asp Cys Gly Gly Ala His Ala Gly Gly Ala Pro Asp Leu Asn Gln  
115 120 125

Tyr Gln Thr Trp Val Ser Asn Phe Ala Arg Gly Leu Gly Asn Gln Thr  
130 135 140

Val Leu Ile Ile Leu Glu Thr Asp Ser Leu Ala Leu Gln Thr Cys Leu  
145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Leu Asn Ala Arg Asn Gln Ala Leu Ser Thr Ala Thr  
165 170 175

Gln Thr Ile Lys Ser Ala Asn Pro Asn Ala Lys Val Tyr Leu Asp Gly  
180 185 190

Gly His Ser Thr Trp Asn Ser Ala Asn Asp Thr Ala Asn Arg Leu Arg  
195 200 205

Ala Ala Gly Val Gln Tyr Ala Asp Gly Phe Phe Thr Asn Val Ser Asn  
210 215 220

Phe Asn Pro Thr Ser Ser Glu Ala Asn Phe Gly Arg Ala Val Ile Ser  
225 230 235 240

Ala Leu Asn Gly Met Gly Ile Ser Gly Lys Arg Gln Val Ile Asp Thr  
 245 250 255  
 Ser Arg Asn Gly Gly Ala Ala Gly Asp Trp Cys Ala Asp Asp Asn Thr  
 260 265 270  
 Asp Arg Arg Ile Gly Gln Tyr Pro Thr Thr Asn Thr Gly Asp Ala Asn  
 275 280 285  
 Ile Asp Ala Tyr Leu Trp Val Lys Pro Pro Gly Glu Ala Asp Gly Cys  
 290 295 300  
 Ala Thr Arg Gly Ser Phe Gln Pro Asp Leu Ala Phe Ser Leu Ala Asn  
 305 310 315 320  
 Gly Val Pro Asn Pro Pro Thr Thr Ala Pro Pro Thr Thr Asn Arg Ala  
 325 330 335  
 Asp Asp Arg Pro Pro Thr Thr Ala Pro Pro Thr Thr Asp Thr Pro Thr  
 340 345 350  
 Thr Ala Pro Pro Thr Thr Pro Pro Pro Ala Gly Asn Gly Leu Ser Ala  
 355 360 365  
 Ser Val Ala Ile Thr Gln Trp Asn Gly Gly Phe Thr Ala Ser Val Asn  
 370 375 380  
 Val Thr Ala Gly Ser Ala Ile Asn Gly Trp Thr Val Thr Val Ala Leu  
 385 390 395 400  
 Pro Gly Gly Ala Ala Ile Thr Gly Thr Trp Asn Ala Gln Ala Ser Gly  
 405 410 415  
 Thr Ser Gly Thr Val Arg Phe Thr Asn Val Gly Tyr Asn Gly Gln Val  
 420 425 430  
 Gly Ala Gly Gln Thr Thr Asn Phe Gly Phe Gln Gly Thr Gly Thr Gly  
 435 440 445  
 Gln Gly Ala Thr Ala Thr Cys Ala Ala  
 450 455

<210> 99  
 <211> 193  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Orpinomyces sp. PC-2

<400> 99

Thr Leu His Lys Asn Ala Leu Ser Tyr Ala Val Asn Val Phe Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Met Lys Asn Val Ser Val Tyr Leu Asp Ala Ala His Gly Met Trp Leu  
 20 25 30  
 Ser Ala Val Ala Asp Lys Thr Ala Ala Val Ile Lys Glu Val Leu Asp  
 35 40 45  
 Asn Ala Pro Asn Gly Lys Ile Arg Gly Leu Ser Thr Asn Ile Ser Asn  
 50 55 60

132

Tyr Gln Pro Val Tyr Ser Glu Tyr Lys Tyr His Glu Lys Leu Ser Ala  
 65 70 75 80  
 Glu Leu Glu Lys Leu Gly Val Ser Asp Ile His Phe Ile Val Asp Thr  
 85 90 95  
 Gly Arg Asn Gly Val Asp Ile Thr Glu Thr Phe Ser Lys Thr Gln Thr  
 100 105 110  
 Trp Cys Asn Phe Val Gly Thr Gly Phe Gly Glu Arg Pro Gln Gly Asn  
 115 120 125  
 Pro Asp Pro Val Lys Met Pro Leu Leu Asp Ala Tyr Met Trp Leu Lys  
 130 135 140  
 Thr Pro Gly Glu Ala Asp Gly Ser Asp Thr Gly Ser Arg Ala Asp Pro  
 145 150 155 160  
 Val Cys Ala Arg Glu Asp Ser Leu Pro Gly Ser Pro Asp Ala Gly Gln  
 165 170 175  
 Trp Phe His Asp Tyr Phe Val Gln Leu Leu Glu Asn Ala Asn Pro Ala  
 180 185 190

Phe

<210> 100  
 <211> 458  
 <212> БЕЖОК  
 <213> *Catenulispora acidiphila*

<400> 100

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



Gln Ala Thr Asp Arg Asp Asn Ala Ile Ala Phe Ala Gly Ala His Leu  
 145 150 155 160

Lys Ser Ala Asp Pro Ala Ala Lys Val Tyr Leu Asp Ala Gly His Ser  
 165 170 175

Ser Trp Asn Ser Pro Ser Ala Gln Ala Ala Ala Leu Asn Ala Ala Gly  
 180 185 190

Val Lys Thr Ser Ser Asp Gly Ile Phe Ser Asn Val Ser Asn Phe Gln  
 195 200 205

Thr Thr Ala Ser Glu Val Ser Tyr Asp Lys Gln Val Leu Ala Ala Leu  
 210 215 220

Gly Ser Pro Ser Asn Leu His Ile Val Val Asp Thr Ser Arg Asn Gly  
 225 230 235 240

Asn Gly Pro Ala Gly Ser Ala Trp Cys Asp Pro Ser Gly Arg Ala Leu  
 245 250 255

Gly Gln Ala Pro Thr Ala Asn Thr Gly Asp Ala Ala Val Asp Ala Phe  
 260 265 270

Leu Trp Ile Lys Pro Pro Gly Glu Ala Asp Gly Cys Ala Asp Ala Ala  
 275 280 285

Gly Thr Phe Asp Pro Ala Leu Ala Tyr Ala Leu Ile Thr Asn Gly Gly  
 290 295 300

Gly Pro Pro Pro Thr Ser Pro Ser Ser Thr Pro Ser Thr Thr Pro Ser  
 305 310 315 320

