



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99815** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)

**A61K 9/19** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61K 38/00**  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2008 13378**  
(22) Дата подання заявки: **20.04.2007**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.10.2012**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **60/793,997, 11/788,697**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **21.04.2006, 19.04.2007**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **27.04.2009, Бюл.№ 8**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.10.2012, Бюл.№ 19**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2007/009712, 20.04.2007**

(72) Винахідник(и):  
**Каллахан Вільям Дж. (US),  
Реммеле мол., Річард Л. (US),  
Ратнасвами Гайатрі (US),  
Латипов Раміл Ф. (US),  
Ліу Дінгжіанг (US)**  
(73) Власник(и):  
**АМГЕН ІНК.,  
Patent Operations M/S 28-2-C, One Amgen  
Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-  
1799, USA (US)**  
(74) Представник:  
**Федорова Ірина Олександрівна, реєстр.  
№11**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
**WO 2004092215 A, 28.10.2004.  
WO 0183525 A, 08.11.2001.  
WO9704801 A, 13.02.1997.  
WO 9814476 A, 09.04.1998.  
WO 9624369 A, 15.08.1996.  
LIAO XIANGMIN ET AL: "Influence of the  
active pharmaceutical ingredient concentration  
on the physical state of mannitol-implications  
in freeze-drying" PHARMACEUTICAL  
RESEARCH (DORDRECHT), vol. 22, no. 11,  
November 2005 (2005-11), pages 1978-1985,  
XP002473480 ISSN: 0724-8741.  
UA 200707966 A, 10.09.2007.**

UA 99815 C2

## (54) ЛІОФІЛІЗОВАНА КОМПОЗИЦІЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПЕПТИДНОГО АНТИТІЛА

### (57) Реферат:

Винахід належить до ліофілізованої композиції терапевтичного пептидного антитіла, яка містить буферний агент, агент-наповнювач і стабілізуючий агент, та, необов'язково, поверхнево-активну речовину, де буферний агент містить гістидин в інтервалі приблизно від 5 мМ до 20 мМ, де рН знаходиться в інтервалі приблизно від 3,0 до 8,0; де агентом-наповнювачем є манітол, концентрація якого становить приблизно від 1,0 % до 4,5 % (мас./об.); де стабілізуючим агентом є сахароза, концентрація якої становить приблизно від 0,1 % до 20 % (мас./об.); де концентрація поверхнево-активної речовини становить приблизно від 0,004 % до

0,4 % (мас./об.); і де терапевтичне пептидне антитіло являє собою фармакологічно активний пептид, злитий з Fc ділянкою імуноглобуліну.



## ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Загалом, винахід стосується композицій препаратів ліофілізованого терапевтичного пептидного антитіла та способів одержання ліофілізованої композиції, що містить терапевтичне пептидне антитіло.

## 5 ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

Рекомбінантні білки являють собою клас терапевтичних агентів, що інтенсивно досліджуються. Такі види рекомбінантної терапії викликали прогрес у розробці препаратів білка та модифікації хімічної структури. Було встановлено, що модифікації можуть захищати терапевтичні білки, головним чином, через блокування їх контакту з протеолітичними ферментами. Модифікації білка можуть також збільшувати стабільність терапевтичного білка, тривалість знаходження в кровообігу та біологічну активність. Оглядова стаття, що описує модифікацію білка та злиття білків, - Francis (1992), Focus on Growth Factors 3:4-10 (Mediscript, London), яка, таким чином, включена шляхом посилання.

Одна з придатних модифікацій являє собою комбінацію поліпептиду з "Fc" доменом антитіла. Антитіла містять дві функціонально незалежні частини, варіабельний домен, відомий як "Fab", який зв'язується з антигеном, та константний домен, відомий як "Fc", який пов'язується з такими ефекторними функціями, як активація комплементу та атака фагоцитарних клітин. Fc має довгий період напіввиведення з сироватки, тоді як Fab є недовговічним. Capon et al. (1989), Nature 337: 525-31. Див. також, наприклад, Патент США № 5,428,130. Разом з терапевтичним пептидним антитілом або білком, домен Fc може забезпечити довший період напіввиведення або об'єднати такі функції, як зв'язування з рецептором Fc, зв'язування з протеїном А, фіксація комплементу і, можливо, навіть проникнення крізь плаценту. В таблиці 1 підсумоване застосування злиття Fc з терапевтичними білками, відомими в даній галузі.

Таблиця 1

Злиття Fc з терапевтичними білками

Форма Fc	Учасник злиття	Терапевтичне застосування	Посилання
IgG1	N-кінець CD30-L	Хвороба Ходжкіна; апластична лімфома; Т-клітинна лейкемія	Патент США № 5,480,981
Мишачий Fc $\gamma$ 2a	IL-10	Протизапальний; відторгнення трансплантату	Zheng et al. (1995), J. Immunol. 154: 5590-600
IgG1	Рецептор пухлинного некротичного фактора (TNF)	Септичний шок	Fisher et al. (1996), N. Engl. J. Med. 334: 1697-1702; Van Zee, K. et al. (1996), J. Immunol. 156: 2221-30
IgG, IgA, IgM або IgE (за виключенням першого домену)	TNF рецептор	Запалення, аутоімунні розлади	Патент США № 5,808,029, виданий 15 вересня 1998 р.
IgG1	Рецептор CD4	СНІД	Capon et al. (1989), Nature 337: 525-31
IgG1, IgG3	N-кінець IL-2	Протираковий, противірусний	Harvill et al. (1995), Immunotech. 1: 95-105
IgG1	C-кінець OPG	Остеоартрит; щільність кісток	WO 97/23614, опублікований 3 липня 1997 р.
IgG1	N-кінець лептину	Проти ожиріння	PCT/US 97/23183, поданий 11 грудня 1997 р.
Ig C $\gamma$ 1 людини	CTLA-4	Аутоімунні розлади	Linsley (1991), J. Exp. Med. 174:561-9

25

Кон'югований поліетиленгліколь ("ПЕГ") або злиті білки і пептиди також вивчалися щодо їх застосування у фармацевтичних препаратах, на штучних імплантатах та інших напрямках застосування, де біологічна сумісність є важливою. Було запропоновано різноманітні похідні сполуки ПЕГ, які містять активний компонент, який дозволяє ПЕГ приєднатися до фармацевтичних препаратів та імплантатів, а також до молекул і поверхонь взагалі. Наприклад,

30

було запропоновано похідні сполуки ПЕГ для приєднання ПЕГ до поверхонь з метою контролювання зволоження, статичного накопичення та прикріплення інших типів молекул до поверхні, зокрема білків або залишків білка.

В інших дослідженнях було продемонстровано, що приєднання ПЕГ ("ПЕГілювання") є бажаним при подоланні перешкод, з якими стикаються в клінічному застосуванні біологічно активних молекул. У публікації PCT № WO 92/16221, наприклад, зазначено, що багато потенційно терапевтичних білків мають короткий період напіввиведення з сироватки крові.

ПЕГілювання знижує швидкість кліренсу з кровотоку, збільшуючи фактичну молекулярну масу молекули. До певного розміру, швидкість гломерулярної фільтрації білків є зворотно пропорційною до розміру білка. Здатність ПЕГілювання до зменшення кліренсу, таким чином, є загалом не функцією того, скільки груп ПЕГ приєднано до білка, а функцією загальної молекулярної маси кон'югованого білка. Зниження кліренсу може привести до збільшення ефективності у порівнянні з не-ПЕГілюваним матеріалом. Див., наприклад Conforti et al., Pharm. Research Commun. vol. 19, pg. 287 (1987) та Katre et., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. vol. 84, pg. 1487 (1987).

Крім того, ПЕГілювання може зменшити агрегацію білка (Suzuki et al., Biochem. Biophys. Acta vol. 788, pg. 248 (1984)), змінити імуногенність білка (Abuchowski et al., J. Biol. Chem. vol. 252 pg. 3582 (1977)) і збільшити розчинність білка, як описано, наприклад, в публікації PCT № WO 92/16221.

Загалом, взаємодія ліганду білка з його рецептором часто має місце на відносно великій поверхні взаємодії. Однак, як продемонстровано у випадку людського гормону росту, зв'язаного з його рецептором, тільки декілька ключових залишків при взаємодії фактично забезпечують більшу частину енергії зв'язування. Clackson, T. et al., Science 267:383-386 (1995). Дане спостереження і той факт, що більша частина ліганду білка, що залишається, служить тільки для того, щоб показати епітопи зв'язування в правильній топології, робить можливим пошук активних лігандів набагато меншого розміру. Таким чином, молекули тільки довжини "пептиду", як визначається в даному описі, можуть зв'язуватись з білком рецептора певного великого ліганду білка. Такі пептиди можуть імітувати біологічну активність великого ліганду білка ("агоністи пептиду") або, через конкурентне зв'язування, інгібувати біологічну активність великого ліганду білка ("антагоністи пептиду").

Бібліотеки баз даних пептиду з'явилися як потужний спосіб ідентифікації таких пептидних агоністів та антагоністів. Див., наприклад, Scott et al. (1990), Science 249: 386; Devlin et al. (1990), Science 249: 404; патент США № 5,223,409, виданий 29 червня 1993 р.; патент США № 5,733,731, виданий 31 березня 1998 р.; патент США № 5,498,530, виданий 12 березня 1996 р.; патент США № 5,432,018, виданий 11 липня 1995 р.; патент США № 5,338,665, виданий 16 серпня 1994 р.; патент США № 5,922,545, виданий 13 липня 1999 р.; WO 96/40987, опублікована 19 грудня 1996 р.; та WO 98/15833, опублікована 16 квітня 1998 р., кожний з яких включений шляхом посилання. У таких бібліотеках випадкові послідовності пептиду показані злиттям з білками оболонки волоконного фага. Звичайно, показані пептиди елюються афінним чином у порівнянні з іммобілізованим антитілом позаклітинного домену рецептора. Фаги, що зберігаються, можуть бути збагачені наступними кругами афінного очищення та повторного розповсюдження, і пептиди з найкращим зв'язуванням розташовуються у порядку для ідентифікації ключових залишків в межах однієї або більше структурно споріднених родин пептидів. Див., наприклад, Cwirla et al. (1997), Science 276: 1696-9, де було чітко ідентифіковано дві родини. Послідовності пептиду можуть також демонструвати, які залишки можуть бути безпечно замінені скануванням аланіну або мутагенезом на рівні ДНК. Бібліотеки мутагенезу можуть створюватися і піддаватися скринінгу для подальшої оптимізації послідовності кращих за зв'язуванням речовин. Lowman (1997), Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26: 401-24.

Інші способи конкурують з базами даних в дослідженні пептидів. Бібліотека пептидів може зливатися з карбоксикінцем шлачного репресора і експресуватися в *E. coli*. Інший спосіб на базі *E. coli* дозволяє показ на зовнішній мембрані клітини за допомогою злиття з пептидоглікан-зв'язаним ліпопротеїном (PAL). Цей та подібні способи загалом мають назву "показ *E. coli*". Інший біологічний підхід до скринінгу розчинних сумішей пептидів застосовує дріжджі для експресії та секреції. Див. Smith et al. (1993), Mol. Pharmacol. 43: 741-8. Спосіб Сміта та інш., а також споріднені способи мають назву "скринінгу на базі дріжджів". В іншому способі трансляцію випадкової РНК зупиняють до вивільнення з рибосоми, що приводить до бібліотеки поліпептидів, до яких все ще приєднана відповідна РНК. Даний та подібні способи загалом мають назву "показ рибосоми". Інші способи використовують хімічний зв'язок пептидів з РНК; див., наприклад, Roberts & Szostak (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. США, 94: 12297-303. Цей та подібні способи загалом мають назву "скринінг РНК-пептиду". Було розроблено хімічно

одержані бібліотеки пептидів, в яких пептиди іммобілізовані на стабільних, небіологічних матеріалах, таких як стрижні поліетилену або проникні для розчинника смоли. Інша хімічно одержана бібліотека пептидів використовує фотолітографію з метою сканування пептидів, іммобілізованих на предметному склі. Цей та подібні способи загалом мають назву "хімічний скринінг пептидів". Хімічний скринінг пептидів може забезпечувати перевагу, оскільки він дозволяє застосовувати D-амінокислоти та інші неприродні аналоги, а також не-пептидні елементи. Як біологічний, так і хімічний способи розглянуто у Wells & Lowman (1992), Curr. Opin. Biotechnol. 3: 355-62.

У разі відомих біологічно активних пептидів може здійснюватися раціональний дизайн лігандів пептиду із сприятливими терапевтичними властивостями. У такому підході вносяться поетапні зміни до послідовності пептиду і визначається вплив заміни на біологічну активність або прогнозовані біофізичні властивості пептиду (наприклад, структуру розчину). Ці методи загалом мають назву "раціонального дизайну". У одній з таких технік виготовляються серії пептидів, в яких один залишок за один раз замінюється на аланін. Дана техніка загалом має назву "доріжка аланіну" або "сканування аланіну". Якщо два залишки (суміжні або розташовані на відстані) замінені, це має назву "подвійна доріжка аланіну". Одержані заміни амінокислот можуть застосовуватися окремо або в комбінації з метою отримання нового пептиду, що має сприятливі терапевтичні властивості.

Структурний аналіз взаємодії білка з білком може також використовуватись для того, щоб запропонувати пептиди, які імітують активність зв'язування великих лігандів білка. У такому аналізі кристалічна структура може свідчити про ідентичність і відносну орієнтацію критичних осадів великого білкового ліганду, на базі якого пептид може бути розробленим. Див., наприклад, Takasaki et al. (1997), Nature Biotech. 15: 1266-70. Описаний та подібні способи мають назву "структурний аналіз білка". Ці аналітичні способи можуть також використовуватись для виявлення взаємодії між білком рецептора та пептидами, вибраними за допомогою показу фага, що може забезпечити подальшу модифікацію пептидів з метою збільшення спорідненості зв'язування.

Таким чином, пептидні міметики будь-якого білка можуть бути ідентифіковані за допомогою застосування показу фага та інших способів, як було згадано вище. Вказані способи також застосовують для побудови карти епітопу, для ідентифікації критичних для взаємодії білка з білком амінокислот, і як керівництво для відкриття нових терапевтичних агентів. Наприклад, Cortese et al. (1996), Curr. Opin. Biotech. 7: 616-21. Бібліотеки пептиду на цей час використовують частіше за все в імунологічних дослідженнях, таких як побудова карти епітопу. Kreeger (1996), The Scientist 10(13): 19-20.

Особливий інтерес представляє застосування бібліотек пептидів та інших методів у відкритті фармакологічно активних пептидів. Цілий ряд таких пептидів, ідентифікованих в даній області, наведено в таблиці 2. Пептиди описані в наведених публікаціях, кожна з яких включена шляхом посилання. Фармакологічна активність пептидів описана, і в багатьох випадках за нею наведено відповідний скорочений запис в круглих дужках. Деякі з цих пептидів модифіковані (наприклад, з метою формування димерів C-кінця з поперечними зв'язками). Як правило, бібліотеки пептидів пройшли скринінг щодо зв'язування з рецептором для фармакологічно активного білка (наприклад, рецептор EPO). Як мінімум у одному випадку (CTLA4), бібліотека пептидів пройшла скринінг щодо зв'язування з моноклональним антитілом.

Таблиця 2

## Фармакологічно активні пептиди

Форма пептиду	Партнер зв'язування /Білок, що представляє інтерес <sup>1</sup>	Фармакологічна активність	Посилання
Дисульфід-зв'язаний інтрапептид	Рецептор EPO	EPO-міметична	Wrighton et al. (1996), Science 273: 458-63; патент США № 5,773,569, виданий 30 червня 1998 р. Wrighton et al.

Димер С-кінця з поперечними зв'язками	Рецептор ЕРО	ЕРО-міметична	Livnah et al. (1996), Science 273: 464-71; Wrighton et al. (1997), Nature Biotechnology 15: 1261-5; міжнародна заявка на патент WO 96/40772, опублікована 19 грудня 1996 р.
Лінійний	Рецептор ЕРО	ЕРО-міметична	Naranda et al. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 7569-74; WO 99/47151, опублікована 23 вересня 1999 р.
Лінійний	c-Mpl	ТРО-міметична	Cwirla et al. (1997) Science 276: 1696-9; патент США № 5,869,451, виданий 9 лютого 1999 р.; патент США № 5,932,946, виданий 3 серпня 1999 р.
Димер С-кінця з поперечними зв'язками	c-Mpl	ТРО-міметична	Cwirla et al. (1997), Science 276: 1696-9
Дисульфід-зв'язаний димер		Стимуляція гемопоєзу ("G-CSF-міметична")	Paukovits et al. (1984), Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 365: 303-11; Laerum et al. (1988), Exp. Hemat. 16: 274-80
Алкілен-зв'язаний димер		G-CSF-міметична	Bhatnagar et al. (1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9; Cuthbertson et al. (1997), J. Med. Chem. 40: 2876-82; King et al. (1991), Exp. Hematol. 19:481; King et al. (1995), Blood 86 (Suppl. 1): 309a
Лінійний	Рецептор IL-1	Запальні та аутоімунні захворювання ("антагоніст IL-1" або "IL-1ra-міметик")	Патент США № 5,608,035; Патент США № 5,786,331; Патент США № 5,880,096; Yanofsky et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 7381-6; Akeson et al. (1996), J. Biol. Chem. 271: 30517-23; Wiekzorek et al. (1997), Pol. J. Pharmacol. 49: 107-17; Yanofsky (1996), PNAS, 93:7381-7386.
Лінійний	Тімічний фактор сироватки (Facteur thymique serique, FTS)	Стимуляція лімфоцитів ("FTS-міметична")	Inagaki-Ohara et al. (1996), Cellular Immunol. 171: 30-40; Yoshida (1984), Int. J. Immunopharmacol. 6:141-6.
Дисульфід-зв'язаний інтрапептид	CTLA4 MAб	CTLA4-міметична	Fukumoto et al. (1998), Nature Biotech. 16: 267-70
Екзоциклічний	Рецептор TNF- $\alpha$	Антагоніст TNF- $\alpha$	Takasaki et al. (1997), Nature Biotech. 15:1266-70; WO 98/53842, опублікована 3 грудня 1998 р.
Лінійний	TNF- $\alpha$ рецептор	Антагоніст TNF- $\alpha$	Chirinos-Rojas (1998), J. Imm., 5621-5626.
Дисульфід-зв'язаний інтрапептид	C3b	Інгібує активацію комплементу; аутоімунні захворювання ("C3b-антагоніст")	Sahu et al. (1996), J. Immunol. 157: 884-91; Morikis et al. (1998), Protein Sci. 7: 619-27

Лінійний	Вінкулін	Процес адгезії клітини - ріст клітини, диференціація, загоєння поранень, метастаз пухлини ("зв'язування з вінкуліном")	Adey et al. (1997), Biochem. J. 324: 523-8
Лінійний	Білок зв'язування C4 (C4BP)	Анти-тромбозний	Linse et al. (1997), J. Biol. Chem. 272: 14658-65
Лінійний	Рецептор урокінази	Процеси, пов'язані з взаємодією урокінази з її рецептором (наприклад, вторгнення пухлинних клітин, ангиогенез і метастаз); ("антагоніст UKR")	Goodson et al. (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. 91: 7129-33; міжнародна заявка WO 97/35969, опублікована 2 жовтня 1997 р.
Лінійний	Mdm2, Hdm2	Інгібує інактивацію p53 опосередкованого Mdm2 або hdm2; протипухлинний ("антагоніст Mdm/hdm")	Picksley et al. (1994), Oncogene 9: 2523-9; Bottger et al. (1997) J. Mol. Biol. 269: 744-56; Bottger et al. (1996), Oncogene 13: 2141-7
Лінійний	p21 <sup>WAF1</sup>	Протипухлинний, імітує активність p21 <sup>WAF1</sup>	Ball et al. (1997), Curr. Biol. 7: 71-80
Лінійний	Фарнезил трансфераза	Протираковий, профілактика активації онкогена ras	Gibbs et al. (1994), Cell 77:175-178
Лінійний	Ефекторний домен Ras	Протираковий, інгібування біологічної функції онкогена ras	Moodie et al. (1994), Trends Genet 10: 44-48 Rodriguez et al. (1994), Nature 370:527-532
Лінійний	Домени SH2/SH3	Протираковий, інгібування росту пухлини активованими тирозинкіназами; лікування SH3-опосередкованих ("антагоніст SH3") патологічних станів	Pawson et al (1993), Curr. Biol. 3:434-432 Yu et al. (1994), Cell 76:933-945; Rickles et al. (1994), EMBO J. 13: 5598-5604; Sparks et al. (1994), J. Biol. Chem. 269: 23853-6; Sparks et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 1540-4; патент США № 5,886,150, виданий 23 березня 1999 р.; патент США № 5,888,763, виданий 30 березня 1999 р.
Лінійний	p16 <sup>INK4</sup>	Протипухлинний, імітує активність p16; наприклад, інгібування комплексу циклін D-Cdk ("p16-міметичний")	Fähræus et al. (1996), Curr. Biol. 6:84-91
Лінійний	Src, Lyn	Інгібує активацію тучних клітин, IgE-пов'язані стани, тип I надмірної чутливості ("антагоніст тучних клітин")	Stauffer et al. (1997), Biochem. 36: 9388-94

Лінійний	Протеаза тучних клітин	Лікування запальних розладів, опосередкованих вивільненням триптази-6 ("інгібітори протеази тучних клітин")	Міжнародна заявка WO 98/33812, опублікована 6 серпня 1998 р.
Лінійний	Антиген ядра HBV (HBcAg)	Лікування інфекцій, спричинених вірусом гепатит В (HBV) вірусних інфекцій ("анти-HBV")	Dyson & Muray (1995), Proc. Natl. Acad. Sci. 92: 2194-8
Лінійний	селектини	Адгезія нейтрофілів; запальні захворювання ("антагоніст селектину")	Martens et al. (1995), J. Biol. Chem. 270: 21129-36; Європейська заявка на патент EP 0 714 912, опублікована 5 червня 1996 р.
Лінійний, циклізований	кальмодулін	Антагоніст кальмодуліну	Pierce et al. (1995), Molec. Diversity 1: 259-65; Dedman et al. (1993), J. Biol. Chem. 268: 23025-30; Adey & Kay (1996), Gene 169: 133-4
Лінійний, циклізований	Інтегрини	Виникнення пухлин; лікування станів, пов'язаних з інтегрин-опосередкованими клітинними явищами, зокрема агрегація тромбоцитів, тромбоз, загоєння поранень, остеопороз, відновлення тканин, ангіогенез (наприклад, для лікування раку), та інвазія пухлини ("інтегрин-зв'язування")	Міжнародні заявки WO 95/14714, опублікована 1 червня 1995 р.; WO 97/08203, опублікована 6 березня 1997 р.; WO 98/10795, опублікована 19 березня, 1998 р.; WO 99/24462, опублікована 20 травня 1999 р.; Kraft et al. (1999), J. Biol. Chem. 274: 1979-1985
Циклічний, лінійний	Фібронектин і компоненти позаклітинного матриксу Т-клітин і макрофагів	Лікування запальних та аутоімунних станів	WO 98/09985, опублікована 12 березня 1998 р.
Лінійний	Соматостатин і кортистатин	Лікування або запобігання виникненню пухлин, що виробляють гормон, акромегалія, гігантизм, деменція, виразка шлунку, ріст пухлини, інгібує секрецію гормону, модуляція сну або нервової активності	Європейська патентна заявка 0 911 393, опублікована 28 квітня 1999 р.
Лінійний	Бактеріальний ліпополісахарид	Антибіотик; септичний шок; розлади, які модулюються CAP37	патент США № 5,877,151, виданий 2 березня 1999 р.