Thr Thr Pro Ser Thr Thr Pro Ser Thr Thr Pro Ser Thr Thr Pro Ser  
 325 330 335

Thr Thr Pro Ser Thr Pro Pro Ser Thr Thr Pro Ser Ser Pro Pro Ser  
 340 345 350

Ser Ser Pro Ala Gly Cys Gln Val Thr Tyr Thr Arg Thr Asn Glu Trp  
 355 360 365

Ala Gly Gly Phe Thr Ala Asn Val Ser Ile Thr Ser Ser Lys Ala Leu  
 370 375 380

Ser Ser Trp Thr Val Gly Phe Thr Tyr Gly Gly Asp Gln Gln Ile Thr  
 385 390 395 400

Asn Ser Trp Asn Gly Asn His Thr Gln Ser Gly Arg Asn Val Thr Leu  
 405 410 415

Thr Ser Leu Ser Tyr Asn Gly Ser Ile Gly Ala Gly Gln Thr Leu Thr  
 420 425 430

Gly Val Gly Val Gln Gly Thr Trp Thr Ser Ser Asp Ala Ala Pro Ser  
 435 440 445

Ala Phe Thr Leu Asn Gly Val Ala Cys His  
 450 455

<210> 101

<211> 422  
 <212> BEJOK  
 <213> Actinosynnema mirum  
  
 <400> 101  
  
 Met Ala Gly Ala Ala Val Leu Val Thr Gly Gly Gly Gln Thr Ala Thr  
 1 5 10 15  
  
 Ala Ala Asp Ser Ala Phe Tyr Thr Asp Pro Gly Ser Ser Ser Ala Arg  
 20 25 30  
  
 Trp Val Ala Ala Asn Pro Asn Asp Ser Arg Ala Ala Val Ile Arg Asp  
 35 40 45  
  
 Arg Val Ala Ser Val Pro Gln Ala Lys Trp Phe Thr Thr Thr Asn Thr  
 50 55 60  
  
 Ser Thr Val Arg Ser Glu Val Ser Ala Phe Val Gly Ala Ala Ala Ser  
 65 70 75 80  
  
 Ala Gly Lys Ile Pro Ile Leu Val Val Tyr Asn Ile Pro Asn Arg Asp  
 85 90 95  
  
 Cys Gly Gly Ala Ser Gly Gly Gly Ala Pro Ser His Gln Ala Tyr Arg  
 100 105 110  
  
 Ala Trp Val Asp Glu Val Ala Ala Gly Leu Gly Gly Arg Pro Ala Ser  
 115 120 125  
  
 Ile Ile Leu Glu Pro Asp Val Leu Pro Ile Met Ser Asn Cys Gln Ser  
 130 135 140  
  
 Ala Asp Gln Gln Asn Gln Thr Lys Ala Ser Met Ser Tyr Ala Gly Arg  
 145 150 155 160  
  
 Lys Leu Lys Ser Gly Ser Gly Gln Ala Lys Val Tyr Phe Asp Ile Gly  
 165 170 175  
  
 Asn Ser Asp Trp Leu Ala Pro Ala Glu Ala Ala Asn Arg Leu Arg Gly  
 180 185 190  
  
 Ala Asp Val Ser Gly Ser Ser Asp Gly Ile Ala Ser Asn Val Ser Asn  
 195 200 205  
  
 Tyr Arg Ala Thr Gln Ala Glu Val Ser Tyr Thr Lys Ala Ile Leu Asn  
 210 215 220  
  
 Ala Leu Gly Asp Gly Arg Leu Lys Ala Val Ile Asp Thr Ser Arg Asn  
 225 230 235 240  
  
 Gly Asn Gly Pro Leu Gly Ser Glu Trp Cys Asp Pro Pro Gly Arg Ala  
 245 250 255  
  
 Ile Gly Thr Pro Ser Thr Lys Asn Thr Gly Asp Ser Gln Ile Asp Ala  
 260 265 270  
  
 Phe Leu Trp Val Lys Ile Val Gly Glu Ala Asp Gly Cys Ile Ala Ser  
 275 280 285  
  
 Ala Gly Gln Phe Val Pro Gln Arg Ala Tyr Asp Leu Ala Val Ala Ala

135

290 295 300

Gly Pro Val Pro Thr Thr Thr Thr Thr Thr Pro Gly Gly Asn Pro Gly  
305 310 315 320

Gly Gly Cys Ala Val Thr His Arg Val Val Ser Gln Trp Asn Gly Gly  
325 330 335

Phe Thr Gly Glu Val Val Val Glu Asn Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ser  
340 345 350

Trp Thr Leu Glu Phe Ser Ala Pro Gly Val Thr Val Thr Gln Gly Trp  
355 360 365

Asn Gly Thr Trp Thr Asp Thr Gly Asp Gly Val Arg Val Val Asn Thr  
370 375 380

Ala Trp Asn Gly Ala Leu Ala Ser Gly Gly Arg Val Thr Ala Gly Tyr  
385 390 395 400

Asn Ala Asn Tyr Gly Gly Gly Ala Pro Pro Phe Ser Ser Pro Thr Leu  
405 410 415

Asn Gly Ala Ala Cys Ser  
420

<210> 102  
<211> 444  
<212> BEJOK  
<213> Actinosynnema mirum

<400> 102

Met Ala Ala Gly Ala Leu Ser Ser Ala Leu Val Ala Ala Ala Thr Ala  
1 5 10 15

Ile Ala Thr Gly Thr Ala Ser Pro Ala Ala Val Ala Ala Asp Ser Glu  
20 25 30

Phe Tyr Ser Asp Pro Ala Thr Ser Ala Ala Arg Trp Val Ala Ala Asn  
35 40 45

Pro Asn Asp Ser Arg Ala Ala Val Ile Arg Asp Arg Val Ala Ser Val  
50 55 60

Pro Gln Ala Lys Trp Phe Thr Thr Thr Asn Thr Ser Thr Ile Arg Ala  
65 70 75 80

Glu Val Asp Ala His Thr Ser Ala Ala Ala Ser Ala Gly Lys Thr Pro  
85 90 95

Ile Leu Val Val Tyr Asn Ile Pro Asn Arg Asp Cys Gly Gly Ala Ser  
100 105 110

Gly Gly Gly Ala Pro Ser His Gly Ala Tyr Arg Gln Trp Val Asp Gln  
115 120 125

Phe Ala Ala Gly Leu Ala Gly Arg Pro Ala Ala Ile Ile Leu Glu Pro  
130 135 140

Asp Val Leu Pro Ile Met Ser Thr Cys Gln Ser Ala Ser Gln Gln Ala



&lt;400&gt; 103

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



Ile Ser Asn Ser Ala His Gly Ile Ala Thr Asn Thr Ser Asn Tyr Arg  
 180 185 190

Trp Thr Ala Asp Glu Val Ala Tyr Ala Lys Ala Val Leu Ser Ala Ile  
 195 200 205

Gly Asn Pro Ser Leu Arg Ala Val Ile Asp Thr Ser Arg Asn Gly Asn  
 210 215 220

Gly Pro Ala Gly Asn Glu Trp Cys Asp Pro Ser Gly Arg Ala Ile Gly  
 225 230 235 240

Thr Pro Ser Thr Thr Asn Thr Gly Asp Pro Met Ile Asp Ala Phe Leu  
 245 250 255

Trp Ile Lys Leu Pro Gly Glu Ala Asp Gly Cys Ile Ala Gly Ala Gly  
 260 265 270

Gln Phe Val Pro Gln Ala Ala Tyr Glu Met Ala Ile Ala Ala  
 275 280 285

<210> 105  
 <211> 448  
 <212> BEJOK  
 <213> Micromonospora sp. ATCC 39149

<400> 105

Met Ala Ala Ser Ala Leu Thr Ala Ala Val Ala Val Ser Ile Leu Gly  
 1 5 10 15

Gly Thr Pro Ala Ser Ala Ala Asp Ser Ala Phe Tyr Val Asp Pro Gln  
 20 25 30

Ala Ser Ala Ala Arg Trp Val Ala Ala Asn Pro Gly Asp Trp Arg Ala  
 35 40 45

Ala Val Ile Arg Asp Arg Ile Ala Ala Val Pro Gln Gly Arg Trp Phe  
 50 55 60

Thr Thr Thr Asn Thr Ser Thr Val Arg Ser Glu Val Asp Gln Phe Val  
 65 70 75 80

Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Lys Val Pro Ile Met Val Val Tyr Asn  
 85 90 95

Ile Pro Asn Arg Asp Cys Ser Gly Ala Ser Gly Gly Gly Ala Pro Ser  
 100 105 110

His Thr Ala Tyr Arg Gln Trp Val Asp Gln Val Ala Ala Gly Leu Ala  
 115 120 125

Gly Arg Pro Ala Thr Ile Val Leu Glu Pro Asp Val Leu Pro Ile Met  
 130 135 140

Thr Asn Cys Gln Asn Ala Ser Gln Gln Ala Glu Thr Arg Ala Ser Met  
 145 150 155 160

Ala Tyr Ala Gly Lys Lys Leu Lys Ser Gly Ser Ala Gln Ala Lys Val  
 165 170 175

Tyr Phe Asp Ala Gly Asn Ser Ala Trp Leu Ala Pro Ala Glu Ile Ala  
 180 185 190  
 Ser Arg Leu Asn Gly Ala Asp Ile Ala Asn Ser Ala Asp Gly Ile Ser  
 195 200 205  
 Leu Asn Val Ser Asn Tyr Arg Thr Thr Ala Glu Ser Val Ser Tyr Ala  
 210 215 220  
 Lys Gln Val Ile Ala Ala Thr Gly Val Ser Arg Leu Lys Ala Val Ile  
 225 230 235  
 Asp Thr Ser Arg Asn Gly Asn Gly Pro Leu Gly Ser Glu Trp Cys Asp  
 245 250 255  
 Pro Pro Gly Arg Ala Ile Gly Thr Pro Ser Thr Thr Ala Thr Gly Asp  
 260 265 270  
 Ser Ala Ile Ala Ala Tyr Leu Trp Val Lys Leu Pro Gly Glu Ala Asp  
 275 280 285  
 Gly Cys Ile Ala Pro Ala Gly Gln Phe Val Pro Gln Arg Ala Tyr Asp  
 290 295 300  
 Leu Ala Ile Ala Ala Gly Pro Val Pro Thr Thr Ala Pro Pro Thr Thr  
 305 310 315 320  
 Ala Pro Pro Thr Thr Ala Pro Pro Thr Thr Ala Pro Pro Thr Thr Ala  
 325 330 335  
 Pro Pro Thr Thr Pro Pro Asn Gly Ala Cys Lys Val Thr Phe Thr Pro  
 340 345 350  
 Asn Thr Trp Ser Gly Gly Phe Thr Ala Glu Leu Arg Val Thr Asn Gly  
 355 360 365  
 Gly Ser Ala Leu Asn Gly Trp Ser Leu Ser Phe Gly Phe Gly Ser Gly  
 370 375 380  
 Ser Gly Val Arg Leu Thr Ser Gly Trp Asn Gly Glu Trp Ser Gln Asn  
 385 390 395 400  
 Gly Asp Val Phe Leu Val Arg Asn Ala Ala Trp Asn Gly Asn Leu Pro  
 405 410 415  
 Ala Gly Gly Thr Leu Ser Val Gly Phe Gln Gly Thr Phe Ser Gly Ala  
 420 425 430  
 Ser Leu Pro Thr Ala Val Gly Phe Thr Leu Asn Gly Ser Arg Cys Asn  
 435 440 445  
 <210> 106  
 <211> 456  
 <212> БЕЖОК  
 <213> Thermobispora bispora  
 <400> 106  
 Met Ser Arg Ile Arg Arg Phe Leu Ala Thr Ala Leu Ala Ala Ala Thr  
 1 5 10 15



Ala Gly Val Gly Ala Ile Val Thr Ala Ile Ala Ser Ala Gly Pro Ala  
 20 25 30

His Ala Tyr Asp Ser Pro Phe Tyr Val Asp Pro Gln Ser Asn Ala Ala  
 35 40 45

Lys Trp Val Ala Ala Asn Pro Asn Asp Pro Arg Thr Pro Val Ile Arg  
 50 55 60

Asp Arg Ile Ala Ala Val Pro Thr Gly Arg Trp Phe Ala Asn Tyr Asn  
 65 70 75 80

Pro Ser Thr Val Arg Ala Glu Val Asp Ala Tyr Val Gly Ala Ala Ala  
 85 90 95

Ala Ala Gly Lys Ile Pro Ile Met Val Val Tyr Ala Met Pro Asn Arg  
 100 105 110

Asp Cys Gly Gly Pro Ser Ala Gly Gly Ala Pro Asn His Thr Ala Tyr  
 115 120 125

Arg Ala Trp Ile Asp Glu Ile Ala Ala Gly Leu Arg Asn Arg Pro Ala  
 130 135 140

Val Ile Ile Leu Glu Pro Asp Ala Leu Pro Ile Met Thr Asn Cys Met  
 145 150 155 160