Лінійний або циклічний, зокрема, D-амінокислоти	Пардаксин, мелітин	Антипатогенний	WO 97/31019, опублікована 28 серпня 1997 р.
Лінійний, циклічний	VIP	Імпотенція, нейродегенеративні розлади	WO 97/40070, опублікована 30 жовтня 1997 р.
Лінійний	CTL	Онкологічні захворювання	EP 0 770 624, опублікований 2 травня 1997 р.
Лінійний	THF-гама2		Burnstein (1988), Biochem., 27:4066-71.
Лінійний	Амелін		Cooper (1987), Proc. Natl. Acad. Sci., 84:8628-32.
Лінійний	Адреномедулін		Kitamura (1993), BBRC, 192:553-60.
Циклічний, лінійний	VEGF	Антиангіогенний; рак, ревматоїдний артрит, діабетична ретинопатія, псоріаз ("антагоніст VEGF")	Fairbrother (1998), Biochem., 37:17754-17764.
Циклічний	MMP	Запалення і аутоімунні розлади; ріст пухлини ("Інгібітор MMP")	Koivunen (1999), Nature Biotech., 17:768-774.
	Фрагмент HGH	Лікування ожиріння	Патент США № 5,869,452
	Ехістатин	Інгібує агрегацію тромбоцитів	Gan (1988), J. Biol. Chem., 263:19827-32.
Лінійний	Аутоантитіло системного червоного вовчак	Системний червоний вовчак	WO 96/30057, опублікована 3 жовтня 1996 р.
	GD1alpha	Пригнічення метастазів пухлини	Ishikawa et al. (1998), FEBS Lett. 441 (1): 20-4
	Антифосфоліпідні антитіла бета-2-глікопротеїну-I (β2GPI)	Ендотеліальна активація клітини, антифосфоліпідний синдром, тромбоемболічні явища, тромбоцитопенія і рецидивна втрата ембріону	Blank et al. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 5164-8
Лінійний	Ланцюг бета рецептора Т-клітин	Діабет	WO 96/11214, опублікована 18 квітня 1996 р.
		Антипроліферативний, протівірусний	WO 00/01402, опублікована 13 січня 2000 р.
		Анти-ішемічний, зростання звільнення гормону	WO 99/62539, опублікована 9 грудня 1999 р.
		Антиангіогенний	WO 99/61476, опублікована 2 грудня 1999 р.
Лінійний		Агоніст апоптоза; лікування розладів пов'язаних з Т-клітинами (наприклад, аутоімунні захворювання, вірусна інфекція, лейкемія Т-клітин, лімфома Т-клітин)	WO 99/38526, опублікована 5 серпня 1999 р.

Лінійний	МНС клас II	Лікування аутоімунних захворювань	патент США № 5,880,103, виданий 9 березня 1999 р...
Лінійний	Андроген R, p75, MJD, DCC, хантингтін	Проапоптотичний, придатний для лікування онкологічних захворювань	WO 99/45944, опублікована 16 вересня 1999 р.
Лінійний	Фактор фон Віллебранда; фактор VIII	Інгібує взаємодії фактору VIII; антикоагулянти	WO 97/41220, опублікована 29 квітня 1997 р.
Лінійний	Лентивірус LLP1	Протимікробний засіб	Патент США № 5,945,507, виданий 31 серпня 1999 р.
Лінійний	Пептид індукції дельта-сну	Розлади сну	Graf (1986), Peptides 7:1165.
Лінійний	С-реактивний білок (CRP)	Запалення і онкологічні захворювання	Barna (1994), Cancer Immunol. Immunother. 38:38 (1994).
Лінійний	Активуючі сперму пептиди	Безплідність	Suzuki (1992), Comp. Biochem. Physiol. 102B:679.
Лінійний	Ангіотензіни	Гемопоетичні фактори при гематоцитопенічних станах внаслідок онкологічних захворювань, СНІДу, тощо.	Lundergan (1999), J. Periodontal Res. 34(4):223-228.
Лінійний	ВІЛ-1 gp41	Проти СНІДу	Chan (1998), Cell 93:681-684.
Лінійний	РКС	Інгібує ресорбцію кісток	Moonga (1998), Exp. Physiol. 83:717-725.
Лінійний	Дефензини (HNP-1,-2,-3,-4)	Протимікробний засіб	Harvig (1994), Methods Enz. 236:160-172.
Лінійний	p185 <sup>HER2/neu</sup> , C-erbB-2	АННР-міметичний / протипухлинний	Park (2000), Nat. Biotechnol. 18:194-198.
Лінійний	gp130	Антагоніст IL-6	WO 99/60013, опублікована 25 листопада 1999 р.
Лінійний	Колаген, інша сполучна тканина, хрящ, пов'язані з артритом білки	Аутоімунні захворювання	WO 99/50282, опублікована 7 жовтня 1999 р.
Лінійний	Білок оболонки ВІЛ-1	Лікування неврологічних дегенеративних захворювань	WO 99/51254, опублікована 14 жовтня 1999 р...
Лінійний	IL-2	Аутоімунні розлади (наприклад, відторгнення трансплантату, ревматоїдний артрит)	WO 00/04048, опублікована 27 січня, 2000; WO 00/11028, опублікована 2 березня 2000 р.

Білки, перелік яких наведено в даному стовпчику, можуть бути зв'язані з супутнім пептидом (наприклад, рецептором ЕРО, рецептором IL-1) або імітуватися супутнім пептидом. Наведені посилання для кожного пояснюють, чи молекула є зв'язаною, чи імітована пептидами.

Пептиди, ідентифіковані скринінгом бібліотеки пептидів, розглядалися як "керівництво" в розробці терапевтичних агентів, а не використання їх безпосередньо в ролі терапевтичних агентів. Подібно до інших білків і пептидів, вони були б швидко виведені in vivo нирковою фільтрацією, механізмами клітинного кліренсу в ретикулоендотеліальній системі або протеолітичним розкладом. (Francis (1992), Focus on Growth Factors 3: 4-11.) В результаті, в даній галузі на цей час застосовуються ідентифіковані пептиди для валідації мішеней



лікарських засобів або як підґрунтя для розробки органічних сполук, які не могли б бути так легко, або так швидко ідентифіковані за допомогою бібліотеки хімічного скринінгу. Lowman (1997), Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26: 401-24; Kay et al. (1998), Drug Disc. Today 3: 370-8.

Звичайно, очищені пептиди володіють тільки граничною стійкістю у водному розчині і зазнають хімічної та фізичної деградації, що призводить до втрати біологічної активності в ході обробки і зберігання. Крім того, композиції пептиду у водному розчині зазнають гідролізу, наприклад дезамідування та розщеплення пептидного зв'язку. Такі ефекти являють собою серйозну проблему для терапевтично активних пептидів, що мають вводитися людині в межах певного інтервалу доз, що базується на біологічній активності.

Введення очищених пептидів залишається багатообіцяючою стратегією лікування багатьох захворювань, актуальних для людства. Однак, здатність терапевтичного пептидного антитіла зберегти стабільність у фармацевтичній композиції протягом певного часу за різноманітних умов зберігання, а потім бути ефективним для пацієнтів *in vivo* не вивчалася. Отже, залишається потреба в даній галузі щодо забезпечення терапевтичного пептидного антитіла в стабільних препаратах, які є придатними в ролі терапевтичних агентів для лікування захворювань і розладів.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даному винаході пропонуються препарати, придатні для ліофілізації терапевтичних пептидних антитіл, які приводять до одержання продукту терапевтичного пептидного антитіла з високою стабільністю. Стабільний продукт терапевтичного пептидного антитіла є придатним як терапевтичний агент в лікуванні осіб, які страждають на розлади або стани, і які можуть отримати користь від застосування терапевтичного пептидного антитіла.

В одному аспекті винаходу пропонується ліофілізована терапевтична композиція пептидного антитіла, що містить буфер, наповнювач, стабілізатор і, необов'язково, поверхнево-активну речовину; причому вказаний буфер складається з рН буферного агента, концентрація якого знаходиться в інтервалі від приблизно 5 мМ до 20 мМ, де рН знаходиться в інтервалі приблизно від 3,0 до 8,0; концентрація вказаного наповнювача становить приблизно від 0 % до 4,5 % (мас./об.); концентрація вказаного стабілізатора становить приблизно від 0,1 % до 20 % (мас./об.); концентрація вказаної поверхнево-активної речовини становить приблизно від 0,004 % до 0,4 % (мас./об.); та вказане терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули I,

Формула I:  $[(X^1)_a-F^1-(X^2)_b]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

де:  $F^1$  являє собою домен Fc;

$X^1$  вибраний з:

$R^1-(L^2)_e-$

$R^2-(L^3)_f-R^1-(L^2)_e-$

$R^3-(L^4)_g-R^2-(L^3)_f-R^1-(L^2)_e-$  та

$R^4-(L^5)_h-R^3-(L^4)_g-R^2-(L^3)_f-R^1-(L^2)_e-$

$X^2$  вибраний з:

$-(L^2)_e-R^1,$

$-(L^2)_e-R^1-(L^3)_f-R^2,$

$-(L^2)_e-R^1-(L^3)_f-R^2-(L^4)_g-R^3$  та

$-(L^2)_e-R^1-(L^3)_f-R^2-(L^4)_g-R^3-(L^5)_h-R^4,$

де кожен з  $R^1, R^2, R^3$  та  $R^4$  незалежно являє собою послідовність фармакологічно активних пептидів;

кожен з  $L^1, L^2, L^3, L^4$  та  $L^5$  незалежно являє собою лінкер;

кожен з a, b, c, e, f, g та h незалежно дорівнює 0 або 1,

за умови, що як мінімум один з a та b дорівнює 1;

d дорівнює 0, 1, або більш ніж 1; та

WSP являє собою розчинний у воді полімер, приєднання якого відбувається у будь-якій реакційноздатній частині  $F^1$ .

В іншому варіанті терапевтичне пептидне антитіло містить структуру, у відповідності до Формули II

Формула II:  $[X^1-F^1]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

де домен Fc приєднаний до C-кінця  $X^1$ , та нуль, один або більше WSP приєднано до домену Fc, необов'язково через лінкер  $L^1$ .

В іншому варіанті терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули III

Формула III:  $[F^1-X^2]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

де домен Fc приєднаний до N-кінця  $X^2$ , та нуль, один або більше WSP приєднано до домену

Fc, необов'язково через лінкер L<sup>1</sup>.

В іншому варіанті терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули IV

Формула IV:  $[F^1-(L^1)_e-P^1]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

де домен Fc приєднаний до N-кінця  $-(L^1)_c-P^1$ , та нуль, один або більше WSP приєднано до домену Fc, необов'язково через лінкер L<sup>1</sup>.

В іншому варіанті терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули V

Формула V:  $[F^1-(L^1)_e-P^1-(L^2)_f-P^2]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

де домен Fc приєднаний до N-кінця  $-L^1-P^1-L^2-P^2$ , та нуль, один або більше WSP приєднано до домену Fc, необов'язково через лінкер L<sup>1</sup>.

В іншому варіанті терапевтичне пептидне антитіло являє собою мультимер або димер. В іншому варіанті запропоновано вищезазначену композицію, де P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>, P<sup>3</sup> та/або P<sup>4</sup> незалежно вибрані з переліку пептидів, що наведено в будь-якій із таблиць 4-38. У певному варіанті P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>, P<sup>3</sup> та/або P<sup>4</sup> містять однакову послідовність амінокислот. В іншому варіанті домен Fc наведений в SEQ ID NO: 1. В іншому варіанті WSP являє собою ПЕГ. В іншому варіанті домен Fc наведений в SEQ ID NO: 1 і WSP являє собою ПЕГ. В іншому варіанті ПЕГ має молекулярну масу приблизно від 2 кДа до 100 кДа, або приблизно від 6 кДа до 25 кДа. В іншому варіанті композиція містить як мінімум 50 %, 75 %, 85 %, 90 % або 95 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де агент для буферизації pH вибраний з групи, що складається з гліцину, гістидину, глутамату, сукцинату, фосфату, ацетату та аспартату. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де наповнювач вибраний з групи, що складається з маніту, гліцину, сахарози, декстрану, полівінілпіролідону, карбоксиметилцелюлози, лактози, сорбітолу, трегалози або ксилітолу.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де стабілізатор вибраний з групи, що складається з сахарози, трегалози, манози, мальтози, лактози, глюкози, рафінози, целобіози, генціобіози, ізомальтози, арабінози, глюкозаміну, фруктози, маніту, сорбітолу, гліцину, аргініну гідрохлориду, полігідроксисполук, зокрема, полісахаридів, таких як декстран, крохмаль, гідроксиполісахарид, циклодекстрин, N-метилпіролідін, целюлоза і гіалуронова кислота, хлорид натрію.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де поверхнево-активна речовина вибрана з групи, що складається з натрію лаурилсульфату, діоктилнатрій сульфосукцинату, діоктилнатрій сульфонату, хенодезоксихолевої кислоти, натрієвої солі N-лауроїлсаркозину, літію додецилсульфату, натрієвої солі 1-октансульфонові кислоти, гідрату натрію холату, натрію дезоксисолату, натрієвої солі глікодезоксисолевої кислоти, бензетонію хлориду або бензалконію хлориду, хлориду моногідрату цетилпіридину, гексадецилтриметиламонію броміду, CHAPS, CHAPSO, SB3-10, SB3-12, дигітоніну, Тритону X-100, Тритону X-114, лауромакроголю 400, поліоксил 40 стеарату, поліоксиетиленгідрогенізованої рицинової олії 10, 40, 50 та 60, моностеарату гліцерину, полісорбату 20, 40, 60, 65 та 80, лецитину сої, діолеїлфосфатидилхоліну (DOPC), диміристоїлфосфатидилгліцерину (DMPG), диміристоїлфосфатидилхоліну (DMPC), діолеїлфосфатидилгліцерину (DOPG); сахарозного ефіру жирної кислоти, метилцелюлози та карбоксиметилцелюлози. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де концентрація терапевтичного пептидного антитіла знаходиться в діапазоні приблизно від 0,25 мг/мл до 250 мг/мл.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де агент для буферизації pH являє собою 10 mM гістидину, причому pH дорівнює 5,0; наповнювач являє собою 4 % (мас./об.) манітолу; стабілізатор являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; та поверхнево-активна речовина являє собою 0,004 % (мас./об.) полісорбату-20. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, причому P<sup>1</sup> включає послідовність, яку наведено в таблиці 6. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 0,5 мг/мл. В іншому варіанті терапевтичне пептидне антитіло являє собою будь-яку з SEQ ID NO: 993, SEQ ID NO: 994, SEQ ID NO: 995, SEQ ID NO: 996, SEQ ID NO: 997, SEQ ID NO: 998, SEQ ID NO: 999, SEQ ID NO: 1000, SEQ ID NO: 1001, SEQ ID NO: 1002, SEQ ID NO: 1003, SEQ ID NO: 1004, SEQ ID NO: 1005, SEQ ID NO: 1006, SEQ ID NO: 1007, SEQ ID NO: 1008, SEQ ID NO: 1009, SEQ ID NO: 1010, SEQ ID NO: 1011, SEQ ID NO: 1012, SEQ ID NO: 1013, SEQ ID NO: 1014, SEQ ID NO: 1015, SEQ ID NO: 1016 або SEQ ID NO: 1017.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де буферний агент являє собою 10 мМ гістидину, причому рН дорівнює 7,0; наповнювач являє собою 4 % (мас./об.) манітолу; стабілізатор являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; вказана поверхнево-активна речовина являє собою 0,01 % (мас./об.) полісорбату-20. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де  $P^1$  включає послідовність, яку наведено в таблиці 32. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 30 мг/мл.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де агент для буферизації рН являє собою 20 мМ гістидину, причому рН дорівнює 5,0; наповнювач являє собою 3,3 % (мас./об.) манітолу; стабілізатор являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; та поверхнево-активна речовина являє собою 0,01 % (мас./об.) полісорбату-20. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де  $P^1$  включає послідовність, яку наведено в таблиці 4. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 100 мг/мл.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де агент для буферизації рН являє собою 10 мМ гістидину, причому рН дорівнює 5,0; наповнювач являє собою 2,5 % (мас./об.) манітолу; та стабілізатор являє собою 3,5 % (мас./об.) сахарози. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де  $P^1$  включає послідовність, яку наведено в таблиці 31. В іншому варіанті винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 30 мг/мл.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де композиція вибрана з групи, що складається з: а) 10 мМ гістидину, рН 4,7, 4 % манітолу і 2 % сахарози, необов'язково з вмістом 0,004 % полісорбату-20; б) 10 мМ гістидину, рН 5, 4 % манітолу і 2 % сахарози, необов'язково з вмістом 0,004 % полісорбату-20; с) 10 мМ глутамату, рН 4,5, 4 % манітолу і 2 % сахарози, необов'язково з вмістом 0,004 % полісорбату-20; d) 10 мМ сукцинату, рН 4,5, 4 % манітолу і 2 % сахарози, 0,004 % полісорбату-20; e) 10 мМ глутамату, рН 4,5, 9 % сахарози, 0,004 % полісорбату-20; f) 10 мМ глутамату, рН 4,5, 4 % манітолу, 2 % сахарози, 1 % гідроксиетилкрохмалю, 0,004 % полісорбату-20; g) 5 мМ глутамату, рН 4,5, 2 % манітолу, 1 % сахарози, 0,004 % полісорбату-20; та h) 10 мМ глутамату, рН 4,5, 4 % манітолу, 2 % трегалози, 0,004 % полісорбату-20. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де  $P^1$  включає послідовність, яку наведено в таблицях 21-24. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначену композицію, де концентрація терапевтичного пептидного антитіла вибрана з групи, що складається з 1, 30, 85 та 100 мг/мл.

У даному винаході також пропонуються способи одержання ліофілізованого терапевтичного пептидного антитіла даного винаходу. В одному варіанті даного винаходу пропонується спосіб одержання ліофілізованого терапевтичного пептидного антитіла, що включає наступні стадії: а) підготовка розчину буферної речовини, наповнювача, стабілізатора та, необов'язково, поверхнево-активної речовини; буферна речовина складається з рН буферного агента, концентрація якого знаходиться в інтервалі приблизно від 5 мМ до 20 мМ, причому рН знаходиться в інтервалі приблизно від 3,0 до 8,0; концентрація наповнювача знаходиться в інтервалі приблизно від 2,5 % до 4 % (мас./об.); концентрація стабілізатора знаходиться в інтервалі приблизно від 0,1 % до 5 % (мас./об.); концентрація поверхнево-активної речовини знаходиться в інтервалі приблизно від 0,004 % до 0,04 % (мас./об.); та б) ліофілізація терапевтичного пептидного антитіла; причому терапевтичне пептидне антитіло містить структуру, у відповідності до Формули I

Формула I:  $[(X^1)_a-F^1-(X^2)_b]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

де:  $F^1$  являє собою домен  $F_c$ ;

$X^1$  вибраний з:  $P^1-(L^2)_e$ -

$P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e$ -

$P^3-(L^4)_g-P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e$ - та

$P^4-(L^5)_h-P^3-(L^4)_g-P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e$ -

$X^2$  вибраний з:

$-(L^2)_e-P^1$ ,

$-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2$ ,

$-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2-(L^4)_g-P^3$  та

$-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2-(L^4)_g-P^3-(L^5)_h-P^4$ ,

де кожен з  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $P^3$  та  $P^4$  незалежно являє собою послідовність фармакологічно активних пептидів;

кожен з  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^4$  та  $L^5$  незалежно являє собою лінкер;

кожен з a, b, c, e, f, g та h незалежно дорівнює 0 або 1,  
за умови, що як мінімум один з a та b дорівнює 1;  
d дорівнює 0, 1, або більшість 1; та

WSP являє собою розчинний у воді полімер, приєднання якого відбувається у будь-якій реакційноздатній частині F<sup>1</sup>.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначений спосіб, причому терапевтичне пептидне антитіло містить структуру, у відповідності до Формули II

Формула II: [X<sup>1</sup>-F<sup>1</sup>](L<sup>1</sup>)<sub>c</sub>-WSP<sub>d</sub>,

де домен Fc приєднаний до C-кінця X<sup>1</sup>, та нуль, один або більше WSP приєднано до домену Fc, необов'язково через лінкер L<sup>1</sup>.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначений спосіб, причому терапевтичне пептидне антитіло містить структуру, у відповідності до Формули III

Формула III: [F<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>](L<sup>1</sup>)<sub>c</sub>-WSP<sub>d</sub>,

де домен Fc приєднаний до N-кінця X<sup>2</sup>, та нуль, один або більше WSP приєднано до домену Fc, необов'язково через лінкер L<sup>1</sup>.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначений спосіб, причому терапевтичне пептидне антитіло містить структуру, у відповідності до Формули IV

Формула IV: [F<sup>1</sup>-(L<sup>1</sup>)<sub>e</sub>-P<sup>1</sup>](L<sup>1</sup>)<sub>c</sub>-WSP<sub>d</sub>,

де домен Fc приєднаний до N-кінця -(L<sup>1</sup>)<sub>c</sub>-P<sup>1</sup>, та нуль, один або більше WSP приєднано до домену Fc, необов'язково через лінкер L<sup>1</sup>.