Ser Pro Ser Glu Gln Ala Glu Val Gln Ala Ser Ala Val Gly Ala Gly  
 165 170 175

Lys Lys Phe Lys Ala Ala Ser Ser Gln Ala Lys Val Tyr Phe Asp Ala  
 180 185 190

Gly His Asp Ala Trp Val Pro Ala Asp Glu Met Ala Ser Arg Leu Arg  
 195 200 205

Gly Ala Asp Ile Ala Asn Ser Ala Asp Gly Ile Ala Leu Asn Val Ser  
 210 215 220

Asn Tyr Arg Tyr Thr Ser Gly Leu Ile Ser Tyr Ala Lys Ser Val Leu  
 225 230 235 240

Ser Ala Ile Gly Ala Ser His Leu Arg Ala Val Ile Asp Thr Ser Arg  
 245 250 255

Asn Gly Asn Gly Pro Leu Gly Ser Glu Trp Cys Asp Pro Pro Gly Arg  
 260 265 270

Ala Thr Gly Thr Trp Ser Thr Thr Asp Thr Gly Asp Pro Ala Ile Asp  
 275 280 285

Ala Phe Leu Trp Ile Lys Pro Pro Gly Glu Ala Asp Gly Cys Ile Ala  
 290 295 300

Thr Pro Gly Val Phe Val Pro Asp Arg Ala Tyr Glu Leu Ala Met Asn  
 305 310 315 320

Ala Ala Pro Pro Thr Tyr Ser Pro Ser Pro Thr Pro Ser Thr Pro Ser  
 325 330 335

142

Pro Ser Pro Ser Gln Ser Asp Pro Gly Ser Pro Ser Pro Ser Pro Ser  
 340 345 350

Gln Pro Pro Ala Gly Arg Ala Cys Glu Ala Thr Tyr Ala Leu Val Asn  
 355 360 365

Gln Trp Pro Gly Gly Phe Gln Ala Glu Val Thr Val Lys Asn Thr Gly  
 370 375 380

Ser Ser Pro Ile Asn Gly Trp Thr Val Gln Trp Thr Leu Pro Ser Gly  
 385 390 395 400

Gln Ser Ile Thr Gln Leu Trp Asn Gly Asp Leu Ser Thr Ser Gly Ser  
 405 410 415

Asn Val Thr Val Arg Asn Val Ser Trp Asn Gly Asn Val Pro Ala Gly  
 420 425 430

Gly Ser Thr Ser Phe Gly Phe Leu Gly Ser Gly Thr Gly Gln Leu Ser  
 435 440 445

Ser Ser Ile Thr Cys Ser Ala Ser  
 450 455

<210> 107  
 <211> 5  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Консенсусная последовательность

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa is A, G or C

<400> 107

Gly Glu Xaa Asp Gly  
 1 5

<210> 108  
 <211> 357  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность

<220>  
 <223> Chimeric CBH II polypeptide

<400> 108

Gly Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala  
 1 5 10 15

Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala  
 20 25 30

Thr Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp  
 35 40 45

Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg  
 50 55 60

Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr  
 65 70 75 80

Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr  
 85 90 95

Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr  
 100 105 110

Ile Arg Gln Ile Val Val Glu Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val  
 115 120 125

Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Leu Val Thr Asn Leu Gly Thr Pro  
 130 135 140

Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala  
 145 150 155 160

Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly  
 165 170 175

His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln  
 180 185 190

Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg  
 195 200 205

Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser  
 210 215 220

Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr  
 225 230 235 240

Ile His Ala Ile Gly Pro Leu Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Ala Lys  
 245 250 255

Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Leu  
 260 265 270

Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly Phe Gly Val Arg  
 275 280 285

Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala Phe Val Trp Val  
 290 295 300

Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala Pro Arg  
 305 310 315 320

Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro Gln  
 325 330 335

145

Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr Asn Ala  
 340 345 350

Asn Pro Ser Phe Leu  
 355

<210> 109

<211> 360

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Chimeric CBH II polypeptide

<400> 109

Gly Asn Pro Phe Glu Gly Val Gln Leu Trp Ala Asn Asn Tyr Tyr Arg  
 1 5 10 15

Ser Glu Val His Thr Leu Ala Ile Pro Gln Ile Thr Asp Pro Ala Leu  
 20 25 30

Arg Ala Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Val Pro Ser Phe Gln Trp Leu  
 35 40 45

Asp Arg Asn Val Thr Val Asp Thr Leu Leu Val Gln Thr Leu Ser Glu  
 50 55 60

Ile Arg Glu Ala Asn Gln Ala Gly Ala Asn Pro Gln Tyr Ala Ala Gln  
 65 70 75 80

Ile Val Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser  
 85 90 95

Asn Gly Glu Trp Ala Ile Ala Asn Asn Gly Val Asn Asn Tyr Lys Ala  
 100 105 110

Tyr Ile Asn Arg Ile Arg Glu Ile Leu Ile Ser Phe Ser Asp Val Arg  
 115 120 125

Thr Ile Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn  
 130 135 140

Met Asn Val Pro Lys Cys Ser Gly Ala Ala Ser Thr Tyr Arg Glu Leu  
 145 150 155 160

Thr Ile Tyr Ala Leu Lys Gln Leu Asp Leu Pro His Val Ala Met Tyr  
 165 170 175

Met Asp Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Ile Gln  
 180 185 190

Pro Ala Ala Glu Leu Phe Ala Lys Ile Tyr Glu Asp Ala Gly Lys Pro  
 195 200 205

Arg Ala Val Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp  
 210 215 220

Ser Val Ser Ser Pro Pro Pro Tyr Thr Ser Pro Asn Pro Asn Tyr Asp  
 225 230 235 240

Glu Lys His Tyr Ile Glu Ala Phe Arg Pro Leu Leu Glu Ala Arg Gly  
 245 250 255

Phe Pro Ala Lys Phe Ile Val Asp Thr Gly Arg Asn Gly Lys Gln Pro  
 260 265 270

Thr Gly Gln Leu Glu Trp Gly His Trp Cys Asn Val Lys Gly Thr Gly  
 275 280 285

Phe Gly Val Arg Pro Thr Ala Asn Thr Gly His Glu Leu Val Asp Ala  
 290 295 300

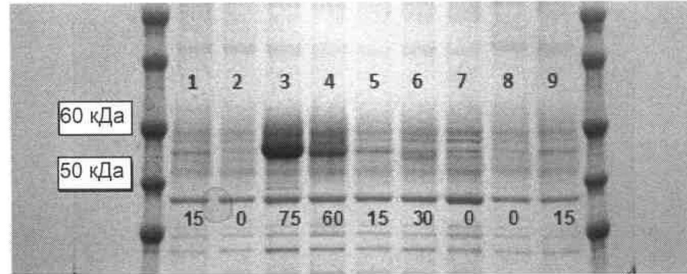
Phe Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr  
 305 310 315 320

Thr Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Leu Glu Asp Ala Leu Lys  
 325 330 335

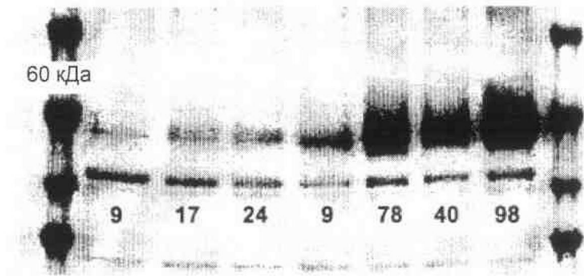
Pro Ala Pro Glu Ala Gly Gln Trp Phe Asn Glu Tyr Phe Ile Gln Leu  
 340 345 350

Leu Arg Asn Ala Asn Pro Pro Phe  
 355 360

1

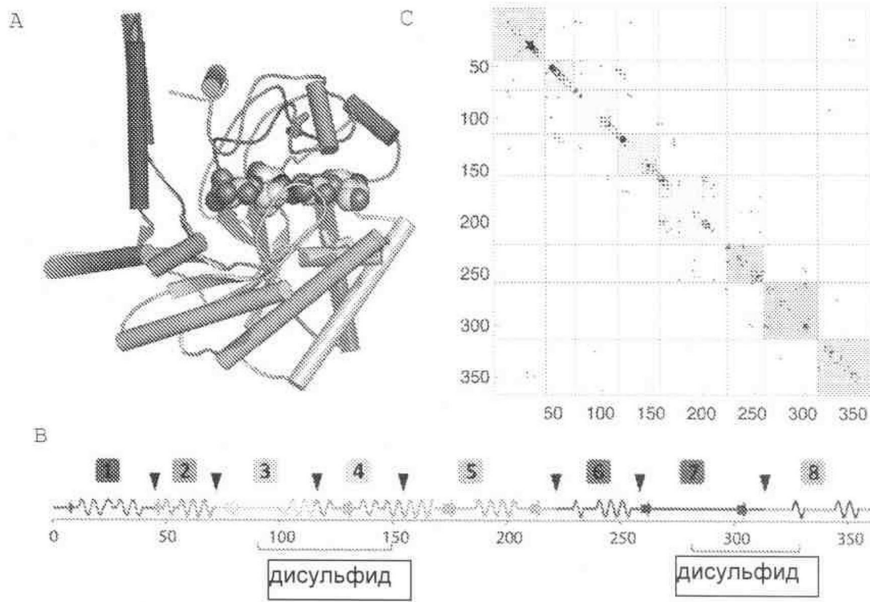


ФИГ. 1А



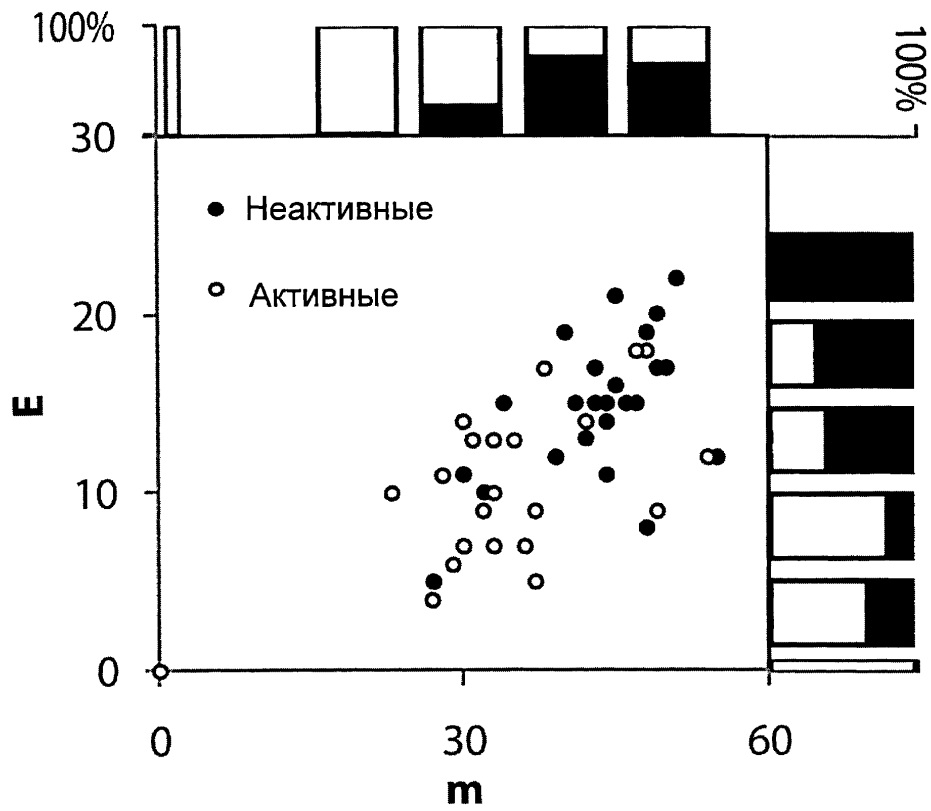