В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначений спосіб, причому терапевтичне пептидне антитіло містить структуру, у відповідності до Формули V

Формула V: [F<sup>1</sup>-(L<sup>1</sup>)<sub>e</sub>-P<sup>1</sup>-(L<sup>2</sup>)<sub>f</sub>-P<sup>2</sup>](L<sup>1</sup>)<sub>c</sub>-WSP<sub>d</sub>,

де домен Fc приєднаний до N-кінця -L<sup>1</sup>-P<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-P<sup>2</sup>, та нуль, один або більше WSP приєднано до домену Fc, необов'язково через лінкер L<sup>1</sup>.

В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де терапевтичне пептидне антитіло являє собою мультимер або димер. В іншому варіанті P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>, P<sup>3</sup> та/або P<sup>4</sup> незалежно вибрані з переліку пептидів, що наведено в будь-якій із таблиць 4-38. В іншому варіанті P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>, P<sup>3</sup> та/або P<sup>4</sup> містять однакову послідовність амінокислот. В іншому варіанті домен Fc наведений в SEQ ID NO: 1. В іншому варіанті WSP являє собою ПЕГ. В іншому варіанті домен Fc наведений в SEQ ID NO: 1 і WSP являє собою ПЕГ. В іншому варіанті ПЕГ має молекулярну масу приблизно від 2 кДа до 100 кДа, або приблизно від 6 кДа до 25 кДа. В іншому варіанті композиція містить як мінімум 50 %, 75 %, 85 %, 90 % або 95 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.

В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де агент для буферизації pH вибраний з групи, що складається з гліцину, гістидину, глутамату, сукцинату, фосфату, ацетату та аспартату. В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де наповнювач вибраний з групи, що складається з маніту, гліцину, сахарози, декстрану, полівінілпіролідону, карбоксиметилцелюлози, лактози, сорбітолу, трегалози або ксилітолу. В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де стабілізатор вибраний з групи, що складається з сахарози, трегалози, манози, мальтози, лактози, глюкози, рафінози, целобіози, генціобіози, ізомальтози, арабінози, глюкозаміну, фруктози, маніту, сорбітолу, гліцину, HCL аргініну, полігідроксисполук, зокрема, полісахаридів, таких як декстран, крохмаль, гідроксиетилкрохмаль, циклодекстрин, N-метилпіролідін, целюлоза і гіалуронова кислота, хлорид натрію.

В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де поверхнево-активна речовина вибрана з групи, що складається з натрію лаурилсульфату, діоктилнатрій сульфосукцинату, діоктилнатрію сульфонату, хенодезоксихолевої кислоти, натрієвої солі N-лауроїлсаркозину, літію додецилсульфату, натрієвої солі 1-октансульфонової кислоти, гідрату натрію холату, натрію дезоксикхолату, натрієвої солі глікодезоксихолевої кислоти, бензетонію хлориду або бензалконію хлориду, хлориду моногідрату цетилпіридину, гексадецилтриметиламонію броміду, CHAPS, CHAPSO, SB3-10, SB3-12, дигітоніну, Тритону X-100, Тритону X-114, лауромакроголю 400, поліоксил 40 стеарату, поліоксиетиленгідрогенізованої рицинової олії 10, 40, 50 та 60, моностеарату гліцерину, полісорбату 20, 40, 60, 65 та 80, лецитину сої, діолеїлфосфатидилхоліну (DOPC), диміристоїлфосфатидилгліцерину (DMPG), диміристоїлфосфатидилхоліну (DMPC), діолеїлфосфатидилгліцерину (DOPG); сахарозного ефіру жирної кислоти, метилцелюлози та карбоксиметилцелюлози. В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де концентрація терапевтичного пептидного антитіла знаходиться в діапазоні приблизно від 0,25 мг/мл до 250 мг/мл.

В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де агент для буферизації pH являє собою 10 mM гістидину, причому pH дорівнює 5,0; наповнювач являє собою 4 % (мас./об.)

манітолу; стабілізатор являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; та поверхнево-активна речовина являє собою 0,004 % (мас./об.) полісорбату-20. В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де P<sup>1</sup> включає послідовність, яку наведено в таблиці 6. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначений спосіб, де концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 0,5 мг/мл.

В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де буферний агент являє собою 10 мМ гістидину, причому рН дорівнює 7,0; наповнювач являє собою 4 % (мас./об.) манітолу; стабілізатор являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; вказана поверхнево-активна речовина являє собою 0,01 % (мас./об.) полісорбату-20. В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де P<sup>1</sup> включає послідовність, яку наведено в таблиці 32. В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 30 мг/мл.

В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де агент для буферизації рН являє собою 20 мМ гістидину, причому рН дорівнює 5,0; наповнювач являє собою 3,3 % (мас./об.) манітолу; стабілізатор являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; та поверхнево-активна речовина являє собою 0,01 % (мас./об.) полісорбату-20. В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де P<sup>1</sup> включає послідовність, яку наведено в таблиці 4. В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де терапевтична концентрація пептидного антитіла становить 100 мг/мл.

В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де агент для буферизації рН являє собою 10 мМ гістидину, причому рН дорівнює 5,0; наповнювач являє собою 2,5 % (мас./об.) манітолу; та стабілізатор являє собою 3,5 % (мас./об.) сахарози. В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де P<sup>1</sup> включає послідовність, яку наведено в таблиці 31. В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 30 мг/мл.

В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де композиція вибрана з групи, що складається з: а) 10 мМ гістидину, рН 4,7, 4 % манітолу і 2 % сахарози, необов'язково з вмістом 0,004 % полісорбату-20; б) 10 мМ гістидину, рН 5, 4 % манітолу і 2 % сахарози, необов'язково з вмістом 0,004 % полісорбату-20; с) 10 мМ глутамату, рН 4,5, 4 % манітолу і 2 % сахарози, необов'язково з вмістом 0,004 % полісорбату-20; d) 10 мМ сукцинату, рН 4,5, 4 % манітолу і 2 % сахарози, 0,004 % полісорбату-20; e) 10 мМ глутамату, рН 4,5, 9 % сахарози, 0,004 % полісорбату-20; f) 10 мМ глутамату, рН 4,5, 4 % манітолу, 2 % сахарози, 1 % гідроксиетилкрохмалю, 0,004 % полісорбату-20; g) 5 мМ глутамату, рН 4,5, 2 % манітолу, 1 % сахарози, 0,004 % полісорбату-20; та h) 10 мМ глутамату, рН 4,5, 4 % манітолу, 2 % трегалози, 0,004 % полісорбату-20. В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, де P<sup>1</sup> включає послідовність, яку наведено в таблицях 21-24. В іншому варіанті даного винаходу запропоновано вищезазначений спосіб, де концентрація терапевтичного пептидного антитіла вибрана з групи, що складається з 1, 30, 85 та 100 мг/мл.

В іншому варіанті вищезазначений спосіб додатково включає стадії, що проводяться до ліофілізації: б) регулювання рН розчину до рівня рН приблизно від 4,0 до 8,0; с) підготовка розчину, що містить вказане терапевтичне пептидне антитіло; d) буфер, що замінює розчин стадії (с) на розчин стадії (б); e) додавання відповідної кількості поверхнево-активної речовини; та f) ліофілізація суміші з стадії (e).

В іншому варіанті запропоновано вищезазначений спосіб, причому спосіб одержання розведеної композиції терапевтичного пептидного антитіла включає наступні стадії: а) ліофілізація вказаної композиції терапевтичного пептидного антитіла; та б) розведення ліофілізованої композиції терапевтичного пептидного антитіла.

В іншому варіанті запропоновано набір для приготування водної фармацевтичної композиції, що включає перший контейнер, який містить вищезазначену ліофілізовану композицію терапевтичного пептидного антитіла, та другий контейнер, який містить фізіологічно прийнятний розчинник для ліофілізованої композиції.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

##### Визначення термінів

Термін "містить" по відношенню до пептидних сполук означає, що сполука може включати додаткові амінокислоти на обох аміно- або карбоксикінцях даної послідовності. Як правило, такі додаткові амінокислоти не повинні істотно впливати на активність сполуки. Щодо композиції за даним винаходом, термін "містить" означає, що композиція може включати додаткові компоненти. Такі додаткові компоненти не повинні істотно впливати на активність композиції.

Термін "пептидне антитіло" позначає молекулу, що містить пептид(и), злитий безпосередньо або опосередковано з іншими молекулами, такими як домен Fc антитіла, де фрагмент пептиду

специфічно зв'язується з бажаною мішенню. Пептид(и) може бути злитим з доменом Fc або бути включеним до Fc-петлі, модифікованої молекули Fc. Fc-петлі описані у публікації патентної заявки США № US2006/0140934, яку повністю включено до даного опису шляхом посилання. Винахід включає такі молекули, що містять домен Fc, модифікований таким чином, щоб

5 включити пептид як внутрішню послідовність (переважно в ділянці петлі) домену Fc. Молекули з внутрішньою послідовністю пептиду Fc можуть містити більш, ніж одну послідовність пептиду в тандемі в конкретній внутрішній ділянці, і вони можуть містити додаткові пептиди в інших внутрішніх ділянках. Хоча передбачувані ділянки петлі наведені як приклад, вставки до будь-яких інших некінцевих доменів Fc також вважаються частиною даного винаходу. Термін

10 "пептидне антитіло" не включає Fc-злитих білків (наприклад, білків з повною довжиною, злитих з доменом Fc).

Термін "носій" позначає молекулу, яка попереджає розклад та/або збільшує період напіввиведення, знижує токсичність, знижує імуногенність або збільшує біологічну активність терапевтичного білка. Приклади носіїв, що містять домен Fc описані в патенті США №

15 5,428,130, виданому Caron et al. 27 червня, 1995 р.

Термін "природний Fc" позначає молекулу або послідовність, що містить послідовність фрагмента, який не зв'язується з антигеном, що є результатом розщеплення суцільного антитіла, в мономерній або мультимерній формі. Як правило, природний Fc включає домени CH2 та CH3. Вихідне джерело імуноглобуліну природного Fc в одному аспекті має людське походження і може бути будь-яким з імуноглобулінів. Природний Fc являє собою мономерний поліпептид, який може знаходитися в димерній або мультимерній формі завдяки ковалентним зв'язкам (тобто, дисульфідні зв'язки), нековалентним зв'язкам або комбінації обох. Кількість міжмолекулярних дисульфідних зв'язків між мономерними субодиницями природних молекул Fc варіює від одного до чотирьох в залежності від класу (наприклад, IgG, IgA, IgE) або підкласу

20 (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgA2). Одним з прикладів природного Fc є дисульфід-зв'язаний димер, що є результатом розщеплення IgG папаїном. Ellison et al. (1982), Nucleic Acids Res. 10: 4071-9. Термін "природний Fc", що використовується в даному описі, є загальним для мономерних, димерних та мультимерних форм.

Термін "варіант Fc" позначає молекулу або послідовність, яка є модифікованою з природного Fc, але все ще має місце зв'язування з "рятувальним" рецептором, FcRn. Міжнародні заявки WO 97/34631 (опублікована 25 вересня 1997 р.) та WO 96/32478, які описують зразки варіантів Fc, а також взаємодію з "рятувальним" рецептором, наведені в посиланнях. З однієї точки зору, термін "варіант Fc" включає молекулу або послідовність, одержану шляхом гуманізації з природного Fc, що не належить людині. З іншої точки зору,

35 природний Fc включає сайти, які можуть бути вилучені, оскільки вони забезпечують структурні ознаки або біологічну активність, які не вимагаються від молекул злиття за даним винаходом. Таким чином, термін "варіант Fc" включає молекулу або послідовність, в якій відсутній один або більше сайтів природного Fc або залишків, які впливають або залучені до (1) процесу формування дисульфідного зв'язку, (2) несумісності з вибраною клітиною-хазяїном (3) гетерогенності N-кінця при експресії у вибраній клітині-хазяїні, (4) глікозилювання, (5) взаємодії з комплементом, (6) зв'язування з рецептором Fc, окрім "рятувального" рецептора, або (7) залежності від антитіл клітинної цитотоксичності (ADCC). Детальний опис варіантів Fc наведено нижче.

Термін "домен Fc" включає природні молекули Fc і варіантів Fc молекули, а також послідовності, як було зазначено вище. Як у випадку варіантів Fc, так і природних Fc, термін "домен Fc" включає молекули в мономерній або мультимерній формі, одержані шляхом розщеплення з суцільного антитіла або продуковані іншими засобами. В одному варіанті, наприклад, домен Fc може являти собою:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV

50 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1).

Додаткові послідовності Fc відомі в даній галузі і розглядаються щодо їх застосування у даному винаході. Наприклад, Fc IgG1 (GenBank, номер доступу P01857), Fc IgG2 (GenBank номер доступу P01859), Fc IgG3 (GenBank, номер доступу P01860), Fc IgG4 (GenBank, номер доступу P01861), Fc IgA1 (GenBank, номер доступу P01876), Fc IgA2 (GenBank, номер доступу P01877), Fc IgD (GenBank, номер доступу P01880), Fc IgM (GenBank, номер доступу P01871) та Fc IgE (GenBank, номер доступу P01854) являють собою деякі додаткові послідовності, які розглядаються у даному описі щодо їх застосування.

Необов'язково, послідовність амінокислот N-кінця може додаватися до згаданих вище

послідовностей (наприклад, у випадку експресії в бактеріях).

Термін "мультимер", який застосовується щодо доменів Fc або молекул, що містять домени Fc, означає молекули, що мають два або більше ланцюги поліпептиду, зв'язані ковалентним, нековалентним, або як ковалентним, так і нековалентним зв'язком. Молекули IgG типово утворюють димери; IgM, пентамери; IgD, димери; та IgA, мономер, димер, тример або тетрамер. Мультимери можуть формуватися шляхом застосування послідовності з одержанням в результаті активності природного Ig джерела Fc або дериватизацією (як визначається нижче) такого природного Fc.

Терміни "дериватизація", "похідне" або "дериватизований" означають процес та сполуки, що одержують в результаті нього, в яких, наприклад та без обмеження, (1) сполука має циклічну частину; наприклад, поперечне зшивання між цистеїнільними залишками в межах сполуки; (2) сполука є поперечно-зшитою або містить поперечно-зшити ділянку; наприклад, сполука містить цистеїнільний залишок і тому утворює поперечно-зшиті димери в культурі або *in vivo*; (3) один або більше пептидних зв'язків замінюється на непептидні зв'язки; (4) N-кінець замінюється на -NRR<sub>1</sub>, NRC(O)R<sub>1</sub>, -NRC(O)OR<sub>1</sub>, -NRS(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -NHC(O)NHR, сукцинімідну групу або заміщений або незаміщений бензилоксикарбоніл-NH-, де R і R<sub>1</sub> та замісники в кільці є такими, як визначається в даному описі; (5) C-кінець замінений на -C(O)R<sub>2</sub> або -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, де R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> є такими, як визначається в даному описі; та (6) сполуки, в яких індивідуальні залишки амінокислот модифіковані шляхом обробки з використанням агентів, здатних до реагування з вибраними бічними ланцюгами або кінцевими залишками. Похідні сполуки додатково описані нижче.

В даному описі, термін "пептид" позначає молекули довжиною 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 або більше амінокислот, зв'язаних пептидними зв'язками. Пептиди, як правило, мають випадкові та/або гнучкі конформації, такі як випадкові клубки; і, як правило, не мають стійких конформацій, як ті, що спостерігаються в білках/поліпептидах більшого розміру, як правило, через вторинні і третинні структури. У конкретних варіантах численні діапазони розміру пептидів розглядаються в даному описі, довжиною приблизно: 3-90, 3-80, 3-70, 3-60, 3-50; 5-90, 5-80, 5-70, 5-60, 5-50, 5-40, 5-30; 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-40, 10-30; 10-20 амінокислот, тощо. У подальших варіантах довжина пептидів, що використовувались в даному описі, становить не більш, ніж 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, або 20 амінокислот. Зразкові пептиди можуть бути генеровані за будь-яким із способів, сформульованих в даному описі, таких як здійснюють за допомогою бібліотеки пептидів (наприклад, бібліотека показу фага), генерованої за допомогою хімічного синтезу, одержаної розщепленням білків або генерованої із застосуванням методів рекомбінації ДНК. Пептиди включають форми D та L, в очищеній формі або у вигляді суміші двох форм.

Додатково розглядаються фізіологічно прийнятні солі сполук за даним винаходом. Термін "фізіологічно прийнятними солями" позначає будь-які солі, відомі або пізніше знайдені, що є фармацевтично прийнятними. Деякими конкретними прикладами є: ацетат; трифторацетат; гідрогалогенід, такий як гідрохлорид та гідробромід; сульфат; цитрат; тартрат; гліколят та оксалат.

Термін "рандомізований", що використовується для позначення послідовності пептиду, означає повністю випадкові послідовності (наприклад, вибрані способами показу фага) і послідовності, в яких один або більше залишків молекули в його природному положенні замінений на залишок амінокислоти, що не з'являється в даному положенні в природній молекулі. Зразкові способи ідентифікації послідовностей пептиду включають показ фага, показ E. coli, показ рибосоми, скринінг на базі дріжджів, скринінг РНК-пептиду, хімічний скринінг, раціональний дизайн, структурний аналіз білка, тощо.

Термін "фармакологічно активний" означає, що субстанція, описана таким чином, володіє активністю, яка впливає на медичний параметр (наприклад, не обмежуючись ними, тиск крові, аналіз клітин крові, рівень холестерину) або патологічний стан (наприклад, не обмежуючись ними, рак, аутоімунні розлади). Таким чином, фармакологічно активні пептиди включають агоністичні або міметичні та антагоністичні пептиди, як визначається нижче.

Терміни "-міметичний пептид" та "-агоністичний пептид" позначають пептид, що володіє біологічною активністю, яку можна порівняти з активністю білка (наприклад, не обмежуючись ними, EPO, TPO, G-CSF та інших білків, описаних в даному винаході), яка забезпечує взаємодію з цільовим білком. Зазначені терміни додатково включають пептиди, які непрямим чином імітують активність цільового білка, наприклад, підсиленням дії природного ліганду цільового білка; див., наприклад, G-CSF-міметичні пептиди, перелік яких наведено в таблицях 2 та 7. Як

приклад, термін "ЕРО-міметичний пептид" включає будь-які пептиди, які можуть бути ідентифіковані або одержані, як описано в Wrighton et al. (1996), Science 273: 458-63, Naranda et al. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 7569-74, або в будь-якому іншому посиланні в таблиці 2, наприклад, ті, для яких було встановлено наявність ЕРО-міметичної активності. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що кожне із згаданих посилань надає можливість вибрати інші пептиди, ніж ті, що фактично розкриті в даному описі, дотримуючись розкритих процедур та використовуючи різні бібліотеки пептидів.

Як інший приклад, термін "ТРО-міметичний пептид" або "TMP" позначає пептиди, які можуть бути ідентифіковані або одержані, як описано в Cwirla et al. (1997), Science 276: 1696-9, патентах США №№. 5,869,451 та 5,932,946 і в будь-якому іншому посиланні в таблиці 2, наприклад, ті, для яких було встановлено наявність ТРО-міметичних властивостей, а також міжнародної заявки WO 00/24770, опублікованої 4 травня 2000 р., які, таким чином, включені шляхом посилання. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що кожне із згаданих посилань надає можливість вибрати інші пептиди, ніж ті, що фактично розкриті в даному описі, дотримуючись розкритих процедур та використовуючи різні бібліотеки пептидів.

Як інший приклад, термін "G-CSF-міметичний пептид" позначає будь-які пептиди, які можуть бути ідентифіковані або одержані, як описано в Paukovits et al. (1984), Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 365: 303-11 або в будь-якому іншому посиланні в таблиці 2, як ті, для яких було встановлено наявність G-CSF-міметичної активності. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що кожне із згаданих посилань надає можливість вибрати інші пептиди, ніж ті, що фактично розкриті в даному описі, дотримуючись розкритих процедур та використовуючи різні бібліотеки пептидів.

Термін "CTLA4-міметичний пептид" позначає будь-які пептиди, які можуть бути ідентифіковані або одержані, як описано в Fukumoto et al. (1998), Nature Biotech. 16: 267-70. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що кожне із згаданих посилань надає можливість вибрати інші пептиди, ніж ті, що фактично розкриті в даному описі, дотримуючись розкритих процедур та використовуючи різні бібліотеки пептидів.

Термін "-антагоністичний пептид" або "інгібуючий пептид" позначає пептид, що блокує або певним чином перешкоджає біологічній активності зв'язаного цільового білка, або володіє біологічною активністю, яку можна порівняти з активністю відомого антагоніста або інгібітора зв'язаного цільового білка. Таким чином, термін "TNF-антагоністичний пептид" включає пептиди, які можуть бути ідентифіковані або одержані, як описано в Takasaki et al. (1997), Nature Biotech. 15: 1266-70 або в будь-якому іншому посиланні в таблиці 2, наприклад, ті, для яких було встановлено наявність TNF-антагоністичної активності. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що кожне із згаданих посилань надає можливість вибрати інші пептиди, ніж ті, що фактично розкриті в даному описі, дотримуючись розкритих процедур та використовуючи різні бібліотеки пептидів.

Терміни "IL-1 антагоніст" та "IL-1ra-міметичний пептид" означають пептиди, які інгібують або знижують активацію рецептора IL-1 за допомогою IL-1. Активація рецептора IL-1 є результатом утворення комплексу IL-1, рецептора IL-1 і допоміжного білка рецептора IL-1. IL-1 антагоніст або IL-1ra-міметичні пептиди зв'язуються з IL-1, рецептором IL-1 або допоміжним білком рецептора IL-1 та утрудняють утворення комплексу з будь-яких двох або трьох компонентів комплексу. Зразковий IL-1 антагоніст або IL-1ra-міметичний пептид може бути ідентифікований або одержаний, як описано в патентах США №№. 5,608,035; 5,786,331, 5,880,096; або в будь-якому іншому посиланні в таблиці 2, наприклад, ті, для яких було встановлено наявність IL-1ra-міметичного або IL-1 антагоністичної активності. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що кожне із згаданих посилань надає можливість вибрати інші пептиди, ніж ті, що фактично розкриті в даному описі, дотримуючись розкритих процедур та використовуючи різні бібліотеки пептидів.

Термін "VEGF- антагоністичний пептид" позначає пептиди, які можуть бути ідентифіковані або одержані, як описано в Fairbrother (1998), Biochem. 37: 17754-64, і в будь-якому іншому посиланні в таблиці 2, наприклад, ті, для яких було встановлено наявність VEGF-антагоністичної активності. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що кожне із згаданих посилань надає можливість вибрати інші пептиди, ніж ті, що фактично розкриті в даному описі, дотримуючись розкритих процедур та використовуючи різні бібліотеки пептидів.