ФИГ. 1В





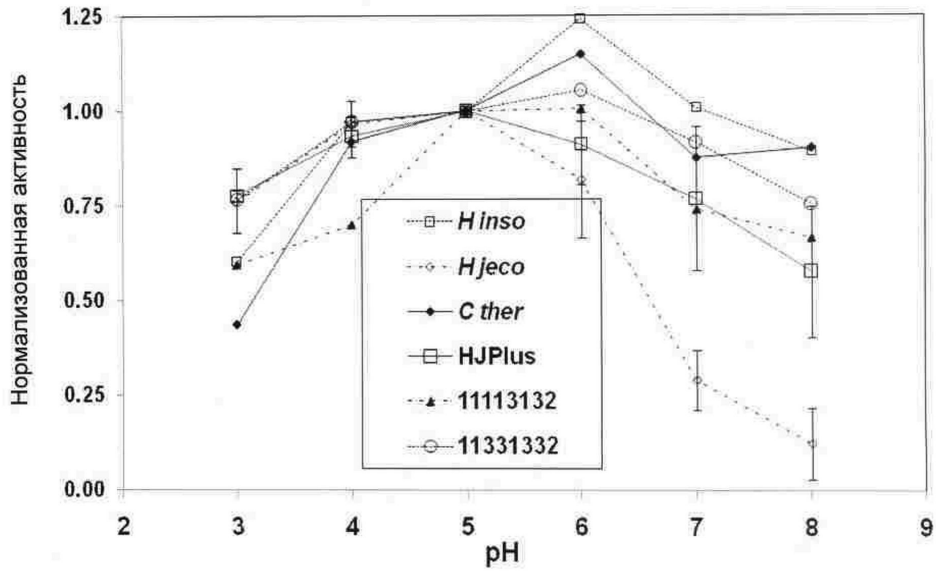
ФИГ. 2

3

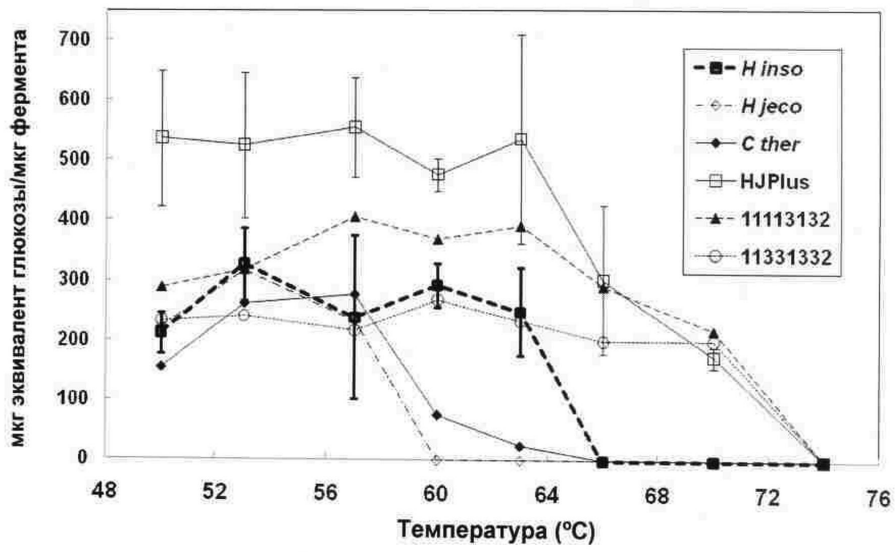


ФИГ. 3

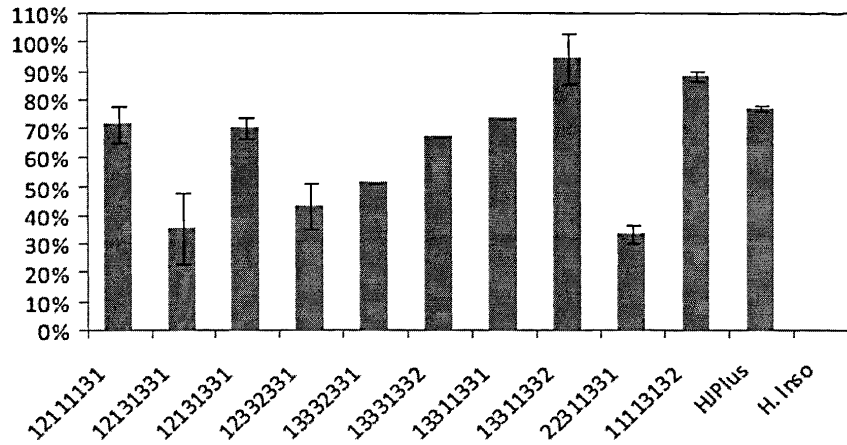
4



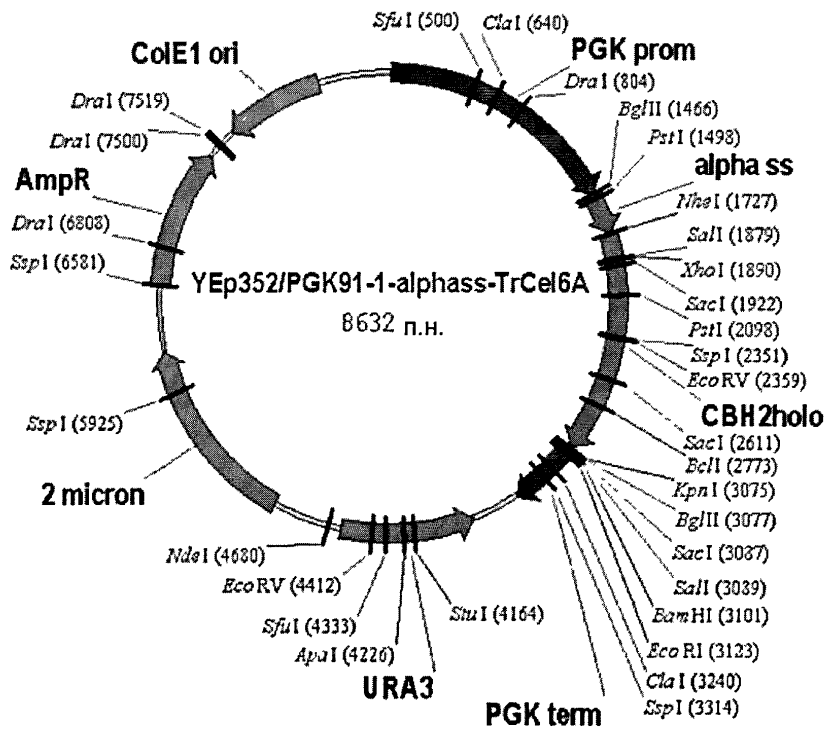
ФИГ. 4



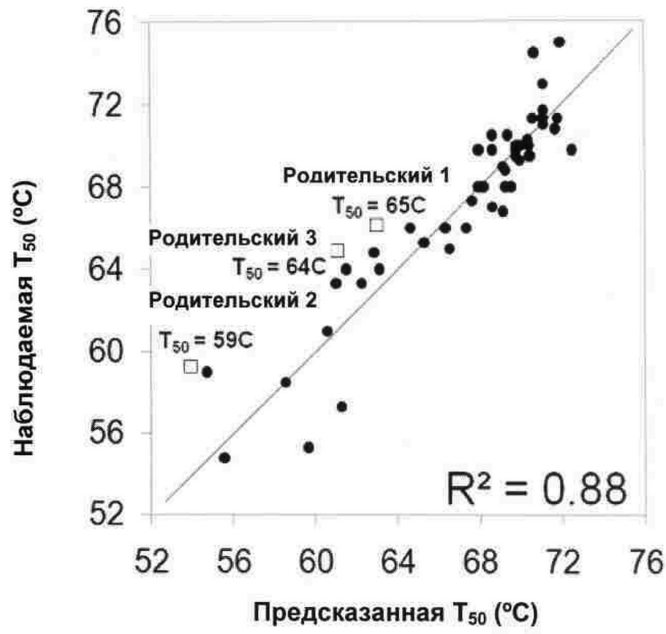
ФИГ. 5



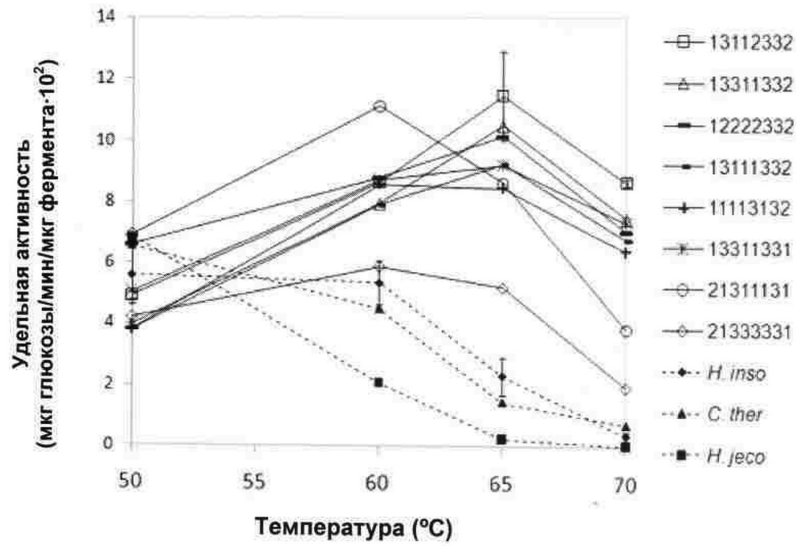
ФИГ. 6



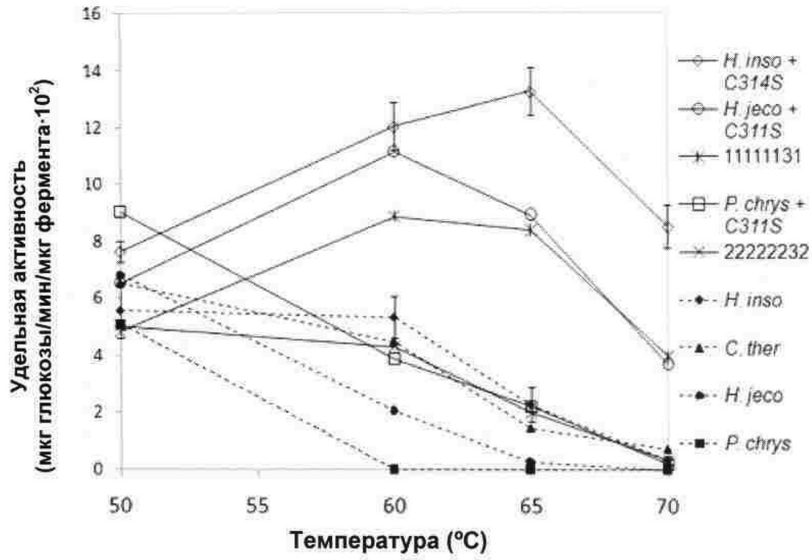
ФИГ. 7



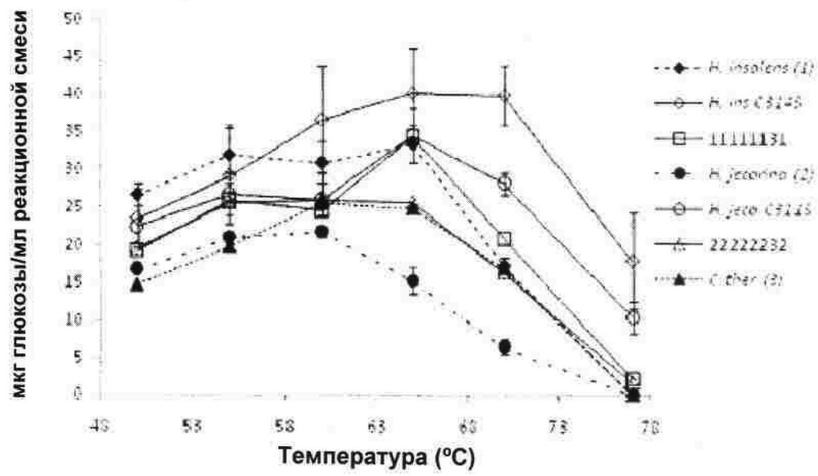
ФИГ. 8



ФИГ. 9А



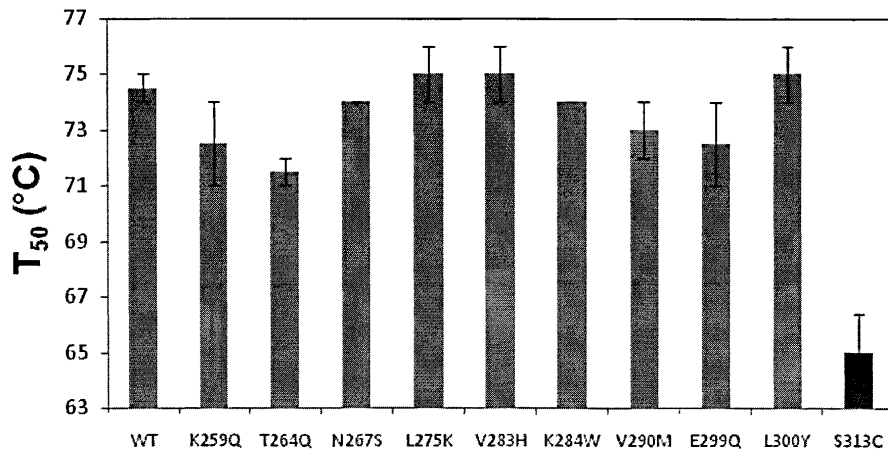