Термін "MMP інгібуючий пептид" позначає пептиди, які можуть бути ідентифіковані або одержані, як описано в Koivunen (1999), Nature Biotech. 17: 768-74 в будь-якому іншому посиланні в таблиці 2, наприклад, ті, для яких було встановлено наявність MMP-інгібіторної активності. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що кожне із згаданих посилань надає можливість вибрати інші пептиди, ніж ті, що фактично розкриті в даному описі, дотримуючись



розкритих процедур та використовуючи різні бібліотеки пептидів.

Термін "пептид, що інгібує міостатин" позначає пептиди, які можуть бути ідентифіковані за їх здатністю зменшувати або блокувати активність міостатину або проведення сигналу, як продемонстровано у дослідженнях *in vitro*, таких як дослідження активності міостатину клітинах, рMARE C2C12, або у дослідженнях на тваринах *in vivo*, як описано в публікації патентної заявки США № US20040181033A1 та публікації заявки PCT № WO2004/058988. Зразкові пептиди, що інгібують міостатин, наведено в таблицях 21-24.

Термін "антагоніст інтегрину/адгезії" позначає пептиди, які інгібують або знижують активність інтегринів, селектинів, молекул, що забезпечують адгезію до клітин, рецепторів інтегрину, рецепторів селектину або рецепторів молекул, що забезпечують адгезію до клітин. Зразкові антагоністи інтегрину/адгезії включають ламінін, ехистатин, пептиди, описані в таблицях 25-28.

Термін "інгібітор кісткової резорбції" позначає такі молекули, як визначається аналізами у Прикладах 4 та 11 WO 97/23614:, яка включена до даного опису шляхом посилання у всій її повноті. Зразкові інгібітори ресорбції кісток включають антитіло OPG і OPG-L, як описано в WO 97/23614 та WO98/46751, відповідно, які включено до даного опису шляхом посилання у всій її повноті.

Термін "інгібітор фактора росту нервів" або "агоніст фактора росту нервів" позначає пептид, який зв'язується та інгібує активність або проведення сигналу фактора росту нервів (NGF). Зразкові пептиди даного типу наведено в таблиці 29.

Термін "TALL-1 модулюючий домен" позначає будь-яку послідовність амінокислот, яка зв'язується з TALL-1 та включає природні послідовності або рандомізовані послідовності. Зразкові TALL-1 модулюючі домени можуть бути ідентифіковані або одержані показом фага або іншими способами, що були наведені в даному описі. Зразкові пептиди даного типу наведено в таблицях 30 та 31.

Термін "TALL-1 антагоніст" означає молекулу, яка зв'язується з TALL-1 і збільшує або зменшує один або більше досліджуваних параметрів, на відміну від впливу на дані параметри природного TALL-1 з повною довжиною. Така активність може бути визначена, наприклад, за допомогою таких аналізів, як описано в підрозділі "Біологічна активність AGP-3" розділу "Матеріали та методи" патентної заявки під назвою "TNF-СПОРІДНЕНІ БІЛКИ", WO 00/47740, яка була публікована 17 серпня 2000 р.

Термін "Ang 2-антагоністичний пептид" позначає пептиди, які можуть бути ідентифіковані або одержані як такі, що демонструють характеристики Ang-2- антагоніста. Зразкові пептиди даного типу наведено в таблицях 32-38.

Термін "WSP" означає розчинний у воді полімер, який запобігає осадженню пептиду, білка або іншої сполуки, з якою він з'єднаний, у водному середовищі, такому як фізіологічне середовище. Детальний опис різних варіантів WSP, що розглядаються у даному винаході, наведено нижче.

#### Ліофілізація та введення

Терапевтичне пептидне антитіло є придатним для використання у фармацевтичних препаратах з метою лікування захворювань людини, як описано в даному винаході. В одному варіанті композиції терапевтичного пептидного антитіла є ліофілізованими. Ліофілізація здійснюється з використанням методів, що є загально прийнятними в даній галузі, і повинна бути оптимізована для композиції, що розробляється [Tang et al., Pharm Res. 21:191-200, (2004) та Chang et al., Pharm Res. 13:243-9 (1996)].

В одному аспекті цикл ліофілізації складається з трьох стадій: заморожування, первинне висушування та вторинне висушування [A.P. Mackenzie, Phil Trans R Soc London, Ser B, Biol 278:167 (1977)]. На стадії замороження розчин охолоджують до початку утворення льоду. До того ж, дана стадія індукує кристалізацію наповнювача. Лід сублімують на стадії первинного висушування, яку здійснюють при зменшенні тиску в камері до рівня, що є нижчим за тиск льоду, який випаровується, з використанням вакууму та нагрівання з метою підтримки сублімації. Наприкінці, адсорбована або зв'язана вода видаляється на стадії вторинного висушування в умовах зменшеного тиску в камері і підвищеної температури на полиці. В ході способу одержують матеріал, відомий як ліофілізована маса. Після цього маса може бути розведена стерильною водою або придатним розбавлювачем для ін'єкцій.

Цикл ліофілізації не тільки визначає кінцевий фізичний стан наповнювачів, але і впливає на інші параметри, такі як час розчинення, зовнішній вигляд, стабільність та кінцевий вміст вологи. Структура композиції в замороженому стані проходить через деяку кількість зсувів (наприклад, склування, зволоження та кристалізація), що відбуваються при специфічній температурі і можуть застосовуватись для того, щоб дослідити і оптимізувати спосіб ліофілізації. Температура склування (T<sub>g</sub> та/або T<sub>g</sub>') може забезпечити інформацію про фізичний стан

розчину і може бути визначена за допомогою диференціальної сканувальної калориметрії (DSC).  $T_g$  та  $T_g''$  являють собою важливі параметри, які необхідно брати до уваги при проектуванні циклу ліофілізації. Наприклад,  $T_g''$  є важливим для первинного висушування. До того ж, в сухому стані, температура склування забезпечує інформацію щодо температури зберігання кінцевого продукту.

Загальний опис допоміжних речовин

Допоміжні речовини являють собою добавки, які входять до складу препарату, оскільки що вони надають або збільшують стабільність, доставку та можливість виробництва лікарського продукту. Незважаючи на причину їх включення, допоміжні речовини являють собою інтегрований компонент лікарського продукту і, таким чином, вони мають бути безпечними і такими, що добре переносяться пацієнтами. Для лікарських засобів білкової природи вибір допоміжних речовин є особливо важливим, оскільки вони можуть впливати як на ефективність, так і на імуногенність лікарського засобу. Таким чином, препарати білка необхідно розробляти з відповідним вибором допоміжних речовин, які надають йому придатної стабільності, безпечності та забезпечують можливість реалізації.

Ліофілізований препарат, як правило, складається з буфера, наповнювача та стабілізатора. Користь поверхнево-активної речовини може бути оцінена і вибрана у випадках, де агрегація в ході стадії ліофілізації або в ході розбавлення являє собою проблему. Відповідний буферний агент включають для того, щоб підтримувати рН препарату в межах стабільних зон в ході ліофілізації. Порівняння допоміжних речовин для рідких та ліофілізованих препаратах білка запропоновано в таблиці А.

Таблиця А

Допоміжні речовини для ліофілізованих препаратів білка

Компонент допоміжної речовини	Функція в ліофілізованому препараті
Буфер	о Підтримує рН препарату в ході ліофілізації та на розбавлення
Агент для забезпечення тоничності /стабілізатор	о Стабілізатори включають кріо- та ліопротекторні агенти о Приклади включають поліол, цукри та полімери о Кріопротекторні агенти захищають білки в ході заморожування о Ліопротекторні агенти стабілізують білки в ліофілізованому стані
Наповнювач	о Використовується для збільшення маси продукту та попередження викидів о Забезпечує структурну міцність ліофілізованої маси о Приклади включають маніт та гліцин
Поверхнево-активна речовина	о Використовується, якщо агрегація в ході процесу ліофілізації являє собою проблему о Може служити для скорочення часу розчинення о Приклади включають полісорбат 20 і 80
Антиоксидант	о Як правило, не використовується, молекулярні реакції в ліофілізованій масі відбуваються набагато повільніше
Металеві іони/хелатна домішка	о Може включатися, якщо специфічний іон металу включений тільки як кофактор, або якщо метал необхідний для активності протеази о Хелатні агенти, як правило, не потрібні в ліофілізованих препаратах
Консервант	о Тільки для багатодозових препаратів о Забезпечує захист проти розмноження мікроорганізмів в препараті о Як правило, входить до складу розбавлювача для розведення (наприклад, бактеріостатична вода для ін'єкцій)

Головною проблемою при розробці складу препаратів для терапевтичних білків є стабілізація продукту в ході виробництва, дистрибуції та зберігання. Роль допоміжних речовин препарату полягає в тому, щоб забезпечити стабілізацію на цих етапах. Допоміжні речовини

можуть також використовуватися з метою зменшення в'язкості препаратів білка високої концентрації для того, щоб зробити можливим їх введення та підвищити зручність для пацієнта. Загалом, допоміжні речовини можуть бути класифіковані на підставі механізмів, за якими вони стабілізують білки проти впливу різноманітних хімічних та фізичних факторів. Деякі допоміжні речовини застосовують для того, щоб зменшити вплив конкретного фактора або для того, щоб регулювати чутливість конкретного білка. Інші допоміжні речовини здійснюють більш загальний вплив на фізичну та ковалентну стабільність білків. Допоміжні речовини, які описані в даному винаході, організовані або за їх хімічним типом, або за їх функціональною роллю в препаратах. Короткий опис методів стабілізації запропонований при обговоренні кожного типу допоміжної речовини.

З урахуванням вказівок, наведених в даному описі, фахівці в даній галузі будуть знати, яка кількість або об'єм допоміжної речовини можуть бути включені до складу будь-якого конкретного препарату для того, щоб одержати біофармацевтичний склад препарату за винаходом, який сприяє збереженню біофармацевтичної стабільності. Наприклад, кількість і тип солі, яка входить до біофармацевтичного складу препарат за винаходом, можуть бути вибрані, ґрунтуючись на бажаному осмотичному тиску (тобто, ізотонічному, гіпотонічному або гіпертонічному) кінцевого розчину, а також кількості та осмотичному тиску інших компонентів, які входять до складу препарату. Подібним чином, як ілюстрація з посиланням на тип поліолу або цукру, що входить до складу препарату, кількість такої допоміжної речовини залежатиме від його осмотичного тиску.

Наприклад, введенням приблизно 5 % сорбітолу можна досягти ізотонічності, в той час як приблизно 9 % допоміжної речовини сахарози необхідно ввести для досягнення ізотонічності. Вибір кількості або інтервалу концентрацій однієї або більше допоміжних речовин, які можуть бути введені до біофармацевтичного складу препарату даного винаходу, було проілюстровано вище за допомогою посилань на солі, поліол та цукор. Однак, фахівці в даній галузі розуміють, що судження, описані в даному винаході і додатково проілюстровані шляхом посилань на конкретні допоміжні речовини, є однаково придатними для всіх типів і комбінацій допоміжних речовин, наприклад, солей, амінокислот, інших агентів для забезпечення тоничності, поверхнево-активних речовин, стабілізаторів, наповнювачів, кріопротекторів, ліопротекторів, антиоксидантів, іонів металів, хелатних агентів та/або консервантів.

Далі, якщо конкретна допоміжна речовина наведена у складі препарату, наприклад, відсоток (%) мас./об., фахівці в даній галузі розпізнають, що рівноцінна молярна концентрація даної допоміжної речовини також розглядається.

Як правило, фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що концентрації вищезазначених допоміжних речовин демонструють однакові взаємозалежності в межах конкретного препарату. Наприклад, концентрація наповнювача може бути знижена в тому випадку, коли, наприклад, спостерігається висока концентрація білка/пептиду, або коли, наприклад, спостерігається висока концентрація стабілізуючого агента. Крім того, середній фахівець в даній галузі, зрозуміє, що для того, щоб підтримувати ізотонічність конкретного препарату, в якому відсутній наповнювач, концентрація стабілізуючого агента має бути коригована відповідним чином (тобто, має бути застосована кількість стабілізатора, що дозволяє досягти тоничності). Інші допоміжні речовини, відомі в даній галузі, можна знайти в Powell et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations* (1998), PDA J. Pharm. Sci. Technology, 52:238-311.

#### Буфери

Спостерігається, що стабільність лікарського засобу білкової природи, як правило, є максимальною у вузькому діапазоні pH. Даний діапазон pH для оптимальної стабільності слід ідентифікувати на ранніх стадіях в ході попередніх досліджень складу препарату. Декілька підходів, таких як дослідження стабільності в умовах прискореного старіння та дослідження методом калориметричного скринінгу, продемонстрували свою придатність в даному аспекті (Remmele R.L. Jr., et al., *Biochemistry*, 38(16): 5241-7 (1999)). Як тільки склад препарату остаточно визначений, лікарський продукт повинен вироблятися, і параметри необхідно витримувати в межах визначеної специфікації протягом всього строку зберігання. Таким чином, буферні агенти майже завжди використовуються у складі препарату з метою контролю pH.

Органічні кислоти, фосфати і Трис традиційно використовують як буфери в препаратах білка (таблиця В). Буферна місткість різноманітних буферизуючих агентів є максимальною, коли pH дорівнює pKa, і зменшується із зростанням pH або зменшенням pH відносно даного значення. Дев'яносто відсотків буферної місткості існують в межах однієї одиниці pH відносно значення pKa. Буферна місткість також зростає пропорційно із збільшенням концентрації буферних речовин.

Декілька факторів слід враховувати при виборі буфера. Передусім, вид буфера та його

концентрація мають бути визначені, ґрунтуючись на значенні рКа та бажаному рН препарату. Однаково важливим є забезпечення сумісності буфера з лікарським засобом білкової природи, іншими допоміжними речовинами препарату, а також того, щоб він не каталізував реакцій розкладу. Нещодавно було продемонстровано, що поліаніонні карбоксилатні буфери, такі як цитратний та сукцинатний, формують ковалентні адуктори із залишками бічного ланцюга білків. Третім важливим аспектом, що розглядається, є відчуття поколювання та подразнення, яке може спричиняти буфер. Наприклад, відомо, що цитрат спричиняє відчуття поколювання при ін'єкціях (Laurson T, et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol., 98(2): 218-21 (2006)). Потенціал спричиняти відчуття поколювання та подразнення є більшим для лікарських засобів, які вводять підшкірним або внутрішньом'язовим шляхом, коли лікарський розчин залишається в місці введення протягом відносно тривалого періоду часу, ніж коли його вводять внутрішньовенним шляхом, коли препарат розбавляється швидко в крові при введенні. Для препаратів, які застосовують шляхом прямої внутрішньовенної інфузії, існує необхідність контролю загальної кількості буфера (і будь-якого іншого компонента препарату). Слід бути особливо обережним при застосуванні іонів калію, які вводять у формі калій-фосфатного буфера, що може спричиняти серцево-судинні реакції у пацієнта (Hollander-Rodriguez JC, et al., Am. Fam. Physician., 73(2): 283-90 (2006)).

Буфери для ліофілізованих препаратів потребують додаткового розгляду. Деякі буфери, такі як натрію фосфат, можуть кристалізуватися поза аморфною фазою білка в ході заморожування, що призводить до відносно великих зсувів рН. Інших розповсюджених буферів, таких як ацетат та імідазол, слід уникати, оскільки вони можуть сублімуватися або випаровуватися в ході процесу ліофілізації, таким чином спричиняючи зсув рН складу препарату в ході ліофілізації або після розведення.

Таблиця В

Традиційно використовувані буферні агенти та їх значення рКа

Буфер	рКа	Приклади лікарських засобів
Ацетатний	4,8	Нейпоген, Нейласта
Сукцинатний	$pK_{a1}=4,8$ , $pK_{a2}=5,5$	Актіммун
Цитратний	$pK_{a1}=3,1$ , $pK_{a2}=4,8$ , $pK_{a3}=6,4$	Хуміра
Гістидиновий (імідазол)	6,0	Ксолаір
Фосфатний	$pK_{a1}=2,15$ , $pK_{a2}=7,2$ , $pK_{a3}=12,3$	Енбрел (рідкий препарат)
Трис	8,1	Лейкін

Буферна система, що міститься в композиціях, вибирається таким чином, щоб бути фізіологічно сумісною та підтримувати бажане значення рН в розведеному розчині, а також в розчині перед ліофілізацією. В одному варіанті рН розчину до ліофілізації знаходиться між рН 2,0 та рН 12,0. Наприклад, в одному варіанті рН розчину до ліофілізації складає 2,0, 2,3, 2,5, 2,7, 3,0, 3,3, 3,5, 3,7, 4,0, 4,3, 4,5, 4,7, 5,0, 5,3, 5,5, 5,7, 6,0, 6,3, 6,5, 6,7, 7,0, 7,3, 7,5, 7,7, 8,0, 8,3, 8,5, 8,7, 9,0, 9,3, 9,5, 9,7, 10,0, 10,3, 10,5, 10,7, 11,0, 11,3, 11,5, 11,7 або 12,0. У іншому варіанті рН розведеного розчину знаходиться між 4,5 та 9,0. В одному варіанті, рН розведеного розчину складає 4,5, 4,7, 5,0, 5,3, 5,5, 5,7, 6,0, 6,3, 6,5, 6,7, 7,0, 7,3, 7,5, 7,7, 8,0, 8,3, 8,5, 8,7 або 9,0.

В одному варіанті рН буферний агент, що використовується в препараті, являє собою амінокислоту або суміш амінокислот. В одному аспекті, буферний агент являє собою гістидин або суміш амінокислот, одна з яких є гістидином.

рН буферна сполука може бути присутньою в будь-якій кількості, придатній для того, щоб підтримувати рН препарату на визначеному рівні. В одному варіанті, якщо рН буферний агент є амінокислотою, концентрація амінокислоти знаходиться в інтервалі від 0,1 мМ до 1000 мМ (1 М). В одному варіанті, концентрація рН буферного агента становить як мінімум 0,1, 0,5, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,5, 1,7, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 700 або 900 мМ. У іншому варіанті, концентрація рН буферного агента знаходиться в інтервалі між 1, 1,2, 1,5, 1,7, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90 мМ і 100 мМ. В іншому варіанті, концентрація рН буферного агента знаходиться в інтервалі між 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30 або 40 мМ та 50 мМ. В іншому варіанті, концентрація рН буферного агента становить 10 мМ.

Інші зразкові рН буферні агенти, що використовуються для буферизації препарату, як

описано в даному винаході, включають, не обмежуючись ними, гліцин, гістидин, глутамат, сукцинат, фосфат, ацетат та аспартат.

Стабілізатори та наповнювачі

Наповнювачі, як правило, використовують в ліофілізованих препаратах для збільшення маси та попередження викидів. Умови для препарату загалом розробляють таким чином, що наповнювач кристалізується поза замерзлою аморфною фазою (або в ході замороження, або відпалення при температурі вище  $T_g$ ), що надає масі структури та об'єму. Маніт та гліцин являють собою приклади наповнювачів, що традиційно використовуються.

Стабілізатори включають клас сполук, які можуть служити кріопротекторами, ліопротекторами та агентами склування. Кріопротектори стабілізують білки в ході замерзання або в замерзломому стані при низьких температурах (P. Cameron, ed., *Good Pharmaceutical Freeze-Drying Practice*, Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL, (1997)). Ліопротектори стабілізують білки у висушеній виморожуванням твердій лікарській формі, зберігаючи конформаційні властивості білка, подібні до природних, протягом стадій сушіння виморожуванням. Властивості склоподібних станів класифікуються як "міцні" або "крихкі" в залежності від їх властивостей релаксації як функції температури. Важливо, що кріопротектори, ліопротектори та агенти склування залишаються в одній і тій самій фазі з білком для того, щоб надати стабільності. Цукри, полімери та поліол відносяться до даної категорії та можуть іноді виконувати три функції.

Полііоли охоплюють клас допоміжних речовин, які включають цукри, (наприклад, маніт, сахарозу, сорбітол) та інші багатоатомні спирти (наприклад, гліцерин та пропіленгліколь). Полімер поліетиленгліколь (ПЕГ) входить до даної категорії. Полііоли, як правило, застосовуються як стабілізуючі допоміжні речовини та/або ізотонічні агенти, як в рідких, так і в ліофілізованих парентеральних препаратах білка. З урахуванням серій Хофмейстера, полііоли є космоотропними та переважно виключені з поверхні білка. Полііоли можуть захищати білки як від фізичних, так і від хімічних шляхів розкладу. Переважно виключені співрозчинники збільшують ефективну поверхневу напругу розчинника на поверхні між білком та розчинником, за рахунок чого найбільш енергетично сприятливими конформаціями білка є ті, що мають найменшу поверхню.

Маніт являє собою популярний наповнювач у ліофілізованих препаратах, оскільки він кристалізується поза аморфною фазою білка в ході ліофілізації, додаючи структурної стабільності масі (наприклад, Leukine®, Enbrel® – Lyo, Betaseron®). Він загалом застосовується в комбінації з кріо- та/або ліопротектором, таким як сахароза. Через схильність маніту кристалізуватися в умовах заморожування, сорбітол і сахароза являють собою переважні агенти/стабілізатори для забезпечення тоничності в рідких препаратах, що використовуються для захисту продукту від впливу багаторазового заморожування, з яким вони стикаються в ході транспортування або при заморожуванні маси до виробництва. Сорбітол та сахароза є набагато більш стійкими до кристалізації і, таким чином, не так ймовірно будуть переходити до відповідної фази окремо від білка. Цікаво зазначити, хоча маніт застосовується в кількостях для забезпечення тоничності в декількох рідких препаратах, присутніх на ринку, таких як Actimmune®, Forteo® та Rebif®, на етикетках продукту цих лікарських засобів зазначено застереження "Не заморожувати". Застосування відновлюючих цукрів (що містять вільні групи альдегіду або кетону), таких як глюкоза та лактоза, слід уникати, оскільки вони можуть реагувати і гліколізувати поверхневі залишки лізину та аргініну білків через реакцію Майлларда альдегідів та первинних амінів (Chevalier F, et al., *Nahrung*, 46(2): 58-63 (2002); Humeny A, et al., *J Agric Food Chem.* 50(7): 2153-60 (2002)). Сахароза може гідролізуватися до фруктози та глюкози в кислих умовах (Kautz C. F. та Robinson. L., *JACS*, 50(4) 1022-30 (1928)), і таким чином, може спричиняти гліколізацію.