ФИГ. 9B



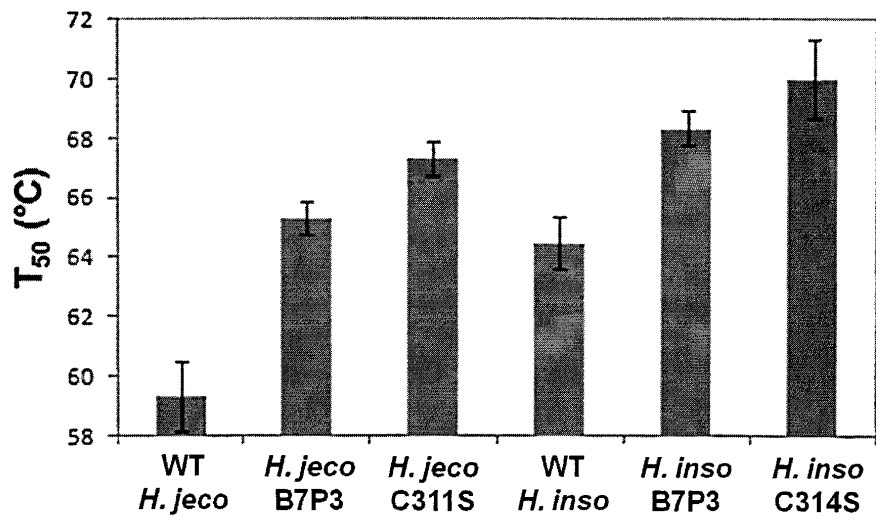
ФИГ. 9C



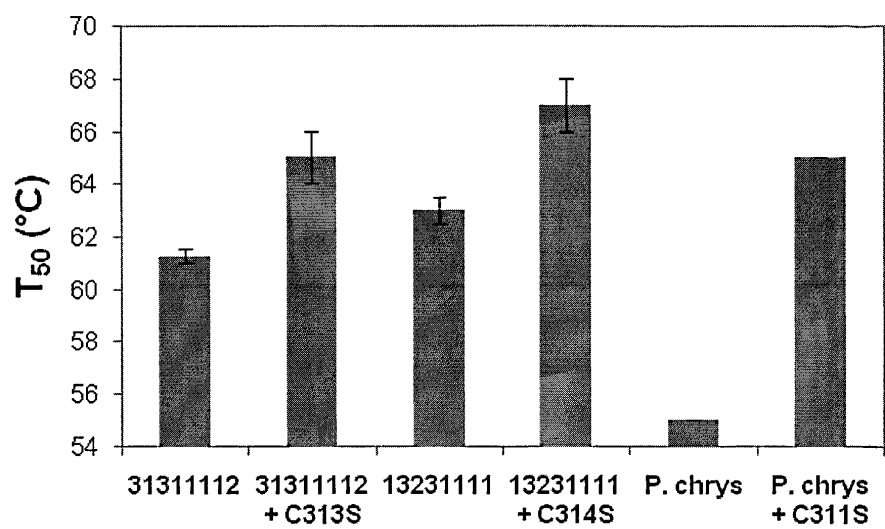
ФИГ. 10



ФИГ. 11

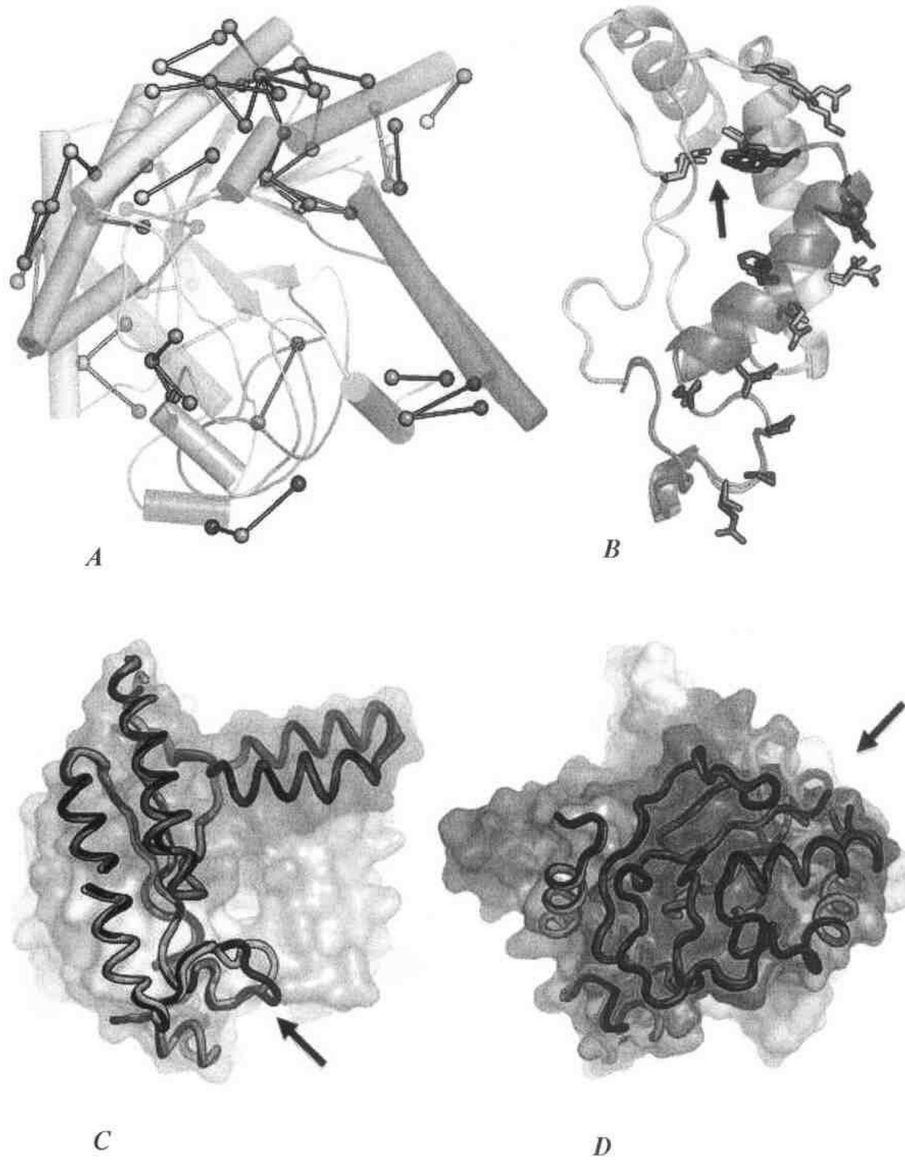


ФИГ. 12

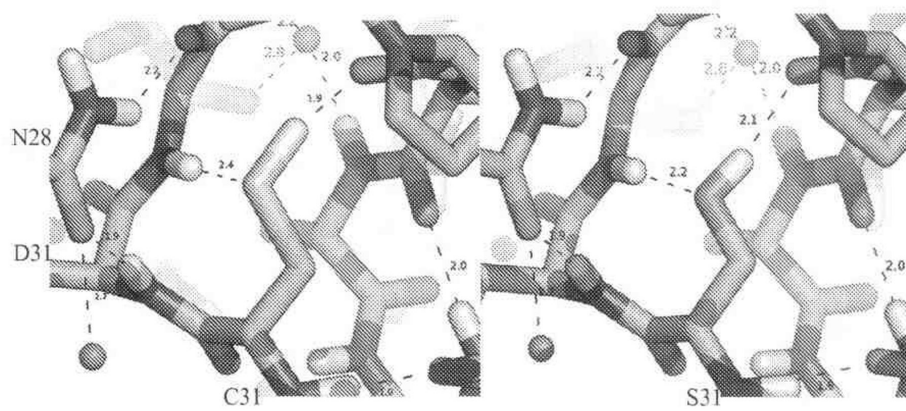


ФИГ. 13





ФИГ. 14



ФИГ. 15