Полімер поліетиленгліколь (ПЕГ) може стабілізувати білки за допомогою двох різних, залежних від температури механізмів. При низьких температурах, його краще виключити з поверхні білка, але було продемонстровано, що він взаємодіє з розгорнутою формою білка при більш високій температурі завдяки його амфіпатичній природі (Lee L.L., and Lee J.C., *Biochemistry*, 26(24): 7813-9 (1987)). Таким чином, при більш низьких температурах він може захищати білки через механізм переважного виключення, але при більш високих температурах, можливо, через зменшення кількості продуктивних зіткнень між розгорнутими молекулами. ПЕГ також являє собою кріопротектор і використовується в Recombinate®, ліофілізованому препараті рекомбінантного антигемофільного фактору, де використовується ПЕГ 3350 в концентрації 1,5 мг/мл. Низькомолекулярні рідкі ПЕГ (ПЕГ 300-600) можуть бути забруднені перекисами та спричиняти окиснення білка. При застосуванні вміст перекису в первинному матеріалі повинен бути мінімізований і контролюватися протягом всього терміну зберігання. Те

ж саме можна сказати і про полісорбати.

У конкретному варіанті даних композицій стабілізатор (або комбінація стабілізаторів) додається до препарату, призначеного для ліофілізації. для того, щоб попередити або зменшити індуквану ліофілізацією або індуквану зберіганням агрегацію та хімічний розклад.

5 Непрозорий або мутний розчин після розведення вказує на осадження білка. Термін "стабілізатор" позначає допоміжну речовину, що здатна попереджувати агрегацію або інший фізичний розпад, а також хімічний розпад (наприклад, аутолізис, дезамідування, окиснення і т. п.) у водному середовищі і твердому стані. Стабілізатори, які традиційно використовуються у фармацевтичних композиціях, включають, не обмежуючись ними, сахарозу, трегалозу, манозу, мальтозу, лактозу, глюкозу, рафінозу, целобіозу, генціобіозу, ізомальтозу, арабінозу, глюкозамін, фруктозу, маніт, сорбітол, гліцин, аргініну гідрохлорид, полігідроксисполуки, зокрема, полісахариди, такі як декстран, крохмаль, гідроксиетилкрохмаль, циклодекстрин, N-метилпіролідін, целюлоза та гіалуронова кислота, натрію хлорид, [Carpenter et al., Develop. Biol. Standard 74:225, (1991)]. В одному варіанті, стабілізатор зареєстрований в концентрації від 15 приблизно 0 % до приблизно 40 % мас./об. В іншому варіанті, стабілізатор введений у концентрації як мінімум 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30 або 40 % мас./об... В іншому варіанті, стабілізатор введений у концентрації від приблизно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 % до приблизно 10 % мас./об. В іншому варіанті стабілізатор введений у концентрації від приблизно 2 % до приблизно 4 % мас./об. В іншому варіанті стабілізатор введений у концентрації приблизно 2 % мас./об.

За бажанням, ліофілізовані композиції також включають відповідні кількості наповнювачів та агентів, що регулюють осмолярність, придатних для формування ліофілізованої "маси". Наповнювачі можуть бути кристалічними (наприклад, маніт, гліцин) або аморфними (наприклад, сахароза, полімери, такі як декстран, полівінілпіролідон, карбоксиметилцелюлоза). Інші 25 приклади наповнювачів включають лактозу, сорбітол, трегалозу або ксиліт. В одному варіанті наповнювач являє собою маніт. У іншому варіанті наповнювач введений у концентрації від приблизно 0 % до приблизно 10 % мас./об. У іншому варіанті наповнювач введений у концентрації як мінімум 0,2, 0,5, 0,7, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0 або 9,5 % мас./об. В іншому варіанті - у концентрації приблизно 1, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 або 5,0 % мас./об., для того щоб одержати механічно та фармацевтично стабільну та чітку масу. У іншому варіанті концентрація маніту становить 4 % мас./об.

#### Поверхнево-активні речовини

Молекули білка демонструють високу схильність до взаємодії з поверхнями, що робить їх чутливими до адсорбції та денатурації на межі взаємодії повітря з рідиною, рідини з флаконом та рідини з рідиною (силіконове масло). Спостерігається, що даний шлях розкладу є зворотно залежним від концентрації білка і призводить до утворення розчинних та нерозчинних агрегатів білка, або до втрати білка з розчину через адсорбцію на поверхнях. На додаток до адсорбції на 35 поверхні контейнера, індукований поверхнею розклад підсилюється при фізичному перемішуванні, що буде мати місце в ході перевезення та обігу.

40 Поверхнево-активні речовини, як правило, застосовують в препаратах білка для того, щоб попередити індукований поверхнею розклад. Поверхнево-активні речовини являють собою амфіпатичні молекули із здатністю витіснити білки з положень на межі фаз. Гідрофобні частини молекул поверхнево-активної речовини займають положення на межі фаз (наприклад, повітря/рідина), тоді як гідрофільні частини молекул залишаються орієнтованими у напрямку до основного об'єму розчинника. У достатніх концентраціях (як правило, навколо критичної міцелярної концентрації детергенту), зовнішній шар молекул поверхнево-активної речовини служить для перешкоджання адсорбції молекул білка на межі фаз. Таким чином, індукований поверхнею розклад мінімізується. Поверхнево-активні речовини, що найчастіше використовуються, являють собою поліетоксиліровані ефіри сорбіту та жирної кислоти, тобто 50 полісорбат-20 та полісорбат-80 (наприклад, Avonex®, Neupogen®, Neulasta®). Ці два полісорбати відрізняються тільки довжиною аліфатичного ланцюга, який забезпечує гідрофобний характер молекул, C-12 та C-18, відповідно. Таким чином, полісорбат-80 володіє більш поверхневою активністю і має нижчу критичну міцелярну концентрацію, ніж полісорбат-20. Поверхнево-активна речовина полоксамер 188 також застосовується в деяких рідких продуктах, присутніх на ринку, таких як Gonal-F®, Norditropin® та Ovidrel®.

Детергенти можуть також впливати на термодинамічну конформаційну стабільність білків. Таким же чином, дія даної допоміжної речовини буде специфічною щодо білка. Наприклад, було продемонстровано, що полісорбат зменшує стабільність деяких білків і збільшує стабільність інших. Детергентна дестабілізація білків може бути раціоналізована в межах гідрофобних ланцюгів детергентних молекул, які можуть брати участь в специфічному зв'язуванні з частково 60

або цілком розгорнутими молекулами білка. Такі типи взаємодій можуть спричиняти зсув конформаційної рівноваги в напрямку більш здатних до взаємодії станів білка (тобто збільшення контакту гідрофобних частин молекули білка в доповнення до зв'язування з полісорбатом). Альтернативно, якщо білок в природному стані демонструє деякі гідрофобні

поверхні, детергент, зв'язаний з білком у природному стані, може стабілізувати дану конформацію.

Інший аспект полісорбатів полягає в тому, що вони за своєю природою є чутливими до окиснювального розкладу. Часто, як сировина, вони містять достатні кількості перекисів для того, щоб спричинити окиснення залишків в бічних ланцюгах білка, особливо метіоніну. Потенціал пошкодження через окиснення, що є результатом додавання стабілізатора, вказує на точку найнижчих ефективних концентрацій допоміжних речовин, які мають застосовуватися в препаратах. Для поверхнево-активних речовин ефективна концентрація даного білка буде залежати від механізму стабілізації. Припускають, що якщо механізм стабілізації під дією поверхнево-активної речовини пов'язаний із попередженням поверхневої денатурації, ефективна концентрація буде знаходитися навколо критичної міцелярної концентрації детергенту. З іншого боку, якщо механізм стабілізації пов'язаний із специфічною взаємодією білок-детергент, ефективна концентрація поверхнево-активної речовини буде пов'язана з концентрацією білка та стехіометрією (Randolph T.W., et al., Pharm Biotechnol., 13:159-75 (2002)).

Поверхнево-активні речовини можуть також додаватися у відповідній кількості для того, щоб попередити пов'язану з поверхнею агрегацію в ході заморожування та висушування [Chang, B, J. Pharm. Sci. 85:1325, (1996)]. Зразкові поверхнево-активні речовини включають аніонні, катіонні, неіонні, цвітер-іонні та амфотерні поверхнево-активні речовини, в тому числі поверхнево-активні речовини, що походять з природних амінокислот. Аніонні поверхнево-активні речовини включають, не обмежуючись ними, натрію лаурилсульфат, діоктил натрію сульфосукцинат і діоктил натрію сульфонат, хенодезоксихолеву кислоту, сіль натрію N-лауроїлсакрозинат, літію додецилсульфат, натрієву сіль 1-октансульфаної кислоти, гідрат натрію холату, натрію дезоксихолат та натрієву сіль глікодезоксихолевої кислоти. Катіонні поверхнево-активні речовини включають, не обмежуючись ними, бензалконію хлорид або бензетонію хлорид, цетилпіридинію хлорид моногідрат та гексадецилтриметиламонію бромід. Цвітер-іонні поверхнево-активні речовини включають, не обмежуючись ними, CHAPS, CHAPSO, SB3-10 та SB3-12. Неіонні поверхнево-активні речовини включають, не обмежуючись ними, дигітонін, Тритон X-100, Тритон X-114, TWEEN-20 та TWEEN-80. У іншому варіанті поверхнево-активна речовина включає лауромакрогіль 400, поліоксил 40 стеарат, поліоксиетилен гідрогенізовану рицинову олію 10, 40, 50 та 60, моностеарат гліцерину, полісорбат 40, 60, 65 та 80, лецитин сої та інші фосфоліпіди, такі як діолеїлфосфатидилхолін (DOPC), диміристоїлфосфатидилгліцерин (DMPG), диміристоїлфосфатидилхолін (DMPC), діолеїлфосфатидилгліцерин (DOPG); жирнокислотний ефір сахарози, метилцелюлозу та карбоксиметилцелюлозу. Композиції, що включають такі поверхнево-активні речовини, окремо або як суміш в різних співвідношеннях, таким чином запропоновані нижче. В одному варіанті поверхнево-активна речовина вводиться у концентрації від приблизно 0 % до приблизно 5 % мас./об. У іншому варіанті поверхнево-активна речовина вводиться у концентрації як мінімум 0,001, 0,002, 0,005, 0,007, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0 або 4,5 % мас./об. У іншому варіанті поверхнево-активна речовина вводиться у концентрації від приблизно 0,001 % до приблизно 0,5 % мас./об. В іншому варіанті поверхнево-активна речовина вводиться у концентрації від приблизно 0,004, 0,005, 0,007, 0,01, 0,05 або 0,1 % мас./об. до приблизно 0,2 % мас./об. В іншому варіанті поверхнево-активна речовина вводиться у концентрації приблизно від 0,01 % до приблизно 0,1 % мас./об.

#### Солі

Солі часто додають для того, щоб збільшити іонну силу препарату, що може бути важливим для розчинності білка, фізичної стабільності та ізотонічності. Солі можуть впливати на фізичну стабільність білків по-різному. Іони можуть стабілізувати природний стан білків зв'язуванням із зарядженими залишками на поверхні білка. Альтернативно, вони можуть стабілізувати змінений природний стан зв'язуванням з групою пептиду уздовж "скелету" білка (-CONH-). Солі можуть також стабілізувати природну конформацію білка, захищаючи репульсивну електростатичну взаємодію між залишками в межах молекули білка. Електроліти в препаратах білка можуть також захищати проти притягувальної електростатичної взаємодії між молекулами білка, яка може призводити до агрегації білка та нерозчинності.





Вплив солі на стабільність та розчинність білків істотно змінюється в залежності від характеристик видів іонів. Серії Хофмайстера, що з'явилися у 1880-х рр. як спосіб порядкової класифікації електролітів, засновані на їх здатності осаджувати білки (Casace M.G., et al.,

Quarterly Reviews of Biophysics., 30(3): 241-277 (1997)). У даному описі серії Хофмайстера застосовуються для того, щоб проілюструвати масштаб стабілізації білка іонними та неіонними співрозчинами. У таблиці С, співрозчини наведені в залежності від їх загального впливу на розчинені білки, від стабілізації (космотропічний) до дестабілізації (хаотропічний). Загалом, відмінності впливу аніонів є набагато більшими, ніж ті, що спостерігаються для катіонів, та для обох типів вплив найбільш очевидний у вищих концентраціях, ніж ті, що є прийнятними для парентеральних препаратів. Високі концентрації космотропів (наприклад, > 1 М розчину сульфату амонію), як правило, є типовими для осаджених з розчину білків способом, який має назву "висолювання", де космотроп є переважно виключеним з поверхні білка, що зменшує розчинність білка в його природній (складеній) конформації. Видалення або розведення солі поверне білок в розчин. Термін "висолювання" означає застосування дестабілізуючих іонів (наприклад, таких як гуанідин та хлорид), які збільшують розчинність білків шляхом сольовування пептидних зв'язків основи білка. Збільшення концентрацій хаотропу сприятиме денатурації (розгортанню) конформації білка, оскільки зростатиме розчинність ланцюгів пептиду. Відносна ефективність іонів щодо "висолювання" та "висолювання" визначає їх положення у серіях Хофмайстера.

Для того, щоб підтримувати ізотонічність в парентеральному препараті, концентрації солі загалом обмежують до менш, ніж 150 мМ для комбінацій одновалентних іонів. У даному діапазоні концентрацій механізм стабілізації солі ймовірно здійснюється за рахунок скринінгу електростатичних репульсивних внутрішньомолекулярних сил або притягувальних міжмолекулярних сил (скринінг Дебі-Хакеля). Цікаво, що хаотропічні солі показали більшу ефективність щодо стабілізації структури білка, ніж подібні концентрації космотропів відповідно даного механізму. Вважається, що хаотропічні аніони утворюють міцніші зв'язки, ніж космотропічні іони. З урахуванням ковалентного розкладу білка диференціальний вплив іонної сили на даний механізм очікується за теорію Дебі-Хакеля. Відповідно, опубліковані звіти щодо стабілізації білка натрію хлоридом супроводжуються такими, де натрію хлорид прискорював ковалентний розклад. Механізми, за якими солі впливають на стабільність білка, є специфічними в залежності від білка і можуть істотно змінюватися як функція розчину рН. Прикладом, коли допоміжна речовина може бути придатною з точки зору сприяння введенню лікарського засобу білкової природи, є така, що використовується в деяких препаратах з високою концентрацією антитіл. Нещодавно було показано, що солі є ефективними з точки зору зменшення в'язкості таких препаратів (Liu J., et al., J. Pharm Sci., 94(9): 1928-40 (2005); Erratum in: J Pharm Sci., 95(1): 234-5. (2006)).

Таблиця С

## Серії Хофмайстера для солей

Компонент співрозчину			Шкала стабілізації	
Аніон	Катіон	Інший	Стабілізація (висолювання)	Космотропічний
F <sup>-</sup>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> N <sup>+</sup>	Гліцерил/Сорбітол		
PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sup>+</sup>	Сахароза/Трегалоза		
SO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	TMAO		
CHCOO <sup>-</sup>	K <sup>+</sup>			
Cl <sup>-</sup>	Na <sup>+</sup>			
Br <sup>-</sup>	Cs <sup>+</sup>			
I <sup>-</sup>	Li <sup>+</sup>			
	Mg <sup>2+</sup>	Гуанідин		
	Ca <sup>2+</sup>	Аргінін		
	Ba <sup>2+</sup>	Сечовина		
			Дестабілізація (висолювання)	Хаотропічний

Амінокислоти



Амінокислоти знайшли різнобічне застосування в препаратах білка як буфери, наповнювачі, стабілізатори та антиоксиданти. Гістидин та глутамінова кислота використовуються для буферизації препаратів білка в діапазоні рН 5,5-6,5 та 4,0-5,5 відповідно. Імідазольна група гістидину демонструє  $pK_a=6,0$  та карбоксильна група бічного ланцюга глутамінової кислоти демонструє 4,3, що робить їх придатними для буферизації у відповідних діапазонах рН. Ацетат являє собою буферну речовину, що найчастіше використовується в кислотному діапазоні рН 4,0-5,5, сублімується в ході ліофілізації і, таким чином, не повинна застосовуватися у ліофілізованих препаратах. Глутамінова кислота є особливо придатною у таких випадках (наприклад, Stemgen®). Гістидин, як правило, входить до складу препаратів білка, що присутні на ринку (наприклад, Xolair®, Herceptin®, Recombinate®). Він являє собою придатну альтернативу цитратному буферу, який, як відомо, спричиняє відчуття поколювання у місці ін'єкції. Цікаво зазначити, що існують дані про те, що гістидин також здійснює стабілізуючий вплив на ABX-IL8 (антитіло проти IgG2) з точки зору агрегації, якщо застосовується у високих концентраціях, як у рідких, так і у ліофілізованих препаратах (Chen B, et al., Pharm Res., 20(12): 1952-60 (2003)). Гістидин (до 60 мМ) також демонструє здатність зменшувати в'язкість препарату даного антитіла з високою концентрацією. Однак, у тому ж дослідженні, автори спостерігали збільшену агрегацію та зміну кольору в препаратах, що містили гістидин, в ході дослідження багаторазового замороження антитіла в контейнери із неіржавіючої сталі. Автори віднесли даний факт до впливу іонів заліза, які було вилучено в результаті корозії сталевих контейнерів. Інший аспект щодо гістидину, до якого слід ставитися обережно, — це те, що він зазнає фотоокиснення за наявності іонів металу (Tomita M, et al., Biochemistry, 8(12): 5149-60 (1969)). Застосування метіоніну як антиоксиданту в препаратах здається багатообіцяючим; як спостерігається, він є ефективним проти цілої низки окиснювальних чинників (Lam XM, et al., J Pharm Sci., 86(11): 1250-5 (1997)).

Амінокислоти гліцин, пролін, серин та аланін стабілізують білки за механізмом переважного виключення. Гліцин також, як правило, використовується як наповнювач у ліофілізованих препаратах (наприклад, Neumega®, Genotropin®, Humatrope®). Він кристалізується поза замороженою аморфною фазою, що надає масі структури та об'єму. Аргінін є ефективним агентом з точки зору інгібування агрегації та застосовується як у рідких, так і у ліофілізованих препаратах (наприклад, Activase®, Avonex®, рідина Enbrel®). До того ж, збільшену ефективність повторного гортання певних білків в присутності аргініну відносять на рахунок того, що він пригнічує конкуруючу реакцію агрегації в ході повторного гортання.

#### Антиоксиданти

Окиснення залишків білка є результатом впливу цілої низки різних джерел. Окрім додавання специфічних антиоксидантів, запобігання окиснювальному пошкодженню білка передбачає чітке контролювання цілого ряду факторів в ході виробничого процесу та зберігання продукту, таких як атмосферний кисень, температура, контакт із світлом та хімічне забруднення. Найчастіше використовувані фармацевтичні антиоксиданти являють собою відновлювальні агенти, поглиначі кисню/вільних радикалів або хелатні агенти. Антиоксиданти в терапевтичних препаратах білка повинні бути розчинними у воді і залишатися активними протягом всього терміну зберігання продукту. Відновлювальні агенти та поглиначі кисню/вільних радикалів діють, нейтралізуючи активні форми кисню в розчині. Хелатні агенти, такі як ЕДТА, можуть бути ефективними з точки зору зв'язування слідових кількостей забруднювачів металевої природи, які сприяють утворенню вільних радикалів. Наприклад, ЕДТА використовують в рідкому препараті кислотного фактору росту фібробластів для того, щоб інгібувати каталізоване іонами металу окиснення залишків цистеїну. ЕДТА застосовується в продуктах, присутніх на ринку, таких як Kineret® та Ontak®.

Окрім оцінки ефективності різноманітних допоміжних речовин з точки зору попередження окиснення білка, вчені, що займаються розробкою препаратів, повинні знати про потенціал самих антиоксидантів щодо індукції інших ковалентних або фізичних змін білка. Про цілий ряд таких випадків було повідомлено в літературі. Відновлювальні агенти (такі, як глутатіон) можуть спричиняти руйнування внутрішньомолекулярних дисульфідних зв'язків, що може призводити до дисульфідних перестановок. В присутності іонів перехідного металу, аскорбінова кислота та ЕДТА сприяють окисненню метіоніну в багатьох білках та пептидах (Akers MJ, and Defelippis MR. Peptides and Proteins as Parenteral Solutions. In: Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins. Sven Frokjaer, Lars Hovgaard, editors. Pharmaceutical Science. Taylor and Francis, UK (1999)); Fransson J.R., J. Pharm. Sci. 86(9): 4046-1050 (1997); Yin J, et al., Pharm Res., 21(12): 2377-83 (2004)). Повідомляється, що натрію тіосульфат знижує рівні індукованого світлом і температурою окиснення метіоніну в rhuMab HER2; однак, щодо даного дослідження також повідомляється про утворення продукту приєднання тіосульфат-білок (Lam

XM, Yang JY, et al., J Pharm Sci. 86(11): 1250-5 (1997)). Вибір відповідного антиоксиданту здійснюють у відповідності до конкретного впливу та чутливості білка.

#### Іони металу

Загалом, іони перехідного металу є небажаними в препаратах білка, оскільки вони можуть каталізувати фізико-хімічні реакції розкладу в білках. Однак, Конкретні іони металу входять до складу препаратів, якщо вони являють собою кофактори білків, та до складу препаратів, що містять суспензію білка, де вони утворюють координаційні комплекси (наприклад, суспензія цинк-інсуліну). Нещодавно було запропоноване застосування іонів магнію (10-120 мМ) для того, щоб інгібувати ізомеризацію аспарагінової кислоти до ізоаспарагінової кислоти (WO 2004039337).

Два приклади, де металеві іони надають стабільності або збільшують активність білків - дезоксирибонуклеаза людини (rhDNase, Pulmozyme®) та Фактор VIII. У випадки rhDNase, іони (до 100 мМ)  $\text{Ca}^{2+}$  збільшували стабільність ферменту через специфічний сайт зв'язування (Chen B, et al., J Pharm Sci., 88(4): 477-82 (1999)). Фактично, видалення іонів кальцію з розчину, що містить ЕГТА, спричиняло збільшення дезамінування та агрегації. Однак, такий вплив спостерігався тільки у випадку іонів  $\text{Ca}^{2+}$ ; спостерігалось, що інші двохвалентні катіони -  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  і  $\text{Zn}^{2+}$  дестабілізували rhDNase. Подібний вплив спостерігали для Фактора VIII. Іони  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Sr}^{2+}$  стабілізували білок, тоді як інші, подібні до  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  і  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  і  $\text{Fe}^{2+}$ , дестабілізували фермент (Fatouros, A., et al., Int. J. Pharm., 155, 121-131 (1997)). В окремому дослідженні Фактора VIII, істотне зростання швидкості агрегації спостерігалось в присутності іонів  $\text{Al}^{3+}$  (Derrick TS, et al., J. Pharm. Sci., 93(10): 2549-57 (2004)). Автори відзначають, що інші допоміжні речовини, такі як буферні солі, часто забруднені іонами  $\text{Al}^{3+}$  та демонструють необхідність застосовування допоміжних речовин відповідної якості у складі продуктів.

#### Консерванти

Консерванти необхідні при розробці парентеральних препаратів багаторазового використання, які передбачають більш ніж одне витягання дози з одного і того ж контейнера. Їх основна функція полягає в інгібуванні розмноження мікроорганізмів та гарантуванні стерильності продукту протягом всього терміну зберігання або терміну застосування лікарського продукту. Консерванти, що традиційно використовуються, включають бензиловий спирт, фенол та м-крезол. Хоча консерванти мають довгу історію застосування, розробка препаратів білка, які містять консерванти, може бути проблемою. Консерванти майже завжди здійснюють дестабілізуючий вплив (агрегація) на білки, і це стало головним фактором, що обмежує їх застосування в багатодозових препаратах білка (Roy S, et al., J Pharm Sci., 94(2): 382-96 (2005)).

На сьогоднішній час більшість лікарських засобів білка розробляється тільки для одноразового використання. Однак, якщо багатодозові препарати є можливими, вони мають додаткову перевагу, створюючи зручність для пацієнтів та збільшену можливість реалізації. Придатним прикладом є людський гормон росту (hGH), де розробка препаратів з консервантами привела до комерціалізації більш придатних шприців-ручок багаторазового використання. Як мінімум чотири такі пристрої, що містять препарати hGH з консервантами, присутні на ринку. Norditropin® (рідина, Novo Nordisk), Nutropin AQ® (рідина, Genentech) та Genotropin (ліофілізований – двохкамерний картридж, Pharmacia & Upjohn) містять фенол, тоді як до складу Somatrop® (Eli Lilly) входить м-крезол.

Декілька аспектів слід враховувати в ході розробки препарату у лікарських формах з консервантами. Ефективна концентрація консервантів в лікарському продукті повинна бути оптимізована. Це вимагає перевірки даного консерванта у лікарській формі з діапазонами концентрації, які забезпечують протимікробну ефективність без ризику зниження стабільності білка. Наприклад, було здійснено успішний скринінг трьох консервантів в ході розробки рідкого препарату для рецептора інтерлейкіну-1 (тип I), за допомогою диференціальної сканувальної калориметрії (DSC). Консерванти були розподілені в залежності від їх впливу на стабільність в концентраціях, що традиційно використовуються в продуктах, присутніх на ринку (Remmele RL Jr., et al., Pharm Res., 15(2): 200-8 (1998)).

Як можна очікувати, розробка рідких препаратів, що містять консерванти, є більш проблемною, ніж ліофілізованих препаратів. Сублімовані продукти можуть бути ліофілізовані без консерванту та розведені розчинником, що містить консервант, під час застосування. Це скорочує час, протягом якого консервант знаходиться в контакті з білком, що істотно мінімізує ризик з точки зору стабільності. У випадку рідких препаратів, ефективність консерванту та стабільність повинні підтримуватися протягом всього терміну зберігання продукту (~ 18-24 місяці). Важливо зауважити, що ефективність консерванту має бути продемонстрованою в кінцевому складі препарату, що містить активний лікарський засіб та всі допоміжні компоненти.

Деякі консерванти можуть спричиняти викликати реакції в місці ін'єкції, що являє собою

інший фактор, який слід враховувати при виборі консерванту. У клінічних випробуваннях, які зосереджувалися на оцінці консервантів та буферів у Norditropin, спостерігалось, що сприйняття болю було нижчим у випадку препаратів, що містять фенол та бензиловий спирт, у порівнянні з препаратом, що містить м-крезол (Kappelgaard A.M., Horm Res. 62 Suppl 3:98-103 (2004)).

Цікаво, що серед консервантів, що традиційно використовуються, бензиловий спирт має анестезуючі властивості (Minogue SC, and Sun DA., Anesth Analg., 100(3): 683-6 (2005)).

З урахуванням вказівок, наведених в даному описі, фахівці в даній галузі будуть знати, яка кількість або об'єм допоміжної речовини можуть бути включені до складу будь-якого конкретного препарату для того, щоб отримати біофармацевтичний склад препарату за винаходом, який сприяє збереженню біофармацевтичної стабільності. Наприклад, кількість і тип солі, яка входить до біофармацевтичного складу препарат за винаходом, можуть бути вибрані, ґрунтуючись на бажаному осмотичному тиску (тобто, ізотонічному, гіпотонічному або гіпертонічному) кінцевого розчину, а також кількості та осмотичному тиску інших компонентів, які входять до складу препарату. Подібним чином, ілюстрацією з посиланням на тип поліолу або цукру, що входить до складу препарату, кількість такої допоміжної речовини залежатиме від його осмотичного тиску.

Наприклад, введенням приблизно 5 % сорбітолу можна досягти ізотонічності, в той час як приблизно 9 % допоміжної речовини сахарози необхідно ввести для досягнення ізотонічності. Вибір кількості або інтервалу концентрацій однієї або більше допоміжних речовин, які можуть бути введені до біофармацевтичного складу препарату даного винаходу, було проілюстровано вище за допомогою посилань на солі, поліол та цукор. Однак, фахівці в даній галузі зрозуміють, що судження, описані в даному винаході і додатково проілюстровані шляхом посилань на конкретні допоміжні речовини, є однаково придатними для всіх типів і комбінацій допоміжних речовин, наприклад, солей, амінокислот, інших агентів для забезпечення тонічності, поверхнево-активних речовин, стабілізаторів, наповнювачів, кріопротекторів, ліопротекторів, антиоксидантів, іонів металів, хелатних агентів та/або консервантів.

Далі, якщо конкретна допоміжна речовина наведена у складі препарату, наприклад, відсоток (%) мас./об., фахівці в даній галузі розпізнають, що рівноцінна молярна концентрація даної допоміжної речовини також розглядається. Як правило, фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що концентрації вищезазначених допоміжних речовин демонструють однакові взаємозалежності в межах конкретного препарату. Наприклад, концентрація наповнювача може бути знижена в тому випадку, коли, наприклад, спостерігається висока концентрація білка/пептиду, або коли, наприклад, спостерігається висока концентрація стабілізуючого агента. Крім того, середній фахівець в даній галузі, зрозуміє, що для того, щоб підтримувати ізотонічність конкретного препарату, в якому відсутній наповнювач, концентрація стабілізуючого агента має бути коригована відповідним чином (тобто, має бути застосована кількість стабілізатора, що дозволяє забезпечити тонічність).

Композиції є стабільними як мінімум протягом двох років при температурі від 2 °C до 8 °C в ліофілізованому стані. Така тривала стабільність є придатною для подовження терміну зберігання фармацевтичного продукту.

#### Способи одержання

В даному винаході також пропонуються способи одержання терапевтичних препаратів білка. В одному аспекті, способи одержання ліофілізованого терапевтичного препарату пептидного антитіла включають стадію ліофілізації терапевтичної композиція пептидного антитіла в буфері, що містить буферний агент, наповнювач, стабілізатор та поверхнево-активну речовину.

Такі способи додатково включають одну або більше з наступних стадій: додавання стабілізатора до вказаної суміші до початку процесу ліофілізації, додавання як мінімум одного агента, що вибраний з наповнювача, агента, що регулює осмолярність, та поверхнево-активної речовини, до вказаної суміші до початку процесу ліофілізації. Наповнювач може являти собою будь-який з наповнювачів, описаних в даному винаході. В одному аспекті наповнювач являє собою маніт. В іншому варіанті стабілізатор являє собою сахарозу. Поверхнево-активна речовина може являти собою будь-яку з поверхнево-активних речовин, описаних в даному винаході. В одному варіанті поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат-20.

Стандартна практика розведення ліофілізованого матеріалу полягає в тому, щоб додати об'єм очищеної води або стерильної води для ін'єкцій (як правило, еквівалентний об'єму, видаленому в ході ліофілізації), хоча розбавлені розчини антибактеріальних агентів іноді застосовують для одержання фармацевтичних препаратів для парентерального застосування [Chen, Drug Development and Industrial Pharmacy, 18:1311-1354 (1992)]. Таким чином, запропоновано способи одержання розведеного терапевтичного пептидного антитіла, що включають стадію додавання розчинника до ліофілізованої терапевтичної композиції

пептидного антитіла за винаходом.

Ліофілізована терапевтична композиція пептидного антитіла може бути розведенаю як водний розчин. Різноманітні водні носії, наприклад, стерильна вода для ін'єкцій, вода з консервантами для багаторазового використання або вода з відповідними кількостями поверхнево-активної речовини (наприклад, полісорбат-20), 0,4 % сольовий розчин, 0,3 % розчин гліцину або водні суспензії можуть містити активну сполуку в сполученні з допоміжними речовинами, придатними для виробництва водних суспензій. У різних аспектах такі допоміжні речовини являють собою суспендуючі агенти, наприклад натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрію альгінат, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та акацієва камедь; диспергувальний або зволожуючий агент може бути природним фосфатидом, наприклад лецитином, або продуктом конденсації оксиду алкену з жирними кислотами, наприклад поліоксиетиленстеарат, або продуктом конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетил-енеоксицетанол, або продуктом конденсації етиленоксиду з частковими складними ефірами, утвореними з жирних кислот та гекситолу, наприклад, поліоксиетиленсорбітанмоноолеат, або продуктом конденсації етиленоксиду з частковими ефірами, утвореними з жирних кислот та ангідридів гекситолу, наприклад поліетилен сорбітанмоноолеат. Водні суспензії можуть також містити один або більше консервантів, таких як етил або пропил, п-гідроксибензоат.

Для того, щоб застосовувати композиції у людини або на піддослідних тваринах, в одному аспекті композиція включає один або більше фармацевтично прийнятних носіїв. Фрази "фармацевтично прийнятний" або "фармакологічно прийнятний" позначають молекулярні об'єкти та композиції, що є стабільними, інгібують розклад білка, такий як агрегація та розщеплення, і до того ж не спричиняють алергічних, або інші небажаних реакцій при застосуванні відомими в даній галузі способами, як описано нижче. "Фармацевтично прийнятні носії" включають будь-які і всі клінічно придатні розчинники, середовища диспергування, покриття, антибактеріальні та протигрибкові агенти, ізотонічні агенти та агенти, що затримують абсорбцію, тощо, зокрема ті агенти, які були описані.

Терапевтичні композиції пептидного антитіла можуть застосовуватись перорально, місцево, трансдермально, парентерально, інгаляцією спрею, вагінально, ректально або інтракраніальною ін'єкцією. Термін "парентерально" в даному описі включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, інтракраніальні ін'єкції або способи інфузії. Введення внутрішньовенною, парентеральною, внутрішньом'язовою, в молочну залозу, внутрішньоочеревиною, інтратекальною, ректобульбарною, внутрішньолегеневою ін'єкцією та/або хірургічною імплантацією у конкретному місці також обговорюється. Загалом, композиції по суті не містять пірогенів, а також інших домішок, які могли б бути шкідливими для реципієнта.

Композиції для одноразового або багаторазового введення можуть бути одержані відповідно до рівнів дозування та схем, що обрані лікарем, який проводить лікування. Для профілактики або лікування захворювання відповідні дози будуть залежати від типу захворювання, що лікується, як визначалося вище, тяжкості та перебігу захворювання, чи лікарський засіб застосовується з метою профілактики або у терапевтичних цілях, попередньої терапії, клінічної історії хворого та реакції на лікарський засіб, а також розсуду лікаря-ординатора.

#### Набори

Як додатковий аспект, винахід включає набори, які містять одну або більше ліофілізовану сполуку або композицію, упаковані таким чином, щоб полегшити їх введення суб'єктам. В одному варіанті, такий набір включає сполуку або композицію, описану в даному винаході (наприклад, композицію, що містить терапевтичний білок або пептид), упаковану в такий контейнер, як закупорена пляшка або судина, з етикеткою, що прикріплена до контейнера або додана до упаковки, в якій описано практичний спосіб застосування сполуки або композиції. В одному варіанті до набору входить перший контейнер, що містить композицію ліофілізованого терапевтичного білка або пептиду, та другий контейнер, що містить фізіологічно прийнятний розчин для розведення ліофілізованої композиції. В одному аспекті, сполука або композиція упакована у дозованій лікарській формі. Набір може додатково включати пристрій для введення композиції у відповідності до конкретного шляху введення. Переважно, набір містить етикетку, де описано застосування композиції терапевтичного білка або пептиду.

#### Дози

Схеми введення, що передбачаються способом лікування стану, описаного в даному винаході, будуть визначені лікарем-ординатором, з урахуванням різних факторів, які впливають на дію лікарських засобів, таких як вік, стан, маса тіла, стать та дієта пацієнта, тяжкість будь-якої інфекції, час введення та інші клінічні фактори. У різних аспектах щоденне дозування знаходиться в межах 0,1-1000 мкг препарату на кілограм маси тіла (розрахунки проводяться

для маси одного білка без хімічних модифікацій) або 0,1-150 мкг/кг. У деяких варіантах винаходу доза може перевищувати 1 мг/кг, 3 мг/кг або 10 мг/кг.

Препарати за винаходом можуть бути введені у вигляді початкового болюсу, після якого застосовується безперервна інфузія для того, щоб підтримувати терапевтичні рівні лікарського продукту в крові. Як інший приклад, сполука за винаходом може застосовуватись як одноразова доза. Середні фахівці в даній галузі легко оптимізують ефективні дози та схеми введення, як визначається належною медичною практикою та клінічним станом конкретного пацієнта. Частота введення буде залежати від фармакокінетичних параметрів агентів та способу введення. Оптимальний фармацевтичний препарат буде визначений фахівцем в даній галузі в залежності від способу введення та бажаних доз. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042) стор. 1435-1712, розкриття якого, таким чином, включено шляхом посилання. Такі препарати можуть впливати на фізичний стан, стабільність, швидкість вивільнення *in vivo* та швидкість кліренсу *in vivo* агентів, які вводять. В залежності від шляху введення, придатна доза може бути розраховано у відповідності до маси тіла, поверхні тіла або розміру органу. Подальше удосконалення розрахунків, що є необхідним для визначення відповідних доз для лікування, включає кожен із згаданих вище препаратів, і виконується фахівцем в даній галузі без надмірного експериментування, особливо з урахуванням інформації щодо дозування та аналізів, розкритої в даному описі, а також фармакокінетичних даних, що спостерігалися в клінічних випробуваннях, які були обговорені вище. Відповідні дози можуть бути з'ясовані шляхом застосування описаних аналізів для визначення доз, рівня в крові разом з відповідними даними щодо реакції на дозу. Кінцева схема введення буде визначена лікарем-ординатором, з урахуванням різних факторів, які впливають на дію лікарських засобів, таких як специфічна активність лікарського засобу, тяжкість ураження та чутливість пацієнта, вік, стан, маса тіла, стать та дієта пацієнта, тяжкість будь-якої інфекції, час введення та інші клінічні фактори. З проведенням досліджень подальша інформація з'явиться щодо відповідних рівнів дозування і тривалості лікування для різних захворювань і станів.

#### Структура сполук

Загальна інформація. У препаратах відповідно до винаходу, пептид приєднаний до носія через N-кінець пептиду, C-кінець пептиду, або обидва, і одержана структура може бути додатково модифікована ковалентно приєднаним водорозчинним полімером, який приєднується до фрагмента носія в продукті пептиду. Таким чином, терапевтичні молекули пептидного антитіла за даним винаходом можуть бути описані наступною формулою

I:  $[(X^1)_a-F^1-(X^2)_b]-(L^1)_c-WSP_d$

де:  $F^1$  являє собою домен  $F_c$ ;

$X^1$  вибраний з:  $P^1-(L^2)_e-$

$P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e-$

$P^3-(L^4)_g-P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e-$  та

$P^4-(L^5)_h-P^3-(L^4)_g-P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e-$

$X^2$  вибраний з:

$-(L^2)_e-P^1,$

$-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2,$

$-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2-(L^4)_g-P^3$  та

$-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2-(L^4)_g-P^3-(L^5)_h-P^4,$

де кожен з  $P^1, P^2, P^3$  та  $P^4$  незалежно являє собою послідовність фармакологічно активних пептидів;

кожен з  $L^1, L^2, L^3, L^4$  та  $L^5$  незалежно являє собою лінкер;

кожна з  $a, b, c, e, f, g$  та  $h$  незалежно дорівнює 0 або 1,

за умови, що як мінімум одна з  $a$  та  $b$  дорівнює 1;

$d$  дорівнює 0, 1, або більш ніж 1; та

водорозчинний полімер являє собою розчинний у воді полімер, приєднання якого відбувається у будь-якій реакційноздатній частині  $F^1$ .

Таким чином, сполука I містить сполуки формули:

II:  $[X^1-F^1]-(L^1)_c-WSP_d$

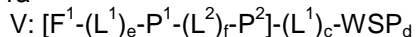
включаючи мультимери, де домен  $F_c$  приєднаний до C-кінця  $X^1$ , та нуль, одна або більше молекул водорозчинного полімеру приєднані до домену  $F_c$ , необов'язково через лінкер  $L^1$ .

III:  $[F^1-X^2]-(L^1)_c-WSP_d$

включаючи мультимери, де домен  $F_c$  приєднаний до N-кінця  $X^2$ , та нуль, одна або більше молекул водорозчинного полімеру приєднані до домену  $F_c$ , необов'язково через лінкер  $L^1$ .

IV:  $[F^1-(L^1)_e-P^1]-(L^1)_c-WSP_d$

включаючи мультимери, де домен Fc приєднаний до N-кінця  $-(L^1)_c-P^1$ , та нуль, одна або більше молекул водорозчинного полімеру приєднані до домену Fc, необов'язково через лінкер  $L^1$ , та



включаючи мультимери, де домен Fc приєднаний до N-кінця  $-L^1-P^1-L^2-P^2$ , та нуль, одна або більше молекул водорозчинного полімеру приєднані до домену Fc, необов'язково через лінкер  $L^1$ .

В одному варіанті  $F^1$  являє собою домен Fc та приєднаний або до N-кінця, або до C-кінця пептиду. У спорідненому варіанті Fc зв'язаний в димерну форму, як описано в даному винаході, до якої приєднано 2 (або більше) пептидів. Пептиди можуть бути гомодимерними (тобто, однакова послідовність амінокислот) або гетеродимерними (тобто, різні послідовності амінокислот, які зв'язуються з однією і тією ж мішенню або які зв'язуються з різними мішеннями).

В іншому варіанті запропоновано Fc-петлі, що включають пептид(и). Fc-петлі, що включають пептид(и), одержують в способі, в якому як мінімум один біологічно активний пептид інкорпорований як внутрішня послідовність в домен Fc. Така внутрішня послідовність може додаватися шляхом вставки (тобто, між амінокислотами існуючого домену Fc) або заміною амінокислот в існуючому домені Fc (тобто, делецією амінокислот в існуючому домені Fc та вставкою амінокислот пептиду). В останньому випадку кількість доданих амінокислот пептиду не обов'язково має відповідати кількості амінокислот, вилучених з існуючого домену Fc. Наприклад, в одному аспекті, запропонована молекула, в якій 10 амінокислот було видалено та 15 амінокислот було вставлено. Запропоновані фармакологічно активні сполуки одержують за способом, що включає: а) вибір як мінімум одного пептиду, який модулює активність цільового білка; та б) підготовка фармакологічного агента, що включає послідовність амінокислот вибраного пептиду як внутрішню послідовність домену Fc. Такий спосіб може застосовуватися для модифікації домену Fc, вже приєднаного через N- або C-кінці або бічний ланцюг до пептиду, наприклад, як описано в патентних заявках США №№ 2003/0195156, 2003/0176352, 2003/0229023 та 2003/0236193, та міжнародних публікаціях №№ WO 00/24770 та WO 04/026329. Спосіб, описаний в публікації патентної заявки США № US2006/0140934, може також застосовуватися для модифікації домену Fc, який є частиною антитіла. Таким чином, можуть бути одержані різні молекули, які володіють додатковими функціональними властивостями, такими як зв'язування домену з іншим епітопом або додаткове зв'язування домену з існуючим епітопом молекули-прекурсора. Молекули, що містять внутрішню послідовність пептиду, також мають назву "пептидні антитіла з внутрішнім Fc" або "молекули пептиду з внутрішнім Fc".

Молекули пептиду з внутрішнім Fc можуть включати більш, ніж одну послідовність пептиду на конкретній внутрішній ділянці, і вони можуть включати додаткові пептиди в інших внутрішніх ділянках. В той час як передбачувані ділянки петлі є переважними, введення у будь-які інші некінцеві домени Fc також вважаються частиною даного винаходу. Варіанти та похідні згаданих вище сполук (що описані нижче) також охоплюються даним винаходом.

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержаними із застосуванням стандартних синтетичних способів, методами рекомбінації ДНК або будь-якими іншими способами одержання пептидів та злитих білків.

Застосування, яке обговорювалось для молекул пептиду з внутрішнім Fc, включає терапевтичний або профілактичний агент. Вибраний пептид може володіти активністю, порівнянною з, або навіть більшою, ніж у природного ліганду, імітованого пептидом. Крім того, деякі природні терапевтичні агенти на базі ліганду можуть індукувати антитіла проти власного ендогенного ліганду хворого. Навпаки, унікальна послідовність зв'язаного з носієм пептиду не має даного недоліку, оскільки містить невелику частину або, як правило, зовсім не містить ідентичної послідовності у порівнянні з природним лігандом. До того ж, пептидне антитіло з внутрішнім Fc може мати переваги з точки зору повторного згортання та очищення в порівнянні з N- або C-кінцями зв'язаних з Fc молекул. Більш того, пептидне антитіло з внутрішнім Fc може бути більш стабільним як термодинамічно, за рахунок стабілізації химерних доменів, так і хімічно, за рахунок збільшеної резистентності до протеолітичного розкладу під дією аміно- та карбоксипептидаз. Пептидне антитіло з внутрішнім Fc може також демонструвати покращені фармакокінетичні властивості.

Пептиди. Будь-яка кількість пептидів може використовуватися в сполученні з даним винаходом. Особливий інтерес являють собою пептиди, які імітують активність EPO, TPO, гормону росту, G-CSF, GM-CSF, IL-1 $\alpha$ , CTLA4, TRAIL, TNF, VEGF, MMP, міостатину, інтегрину, OPG, OPG-L, NGF, TALL-1, партнера(ів) зв'язування з Ang-2, TGF- $\alpha$  та TGF- $\beta$ . Пептидні антагоністи також представляють інтерес, особливо антагоністичні по відношенню до активності TNF, будь-якого з інтерлейкінів (IL-1, 2, 3, ...) та білків, що використовуються для активації

комплемента (наприклад, C3b). Спрямовані на мішені пептиди також представляють інтерес, зокрема пептиди, що включають пептиди, які самостійно спрямовуються на пухлини, пептиди, що здійснюють транспорт крізь мембран, тощо. Всі зазначені класи пептидів можуть бути виявлені із застосуванням способів, що описані в посиланнях, процитовані в даній специфікації та інших посиланнях.

Показ фага, зокрема, є придатним для генерації пептидів з метою застосування в даному винаході. Як було зазначено, афінний відбір з бібліотек випадкових пептидів може застосовуватись для того, щоб ідентифікувати ліганди пептиду для будь-якого сайту будь-якого генного продукту. Dedman et al. (1993), J. Biol. Chem. 268: 23025-30. Показ фага є особливо придатним для ідентифікації пептидів, які пов'язані з такими цільовими білками, як рецептори на поверхні клітини або будь-які білки, що містять лінійні епітопи. Wilson et al. (1998), Can. J. Microbiol. 44: 313-29; Kay et al. (1998), Drug Disc. Today 3: 370-8. Такі білки детально розглядаються в Herz et al. (1997), J. Receptor & Signal Transduction Res. 17(5): 671-776, яка, таким чином, включена шляхом посилання. Такі цільові білки є переважними для застосування в даному винаході.

Для прикладу і без бажання обмежувати винахід, пропонується група пептидів, які зв'язуються з рецепторами цитокінів. Цитокіни були нещодавно класифіковані у відповідності до коду їх рецептора. Див. Ingnot (1997), Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis 45: 353-7, яка, таким чином, включена шляхом посилання. Серед таких рецепторів - рецептори CKR (родина I в таблиці 3). Класифікацію рецепторів наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

## Рецептори цитокінів, класифіковані за кодом рецептора

Цитокіни (ліганди)		Тип рецептора	
родина	підродина	Родина	підродина
I. Цитокіни гемопоєзу	1. IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15 2. IL-3, IL-5, GM-CSF 3. IL-6, IL-11, IL-12, LIF, OSM, CNTF, Лептин (OB) 4. G-CSF, EPO, TPO, PRL, GH 5. IL-17, HVS-IL-17	I. Цитокін R (CKR)	1. розділений $\gamma$ Cr, IL-9R, IL-4R 2. розділений GP 140 $\beta$ R 3. розділений RP 130, IL-6 R, Лептин R 4. "єдиний ланцюговий" R, GCSF-R, TPO-R, GH-R 5. інший R2
II. Ліганди IL-10	IL-10, BCRF-1, HSV-IL-10	II. IL-10 R	
III. Інтерферони	1. IFN- $\alpha$ , $\alpha$ 2, $\alpha$ 4, m, t, IFN- $\beta$ <sup>3</sup> 2. IFN- $\gamma$	III. Інтерферон R	1. IFNAR 2. IFNGR
IV. IL-1 та IL-1- подібні ліганди	1. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA 2. IL-18, IL-18BP	IV. IL-1R	1. IL-1R, IL-1RACP 2. IL-18R, IL-18RACP
V. Родина TNF	1. TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ (LT), FASL, CD40 L, CD30L, CD27 L, OX40L, OPGL, TRAIL, APRIL, AGP-3, BLys, TL5, Ntn-2, KAY, Нейтрокін- $\alpha$	3. NGF/TNF R <sup>4</sup>	TNF-RI, AGP-3R, DR4, DR5, OX40, OPG, TACI, CD40, FAS, ODR
VI. Хемокін	1. $\alpha$ хемокін: IL-8, GRO $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , ЯКЩО-10, PF-4, SDF-1 2. $\beta$ хемокін: MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , MCP-1,2,3,4, RANTES, еотаксин 3. $\gamma$ хемокіни: лімфотактин	4. Хемокін R	1. CXCR 2. CCR 3. CR 4. DARC <sup>5</sup>

VII. Фактори росту	1.1SCF, M-CSF, PDGF-AA, AB, BB, KDR, FLT-1, FLT-3L, VEGF, SSV-PDGF, HGF, SF 1.2 FGF $\alpha$ , FGF $\beta$ 1.3 EGF, TGF- $\alpha$ , VV-F19 (EGF-подібний) 1.4 IGF-I, IGF-II, Інсулін 1.5NGF, BDNF, NT-3, NT-4 <sup>6</sup> 2.TGF- $\beta$ 1, $\beta$ 2, $\beta$ 3	VII. RKF	1. Підродина ТК 1.1 IgTK III R, VEGF-RI, VEGF-RII 1.2 IgTK IV R 1.3 Багатий на цистеїн ТК-II 1.4 Багатий на цистеїн ТК-II, IGF-RI 1.5 Цистеїновий вузол TK V 2. Підродина серин-треонінкінази (STKS) <sup>7</sup>
--------------------	--	----------	---

<sup>1</sup> 1L-17R- належить до CKR родини, але не зазначений у 4 наведених підродинах.

Інші підтипи 1FN типу I залишаються незазначеними. Цитокини гемопоезу, IL-10 ліганди та інтерферони не мають функціональних внутрішніх білкових кіназ. Сигнальними молекулами цитокінів є JAK's, STATs та споріднені нерецепторні молекули. IL-14, IL-16 та IL-18 було клоновано, але згідно з рецептором коду вони лишаються незазначеними.

<sup>3</sup> TNF рецептори використовують множинні, віддалені інтрацелюлярні молекули для перетворення сигналу, в тому числі "смертельний домен" FAS R та 55 кДа TNF- $\alpha$ R, що бере участь у їх цитотоксичних ефектах. "NGF/TNF R можуть зв'язувати NGF та споріднені фактори, а також TNF ліганди. Хемокін рецептори являють собою сім трансмембранних (7TM, серпентин) рецепторів домена. Вони є G протеїн-парними.

<sup>4</sup> Антиген групи крові Даффі (DARC) являє собою рецептор еритроцита, що може зв'язувати декілька різних хімокінів. IL-1R відноситься до підродина імуноглобулінів, але характеристики їх способу перетворення сигналу залишаються неясними.

<sup>5</sup> Нейротрофічні цитокини можуть також об'єднуватись з NGF/TNF рецепторами.

<sup>6</sup> STKS може включати багато інших TGF- $\beta$ -споріднених факторів, що залишаються незазначеними. Білкові кінази являють собою невід'ємну частину інтрацелюлярного домена родини рецептора кінази (RKF). Ензими беруть участь в передачі сигналу через рецептори.

Інші цільові білки як мішені для генерації пептидів за даним винаходом включають наступні:

$\alpha$ v $\beta$ 3

$\alpha$ v $\beta$ 1

5

Ang-2

B7

B7RP1

CRP1

Кальцитонін

10

CD28

CEPT

cMet

Фактор комплементу B

C4b CTLA4

15

Глюкагон

Рецептор глюкагону

LIPG

MPL

20

зрізні варіанти молекул, що переважно експресуються на клітинах пухлини; наприклад, CD44, CD30

неглікозилізовані варіанти муцину та поверхневі глікопротеїни Льюїса Y CD19, CD20, CD33, CD45

Мембранний антиген, специфічний для передміхурової залози, та клітинний антиген, специфічний для передміхурової залози

25

Матричні металопротеїнази (MMP), як секретовані, так і зв'язані з мембраною (наприклад, MMP-9)

Катепсин

Рецептор TIE-2

Гепариназа

30

урокиназний активатор плазміногену (UPA), рецептор UPA



паратиреоїдний гормон (PTH), білок, споріднений з паратиреоїдним гормоном (PTHrP), PTH-R1, PTH-RII

Her2

Her3

5 Інсулін

Міостатин

TALL-1

Фактор росту нервів

Інтегрини та рецептори

10 Селектини та їх рецептори

Молекули, що забезпечують адгезію до клітин, та їх рецептори.

Приклади пептидів наведено нижче в таблицях 4-38. Такі пептиди можуть бути одержані з використанням будь-яких способів, відомих в даній галузі, багато з яких обговорювалося в даному описі. У більшості таблиць нижче використовуються однолітерні скорочення

15 амінокислот. "X" в таких послідовностях (а також у даному описі, якщо не вказано інакше в конкретному випадку) означає, що будь-який з 20 природних залишків амінокислот може бути присутній. Будь-який з таких пептидів може бути поєднаний в тандемі (тобто, послідовно), з лінкерами або без них, та декілька зв'язаних у вигляді тандему прикладів наведено в таблиці.

20 Лінкери наведені у списку як "Λ" та можуть являти собою будь-який з лінкерів, описаних в даному винаході. Тандем повторюється, і лінкери показані відокремлено рисочками з метою ясності. Будь-який пептид, що містить цистеїнільний залишок, може бути перехресно-зшитий з іншим пептидом, що містить Cys-, причому один або обидва з них можуть бути з'єднані з носієм.

25 Декілька прикладів перехресно-зшитих пептидів наведено в таблиці. Будь-який пептид, що містить більш ніж один залишок Cys, може також утворювати внутрішньопептидний дисульфідний зв'язок; див., наприклад, ЕРО-міметичні пептиди в таблиці 5. Декілька прикладів пептидів з внутрішньопептидним дисульфідним зв'язком наведено в таблиці. Будь-який з таких пептидів може бути дериватизований, як описано в даному винаході, і декілька прикладів дериватизованих пептидів наведено в таблиці. Дериватизовані пептиди в таблицях являють

30 собою приклади без бажання обмежувати винахід, оскільки зв'язані недериватизовані пептиди також можуть використовуватись в даному винаході. Для похідних, в яких карбоксильний кінець може бути вкритим аміно групою, вкриваюча аміно група показана як  $-NH_2$ . Для похідних, в яких залишки амінокислот замінені на фрагменти, що є відмінними від залишків амінокислот, заміни позначені як σ, що означає будь-який з фрагментів, описаних в Bhatnagar et al. (1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9 та Cuthbertson et al. (1997), J. Med. Chem. 40: 2876-82, яка включена шляхом

35 посилання. Замісник J та замісники ( $Z_5$ ,  $Z_6$ , ... $Z_{40}$ ) визначаються так, як в патентах США №№ 5,608,035, 5,786,331 та 5,880,096, які включені шляхом посилання. Для ЕРО-міметичних послідовностей (таблиця 5), замісники  $X_2$ - $X_{11}$  та ціле число "n" є такими, як визначено в WO 96/40772, яка включена шляхом посилання. Також для ЕРО- міметичних послідовностей, замісники  $X_{na}$ ,  $X_{1a}$ ,  $X_{2a}$ ,  $X_{3a}$ ,  $X_{4a}$ ,  $X_{5a}$  та  $X_{ca}$  відповідають визначенням  $X_n$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$  та  $X_c$ ,

40 відповідно, у WO 99/47151, яка включена шляхом посилання. Замісники "Ψ", "Θ", "ι" і "+" є такими, як визначено в Sparks et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 1540-4, яка, таким чином, включена шляхом посилання.  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$  та  $X_7$  є такими, як визначено в патенті США № 5,773,569, який, таким чином, включений шляхом посилання, за винятком того, що: для інтегрин-зв'язаних пептидів  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$  та  $X_8$  є такими, як визначено в Міжнародних заявках WO

45 95/14714 (опублікована 1 червня 1995 р.) та WO 97/08203 (опублікована 6 березня 1997 р.), які також включені шляхом посилання; та для VIP-міметичних пептидів,  $X_1$ ,  $X_1'$ ,  $X_1''$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$  та  $Z$ , а також цілі числа m та n є такими, як визначено в WO 97/40070, опублікованій 30 жовтня 1997 р., яка також включена шляхом посилання. Хаа та Yaа нижче є такими, як визначено в WO 98/09985, опублікованій 12 березня 1998 р., яка включена шляхом посилання. AA<sub>1</sub>, AA<sub>2</sub>, AB<sub>1</sub>,

50 AB<sub>2</sub> та AC є такими, як визначено в міжнародній заявці WO 98/53842, опублікованій 3 грудня 1998 р., яка включена шляхом посилання.  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  та  $X^4$  тільки в таблиці 17 є такими, як визначено в Європейській заявці EP 0 911 393, опублікованій 28 квітня 1999р.. Залишки, позначені напівжирним шрифтом, являють собою амінокислоти. Всі пептиди є зв'язаними пептидними зв'язками, якщо не зазначено інше. Скорочення наведені в кінці даного опису. У

55 стовпчику "SEQ ID NO." "NR" означає, що перелік послідовностей не потрібен для даної послідовності.

Таблиця 4

## Пептидні послідовності антагоніста IL-1

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
Z <sub>11</sub> Z <sub>7</sub> Z <sub>8</sub> QZ <sub>5</sub> YZ <sub>6</sub> Z <sub>9</sub> Z <sub>10</sub>	3
XXQZ <sub>5</sub> YZ <sub>6</sub> XX	4
Z <sub>7</sub> XQZ <sub>5</sub> YZ <sub>6</sub> XX	5
Z <sub>7</sub> Z <sub>8</sub> QZ <sub>5</sub> YZ <sub>6</sub> Z <sub>9</sub> Z <sub>10</sub>	6
Z <sub>11</sub> Z <sub>7</sub> Z <sub>8</sub> QZ <sub>5</sub> YZ <sub>6</sub> Z <sub>9</sub> Z <sub>10</sub>	7
Z <sub>12</sub> Z <sub>13</sub> Z <sub>14</sub> Z <sub>15</sub> Z <sub>16</sub> Z <sub>17</sub> Z <sub>18</sub> Z <sub>19</sub> Z <sub>20</sub> Z <sub>21</sub> Z <sub>22</sub> Z <sub>11</sub> Z <sub>7</sub> Z <sub>8</sub> QZ <sub>5</sub> YZ <sub>6</sub> Z <sub>9</sub> Z <sub>10</sub> L	8
Z <sub>23</sub> NZ <sub>24</sub> Z <sub>39</sub> Z <sub>25</sub> Z <sub>26</sub> Z <sub>27</sub> Z <sub>28</sub> Z <sub>29</sub> Z <sub>30</sub> Z <sub>40</sub>	9
TANVSSFEWTPYYWQPYALPL	10
SWTDYGYWQPYALPISGL	11
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	12
ENTYSPNWADSMYWQPYALPL	13
SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL	14
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	15
FEWTPGYWQPY	16
FEWTPGYWQHY	17
FEWTPGWYQJY	18
AcFEWTPGWYQJY	19
FEWTPGWpYQJY	20
FAWTPGYWQJY	21
FEWAPGYWQJY	22
FEWVPGYWQJY	23
FEWTPGYWQJY	24
AcFEWTPGYWQJY	25
FEWTPaWYQJY	26
FEWTPSarWYQJY	27
FEWTPGYYQPY	28
FEWTPGWWQPY	29
FEWTPNYWQPY	30
FEWTPvYWQJY	31
FEWTPecGYWQJY	32
FEWTPAibYWQJY	33
FEWTSarGYWQJY	34
FEWTPGYWQPY	35
FEWTPGYWQHY	36
FEWTPGWYQJY	37
AcFEWTPGWYQJY	38
FEWTPGW-pY-QJY	39
FAWTPGYWQJY	40
FEWAPGYWQJY	41
FEWVPGYWQJY	42
FEWTPGYWQJY	43
AcFEWTPGYWQJY	44
FEWTPAWYQJY	45
FEWTPSarWYQJY	46
FEWTPGYYQPY	47
FEWTPGWWQPY	48
FEWTPNYWQPY	49
FEWTPVYWQJY	50
FEWTPecGYWQJY	51
FEWTPAibYWQJY	52
FEWTSarGYWQJY	53
FEWTPGYWQPYALPL	54

1NapEWTPGYYQJY	55
YEWTPGYYQJY	56
FEWVPGYYQJY	57
FEWTPSYYQJY	58
FEWTPNYYQJY	59
TKPR	60
RKSSK	61
RKQDK	62
NRKQDK	63
RKQDKR	64
ENRKQDKRF	65
VTKFYF	66
VTKFY	67
VTDFY	68
SHLYWQPYSVQ	69
TLVYWQPYSLQT	70
RGDYWQPYSVQS	71
VHVYWQPYSVQT	72
RLVYWQPYSVQT	73
SRVWFQPYSLQS	74
NMVYWQPYSIQT	75
SVVFWQPYSVQT	76
TFVYWQPYALPL	77
TLVYWQPYSIQR	78
RLVYWQPYSVQR	79
SPVFWQPYSIQI	80
WIEWWQPYSVQS	81
SLIYWQPYSLQM	82
TRLYWQPYSVQR	83
RCDYWQPYSVQT	84
MRVFWQPYSVQN	85
KIVYWQPYSVQT	86
RHLYWQPYSVQR	87
ALVWWQPYSEI	88
SRVWFQPYSLQS	89
WEQPYALPLE	90
QLVWWQPYSVQR	91
DLRYWQPYSVQV	92
ELVWWQPYSLQL	93
DLVWWQPYSVQW	94
NGNYWQPYSFQV	95
ELVYWQPYSIQR	96
ELMYWQPYSVQE	97
NLLYWQPYSMQD	98
GYEWYQPYSVQR	99
SRVWYQPYSVQR	100
LSEQYQPYSVQR	101
GGGWWQPYSVQR	102
VGRWYQPYSVQR	103
VHVYWQPYSVQR	104
QARWYQPYSVQR	105
VHVYWQPYSVQT	106
RSVYWQPYSVQR	107
TRVWFQPYSVQR	108
GRIWFQPYSVQR	109
GRVWFQPYSVQR	110
ARTWYQPYSVQR	111
ARVWWQPYSVQM	112

RLMFYQPYSVQR	113
ESMWYQPYSVQR	114
HFGWWQPYSVHM	115
ARFWWQPYSVQR	116
RLVYWQ PYAPIY	117
RLVYWQ PYSYQT	118
RLVYWQ PYSLPI	119
RLVYWQ PYSVQA	120
SRVWYQ PYAKGL	121
SRVWYQ PYAQGL	122
SRVWYQ PYAMPL	123
SRVWYQ PYSVQA	124
SRVWYQ PYSLGL	125
SRVWYQ PYAREL	126
SRVWYQ PYSRQP	127
SRVWYQ PYFVQP	128
EYEWYQ PYALPL	129
IPEYWQ PYALPL	130
SRIWWQ PYALPL	131
DPLFWQ PYALPL	132
SRQWVQ PYALPL	133
IRSWWQ PYALPL	134
RGYWQ PYALPL	135
RLLWVQ PYALPL	136
EYRWFQ PYALPL	137
DAYWVQ PYALPL	138
WSGYFQ PYALPL	139
NIEFWQ PYALPL	140
TRDWVQ PYALPL	141
DSSWYQ PYALPL	142
IGNWYQ PYALPL	143
NLRWDQ PYALPL	144
LPEFWQ PYALPL	145
DSYWWQ PYALPL	146
RSQYYQ PYALPL	147
ARFWLQ PYALPL	148
NSYFWQ PYALPL	149
RFMYWQPYSVQR	150
AHLFWQPYSVQR	151
WWQPYALPL	152
YYQPYALPL	153
YFQPYALGL	154
YWYQPYALPL	155
RWWQPYATPL	156
GWYQPYALGF	157
YWYQPYALGL	158
IWYQPYAMPL	159
SNMQPYQRLS	160
TFVYWQPY AVGLPAAETACN	161
TFVYWQPY SVQMTITGKVTM	162
TFVYWQPY SSHXXVPXGFPL	163
TFVYWQPY YGNPQWAIHVRH	164
TFVYWQPY VLLELPEGAVRA	165
TFVYWQPY VDYVWPIPIAQV	166
GWYQPYVDGWR	167
RWEQPYVKDGWS	168
EWYQPYALGWAR	169
GWWQPYARGL	170

LFEQPYAKALGL	171
GWEQPYARGLAG	172
AWVQPYATPLDE	173
MWYQPYSSQPAE	174
GWTQPYSQQGEV	175
DWFQPYSIQSDE	176
PWIQPYARGFG	177
RPLYWQPYSVQV	178
TLIYWQPYSVQI	179
RFDYWQPYSQDT	180
WHQFVQPYALPL	181
EWDS VYWQPYSVQ TLLR	182
WEQN VYWQPYSVQ SFAD	183
SDV VYWQPYSVQ SLEM	184
YYDG VYWQPYSVQ VMPA	185
SDIWYQ PYALPL	186
QRIWWQ PYALPL	187
SRIWWQ PYALPL	188
RSLYWQ PYALPL	189
TIWEQ PYALPL	190
WETWYQ PYALPL	191
SYDWEQ PYALPL	192
SRIWCQ PYALPL	193
EIMFWQ PYALPL	194
DYVWQQ PYALPL	195
MDLLVQ WYQPYALPL	196
GSKVIL WYQPYALPL	197
RQGANI WYQPYALPL	198
GGGDEP WYQPYALPL	199
SQLERT WYQPYALPL	200
ETWVRE WYQPYALPL	201
KKGSTQ WYQPYALPL	202
LQARMN WYQPYALPL	203
EPRSQK WYQPYALPL	204
VKQKWR WYQPYALPL	205
LRRHDV WYQPYALPL	206
RSTASI WYQPYALPL	207
ESKEDQ WYQPYALPL	208
EGLTMK WYQPYALPL	209
EGSREG WYQPYALPL	210
VIEWWQ PYALPL	211
VWYWEQ PYALPL	212
ASEWWQ PYALPL	213
FYEWVQ PYALPL	214
EGWWVQ PYALPL	215
WGEWLQ PYALPL	216
DYVWEQ PYALPL	217
AHTWWQ PYALPL	218
FIEWFQ PYALPL	219
WLAWEQ PYALPL	220
VMEWWQ PYALPL	221
ERMWQ PYALPL	222
NXXWXX PYALPL	223
WGNWYQ PYALPL	224
TLYWEQ PYALPL	225
VWRWEQ PYALPL	226
LLWTQ PYALPL	227
SRIWXX PYALPL	228

SDIWYQ PYALPL	229
WGYXX PYALPL	230
TSGWYQ PYALPL	231
VHPYXX PYALPL	232
EHSYFQ PYALPL	233
XXIWYQ PYALPL	234
AQLHSQ PYALPL	235
WANWFQ PYALPL	236
SRLYSQ PYALPL	237
GVTFSQ PYALPL	238
SIVWSQ PYALPL	239
SRDLVQ PYALPL	240
HWGH VYWQPYSVQ DDLG	241
SWHS VYWQPYSVQ SVPE	242
WRDS VYWQPYSVQ PESA	243
TWDA VYWQPYSVQ KWLD	244
TPPW VYWQPYSVQ SLDP	245
YWSS VYWQPYSVQ SVHS	246
YWY QPY ALGL	247
YWY QPY ALPL	248
EWI QPY ATGL	249
NWE QPY AKPL	250
AFY QPY ALPL	251
FLY QPY ALPL	252
VCK QPY LEWC	253
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	254
QGWLTWQDSVDMYWQPYALPL	255
FSEAGYTWPENTYWQPYALPL	256
TESPGGLDWAKIYWQPYALPL	257
DGYDRWRQSGERYYWQPYALPL	258
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	259
SVGEDHNFWTSE YWQPYALPL	260
MNDQTSEVSTFP YWQPYALPL	261
SWSEAFEQPRNL YWQPYALPL	262
QYAEPSALNDWG YWQPYALPL	263
NGDWATADWSNY YWQPYALPL	264
THDEHI YWQPYALPL	265
MLEKTYTTWTPG YWQPYALPL	266
WSDPLTRDADL YWQPYALPL	267
SDAFTTQDSQAM YWQPYALPL	268
GDDAAWRTDSL YWQPYALPL	269
AIIRQLYRWSEM YWQPYALPL	270
ENTYSPNWADSM YWQPYALPL	271
MNDQTSEVSTFP YWQPYALPL	272
SVGEDHNFWTSE YWQPYALPL	273
QTPFTWEESNAY YWQPYALPL	274
ENPFTWQESNAY YWQPYALPL	275
VTPFTWEDSNV YWQPYALPL	276
QIPFTWEQSNAY YWQPYALPL	277
QAPLTWQESAAY YWQPYALPL	278
EPTFTWEESKAT YWQPYALPL	279
TTTTLTWEESNAY YWQPYALPL	280
ESPLTWEESAL YWQPYALPL	281
ETPLTWEESNAY YWQPYALPL	282
EATFTWAESNAY YWQPYALPL	283
EALFTWKESTAY YWQPYALPL	284
STP-TWEESNAY YWQPYALPL	285
ETPFTWEESNAY YWQPYALPL	286

KAPFTWEESQAY YWQPYALPL	287
STSFTWEESNAY YWQPYALPL	288
DSTFTWEESNAY YWQPYALPL	289
YIPFTWEESNAY YWQPYALPL	290
QTAFTWEESNAY YWQPYALPL	291
ETLFTWEESNAT YWQPYALPL	292
VSSFTWEESNAY YWQPYALPL	293
QPYALPL	294
Py-1-NapPYQJYALPL	295
TANVSSFEWTPG YWQPYALPL	296
FEWTPGYWQPYALPL	297
FEWTPGYWQJYALPL	298
FEWTPGYYQJYALPL	299
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	300
FTWEESNAYYWQJYALPL	301
ADVL YWQPYA PVTWV	302
GDVAE YWQPYA LPLTSL	303
SWTDYG YWQPYA LPISGL	304
FEWTPGYWQPYALPL	305
FEWTPGYWQJYALPL	306
FEWTPGWYQPYALPL	307
FEWTPGWYQJYALPL	308
FEWTPGYYQPYALPL	309
FEWTPGYYQJYALPL	310
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	311
SWTDYGYWQPYALPISGL	312
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	313
ENTYSPNWADSMYWQPYALPL	314
SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL	315
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	316
FEWTPGYWQPYALPL	317
FEWTPGYWQPY	318
FEWTPGYWQJY	319
EWTPGYWQPY	320
FEWTPGWYQJY	321
AEWTPGYWQJY	322
FAWTPGYWQJY	323
FEATPGYWQJY	324
FEWAPGYWQJY	325
FEWTAGYWQJY	326
FEWTPAYWQJY	327
FEWTPGAWQJY	328
FEWTPGYAQJY	329
FEWTPGYWQJA	330
FEWTGGYWQJY	331
FEWTPGYWQJY	332
FEWTJGYWQJY	333
FEWTPecGYWQJY	334
FEWTPAibYWQJY	335
FEWTPSarWYQJY	336
FEWTSarGYWQJY	337
FEWTPNYWQJY	338
FEWTPVYWQJY	339
FEWTPVYWQJY	340
AcFEWTPGWYQJY	341
AcFEWTPGYWQJY	342
INap-EWTPGYYQJY	343
YEWTPGYYQJY	344

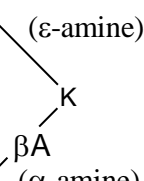
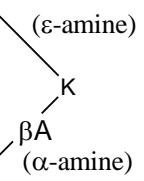
FEWVPGYYQJY	345
FEWTPGYYQJY	346
FEWTPsYYQJY	347
FEWTPnYYQJY	348
SHLY-Nap-QPYSVQM	349
TLVY-Nap-QPYSLQT	350
RGDY-Nap-QPYSVQS	351
NMVY-Nap-QPYSIQT	352
VYWQPYSVQ	353
VY-Nap-QPYSVQ	354
TFVYWQJYALPL	355
FEWTPGYYQJ-Bpa	356
XaaFEWTPGYYQJ-Bpa	357
FEWTPGY-Bpa-QJY	358
AcFEWTPGY-Bpa-QJY	359
FEWTPG-Bpa-YQJY	360
AcFEWTPG-Bpa-YQJY	361
AcFE-Bpa-TPGYYQJY	362
AcFE-Bpa-TPGYYQJY	363
Bpa-EWTPGYYQJY	364
AcBpa-EWTPGYYQJY	365
VYWQPYSVQ	366
RLVYWQPYSVQR	367
RLVY-Nap-QPYSVQR	368
RLDYWQPYSVQR	369
RLVWFQPYSVQR	370
RLVYWQPYSIQR	371
DNSSWYDSFLL	372
DNTAWYESFLA	373
DNTAWYENFLL	374
PARE DNTAWYDSFLI WC	375
TSEY DNTTWYEFKFLA SQ	376
SQIP DNTAWYQSFLH HG	377
SPFI DNTAWYENFLL TY	378
EQIY DNTAWYDHFL SY	379
TPFI DNTAWYENFLL TY	380
TYTY DNTAWYERFLM SY	381
TMTQ DNTAWYENFLL SY	382
TI DNTAWYANLVQ TYPQ	383
TI DNTAWYERFLA QYPD	384
HI DNTAWYENFLL TYTP	385
SQ DNTAWYENFLL SYKA	386
QI DNTAWYERFLL QYNA	387
NQ DNTAWYESFLL QYNT	388
TI DNTAWYENFLL NHNL	389
HY DNTAWYERFLQ QGWH	390
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	391
YIPFTWEESNAYYWQPYALPL	392
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	393
pY-INap-pY-QJYALPL	394
TANVSSFWEWTPGYWQPYALPL	395
FEWTPGYWQJYALPL	396
FEWTPGYWQPYALPLSD	397
FEWTPGYYQJYALPL	398
FEWTPGYWQJY	399
AcFEWTPGYWQJY	400
AcFEWTPGWYQJY	401
AcFEWTPGYYQJY	402



AcFEWTPaYWQJY	403
AcFEWTPaWYQJY	404
AcFEWTPaYYQJY	405
FEWTPGYYQJYALPL	406
FEWTPGYWQJYALPL	407
FEWTPGWWYQJYALPL	408
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	409
AcFEWTPGYWQJY	410
AcFEWTPGWWYQJY	411
AcFEWTPGYYQJY	412
AcFEWTPaYWQJY	413
AcFEWTPaWYQJY	414
AcFEWTPaYYQJY	415

Таблиця 5

## ЕРО-міметичні пептидні послідовності

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
YXCXXGPXTWXCXP	416
YXCXXGPXTWXCXP-YXCXXGPXTWXCXP	417
YXCXXGPXTWXCXP-Λ-YXCXXGPXTWXCXP	418
YXCXXGPXTWXCXP-Λ-  YXCXXGPXTWXCXP-Λ- ε-amine — ε-амін; α-amine — α-амін	419
GGTYSCHFGLTWVCKPQGG	420
GGDYHCRMGLTWVCKPLGG	421
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	422
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	423
GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	424
GGTYSCHFGLTWVCKPQGG-GGTYSCHFGLTWVCKPQGG	425
GGTYSCHFGLTWVCKPQGG-Λ-GGTYSCHFGLTWVCKPQGG	426
GGTYSCHFGLTWVCKPQGGSSK	427
GGTYSCHFGLTWVCKPQGGSSK-GGTYSCHFGLTWVCKPQGGSSK	428
GGTYSCHFGLTWVCKPQGGSSK-Λ-GGTYSCHFGLTWVCKPQGGSSK	429
GGTYS CHFGL TWV CKPQGGSS  GGTYS CHFGL TWV CKPQGGSS ε-amine — ε-амін; α-amine — α-амін	430
GGTYSCHFGLTWVCKPQGGSS K̃ (Λ-біотин)	431
CX <sub>4</sub> X <sub>5</sub> GPX <sub>6</sub> TWX <sub>7</sub> C	432
GGTYSCHGPLTWVCKPQGG	433
VGNYMAHMGPIWVCRPGG	434
GPHHVYACRMGLTWIC	435
GGTYSCHFGLTWVCKPQ	436
GGLYACHMGPMTWVCQPLRG	437
TIAQYICYMGPETWECRPSKA	438
YSCHFGLTWVCK	439
YCHFGLTWVC	440
X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> GPX <sub>6</sub> TWX <sub>7</sub> X <sub>8</sub>	441

YX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> GPX <sub>6</sub> TWX <sub>7</sub> X <sub>8</sub>	442
X <sub>1</sub> YX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> GPX <sub>6</sub> TWX <sub>7</sub> X <sub>8</sub> X <sub>9</sub> X <sub>10</sub> X <sub>11</sub>	443
X <sub>1</sub> YX <sub>2</sub> CX <sub>4</sub> X <sub>5</sub> GPX <sub>6</sub> TWX <sub>7</sub> CX <sub>9</sub> X <sub>10</sub> X <sub>11</sub>	444
GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	445
GGTYSCHFGLPTWVCKPQGG	446
GGDYHCRMGPITWVCKPLGG	447
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	448
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	449
VGNYMAHMGPIWVCRPGG	450
GGTYSCHFGLPTWVCKPQ	451
GGLYACHMGPMWVQCPLRG	452
TIAQYICYMGPETWECRPSKA	453
YSCHFGLPTWVCK	454
YCHFGLPTWVC	455
SCHFGLPTWVCK	456
(AX <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> GPX <sub>6</sub> TWX <sub>7</sub> X <sub>8</sub>	457
X <sub>n</sub> CX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> GWVGX <sub>3</sub> CX <sub>4</sub> X <sub>5</sub> WX <sub>c</sub>	458

Таблиця 6

## ТРО-міметичні пептидні послідовності

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
IEGPTLRQWLAARA	459
IEGPTLRQWLAACA	460
IEGPTLRQWLAARA	461
IEGPTLRQWLAARA-Λ-IEGPTLRQWLAARA	462
IEGPTLRQWLAACA-Λ-IEGPTLRQWLAACA	463
IEGPTLRQCLAARA-Λ-IEGPTLRQCLAARA	464
IEGPTLRQWLAARA-Λ-K(BrAc)-Λ-IEGPTLRQWLAARA	465
IEGPTLRQWLAARA-Λ-K(PEG)-Λ-IEGPTLRQWLAARA	466
IEGPTLRQCLAARA-Λ-IEGPTLRQWLAARA	467
IEGPTLRQCLAARA-Λ-IEGPTLRQWLAARA	468
IEGPTLRQWLAARA-Λ-IEGPTLRQCLAARA	
IEGPTLRQWLAARA-Λ-IEGPTLRQCLAARA	
VRDQIXXL	469
TLREWL	470
GRVRDQVAGW	471
GRVKDQIAQL	472
GVRDQVSWAL	473
ESVREQVMKY	474
SVRSQISASL	475
GVRETVYRHM	476
GVREVIMHML	477
GRVRDQIWAAL	478
AGVRDQILIWL	479
GRVRDQIMLSL	480
GRVRDQI(X) <sub>3</sub> L	481
CTLRQWLQGC	482
CTLQEFLEGC	483
CTRTEWLHGC	484
CTLREWLHGGFC	485
CTLREWVFAGLC	486
CTLRQWLILLGMC	487
CTLAEFASGVEQC	488

CSLQEFLSHGGYVC	489
CTLREFLDPTTAVC	490
CTLKEWLVSHEVWC	491
CTLREWL(X) <sub>2-6</sub> C	492
REGPTLRQWM	493
EGPTLRQWLA	494
ERGPFWAKAC	495
REGPRCVMWM	496
CGTEGPTLSTWLDC	497
CEQDGPTLLEWLKC	498
CELVGPSLMSWLTC	499
CLTGPFVTQWLYEC	500
CRAGPTLLEWLTLC	501
CADGPTLREWISFC	502
C(X) <sub>1-2</sub> EGPTLREWL(X) <sub>1-2</sub> C	503
GGCTLREWLHGGFCGG	504
GGCADGPTLREWISFCGG	505
GNADGPTLRQWLEGRRPKN	506
LAIEGPTLRQWLHGNGRDT	507
HGRVGPTLREWKTQVATKK	508
TIKGPTLRQWLKSREHTS	509
ISDGPTLKEWLSVTRGAS	510
SIEGPTLREWLTSRTPHS	511

Таблиця 7

## G-CSF-міметичні пептидні послідовності

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
EEDCK	512
EEDCK   EEDCK	513
EEDσK	514
EEDσK   EEDσK	515
pGluEDσK	516
pGluEDσK   pGluEDσK	517
PicSDσK	518
PicSDσK   PicSDσK	519
EEDCK-Λ-EEDCK	520
EEDXK- $\tilde{\Lambda}$ -EEDXK	521

Таблиця 8

## Пептидні послідовності антагоніста пухлинного некротичного фактора

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
YCFTASENHCY	522
YCFTNSENHCY	523
YCFTRSENHCY	524
FCASENHCY	525
YCASENHCY	526

FCNSENHCY	527
FCNSENRCY	528
FCNSVENRCY	529
YCSQSVSND CF	530
FCVSNDRCY	531
YCRKELGQVCY	532
YCKEPGQCY	533
YCRKEMGCV	534
FCRKEMGCV	535
YCWSQNLCY	536
YCELSQYLCY	537
YCWSQNYCY	538
YCWSQYLCY	539
DFLPHYKNTSLGHRP	540
$  \begin{array}{c}  AA_1-AB_1 \\  \quad \backslash \\  \quad \quad AC \\  \quad \quad / \\  AA_2-AB_2  \end{array}  $	NR

Таблиця 9

Послідовності пептидів, що зв'язуються з інтегрином

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
RX <sub>1</sub> ETX <sub>2</sub> WX <sub>3</sub>	541
RX <sub>1</sub> ETX <sub>2</sub> WX <sub>3</sub>	542
RGDGX	543
CRGDGXC	544
CX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> RLDX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> C	545
CARRLDAPC	546
CPSRLDSPC	547
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> RGDX <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub>	548
CX <sub>2</sub> CRGDCX <sub>5</sub> C	549
CDCRGDCFC	550
CDCRGDCLC	551
CLCRGDCIC	552
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> DDX <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>7</sub> X <sub>8</sub>	553
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> DDX <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> X <sub>7</sub> X <sub>8</sub>	554
CWDDGWLC	555
CWDDLWWLC	556
CWDDGLMC	557
CWDDGWMC	558
CSWDDGWLC	559
CPDDLWWLC	560
NGR	NR
GSL	NR
RGD	NR
CGRECPRLCQSSC	561
CNGRCVSGCAGRC	562
CLSGSLSC	563
RGD	NR
NGR	NR
GSL	NR
NGRAHA	564
CNGRC	565
CDCRGDCFC	566
CGSLVRC	567

DLXXL	568
RTDLDSLRTYTL	569
RTDLDSLRTY	570
RTDLDSLRT	571
RTDLDSLRLR	572
GDLDLLKLRLTL	573
GDLHSLRQLLSR	574
RDDLHMLRLQLW	575
SSDLHALKKRYG	576
RGDLKQLSELTW	577
RGDLAALSAPPV	578

Таблиця 10

## Пептидні послідовності антагоніста селектину

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
DITWDQLWDLMK	579
DITWDELWKIMN	580
DYTWFEWDMMQ	581
QITWAQLWNMMK	582
DMTWHDLWTLMS	583
DYSWHDLWEMMS	584
EITWDQLWEVMN	585
HVSWEQLWDIMN	586
HITWDQLWRIMT	587
RNMSWLELWEHMK	588
AEWTWDQLWHVMNPAESQ	589
HRAEWLALWEQMSP	590
KKEDWLALWRIMSV	591
ITWDQLWDLMK	592
DITWDQLWDLMK	593
DITWDQLWDLMK	594
DITWDQLWDLMK	595
CQNRYTDLVAIQNKNE	596
AENWADNEPNKRNED	597
RKNNKTWTWVGTKKALTNE	598
KKALTNEAENWAD	599
CQXRYTDLVAIQNKXE	600
RKXNXXWTWVGTXKXLTEE	601
AENWADGEPNNKXNED	602
CXXXXTXLVAIQNKXE	603
RKXXXXWXWVGTXKXLTXE	604
AXNWXNXXEPNNXXED	605
XKXKTXEAXNWXN	606

Таблиця 11

## Послідовності антипатогенних пептидів

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
GFFALIPKIISSPLFKTLSSAVGSALSSSGGQQ	607
GFFALIPKIISSPLFKTLSSAVGSALSSSGGQE	608
GFFALIPKIISSPLFKTLSSAV	609
GFFALIPKIISSPLFKTLSSAV	610
KGFFALIPKIISSPLFKTLSSAV	611
KKGFFALIPKIISSPLFKTLSSAV	612
KKGFFALIPKIISSPLFKTLSSAV	613

GFFALIPKIIS	614
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	615
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	616
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	617
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKR	618
AVLKVLTTGLPALISWIKR	619
KLLLLLKLLLLK	620
KLLLKLLLKLLK	621
KLLLKLLKLLK	622
KKLLKLLKLLK	623
KLLLKLLLKLLK	624
KLLLKLLKLLK	625
KLLLLK	626
KLLLKLLK	627
KLLLKLLKLLK	628
KLLLKLLKLLK	629
KLLLKLLKLLK	630
KAAAKAAAKAAK	631
KVVVKVVVKVVK	632
KVVVKVVKVVK	633
KVVVKVVKVVK	634
KVVVKVVKVVK	635
KLILKL	636
KVLHLL	637
LKLRLL	638
KPLHLL	639
KLILKLVR	640
KVFHLLHL	641
HKFRILKL	642
KPFHILHL	643
KIIKIKIKIK	644
KIIKIKIKIK	645
KIIKIKIKIK	646
KIPIKIKIKIPK	647
KIPIKIKIKIVK	648
RIIRIRIRIR	649
RIIRIRIRIR	650
RIIRIRIRIR	651
RIVIRIRIRLIR	652
RIIVRIRLRIIR	653
RIGIRLRVRIIR	654
KIVIRIRIRLIR	655
RIAVKWRLRFIK	656
KIGWKLRVRIIR	657
KKIGWLIIRVRR	658
RIVIRIRIRLIR	659
RIIVRIRLRIIRVR	660
RIGIRLRVRIIRRV	661
KIVIRIRARLIRIR	662
RIIVKIRLRIKKIRL	663
KIGIKARVRIIRVKII	664
RIIVHIRLRIHHIRL	665
HIGIKAHVRIIRVHII	666
RIYVKIHLRYIKKIRL	667
KIGHKARVHIIRYKII	668
RIYVKPHPRYIKKIRL	669
KPGHKARPHIIRYKII	670
KIVIRIRIRLIRIRKIV	671

RIIVKIRLRIKKIRLIKK	672
KIGWKLRVRIIRVKIGRLR	673
KIVIRIRIRLIRIRIRKIVKVRIR	674
RFAVKIRLRIKKIRLIKKIRKRVIK	675
KAGWKLRVRIIRVKIGRLRKIGWKKRVRIK	676
RIYVKPHPRYIKKIRL	677
KPGHKARPHIIRYKII	678
KIVIRIRIRLIRIRIRKIV	679
RIIVKIRLRIKKIRLIKK	680
RIYVSKISYIKKIRL	681
KIVIFTRIRLTSIRIRSIV	682
KPIHKARPTIIRYKMI	683
Циклічний CKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	684
CKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	685
CKKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	686
Циклічний CRIVIRIRIRLIRIRC	687
Циклічний CKPGHKARPHIIRYKIIIC	688
Циклічний CRFAVKIRLRIKKIRLIKKIRKRVIKC	689
KLLLKLL KLLKC	690
KLLLKLLKLLK	691
KLLLKLLKLLKC	692
KLLLKLLKLLK	693

Таблиця 12

## VIP-міметичні пептидні послідовності

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
HSDAVFYDNYTR LRKQMAVKKYLN SILN	694
Nle HSDAVFYDNYTR LRKQMAVKKYLN SILN	695
X <sub>1</sub> X <sub>1</sub> ' X <sub>1</sub> " X <sub>2</sub>	696
X <sub>3</sub> S X <sub>4</sub> LN	697
NH CH CO KKYX <sub>5</sub> NH CH CO X <sub>6</sub>     (CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> Z (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	698
KKYL	699
NSILN	700
KKYL	701
KKYA	702
AVKKYL	703
NSILN	704
KKYV	705
SILauN	706
KKYLNle	707
NSYLN	708
NSIYN	709
KKYLPPNSILN	710
LauKKYL	711
CapKKYL	712
KYL	713
KKYNle	714
VKKYL	715
LNSILN	716
YLNSILN	717
KKYLN	718
KKYLN <sub>S</sub>	719
KKYLN <sub>SI</sub>	720
KKYLN <sub>SIL</sub>	721

KKYL	722
KKYDA	723
AVKKYL	724
NSILN	725
KKYV	726
SILauN	727
NSYLN	728
NSIYN	729
KKYLNle	730
KKYLPPNSILN	731
KKYL	732
KKYDA	733
AVKKYL	734
NSILN	735
KKYV	736
SILauN	737
LauKKYL	738
CapKKYL	739
KYL	740
KYL	741
KKYNle	742
VKKYL	743
LNSILN	744
YLNSILN	745
KKYLNle	746
KKYLN	747
KKYLS	748
KKYLSI	749
KKYLSIL	750
KKKYLD	751
cyclicCKKYLC	752
CKKYLK     S-CH <sub>2</sub> -CO	753
KKYA	754
WWTDTGLW	755
WWTDDGLW	756
WWDTRGLWVWTI	757
FWGNDGIWLESG	758
DWDQFGLWRGAA	759
RWDDNGLWVVVL	760
SGMWSHYGIWMG	761
GGRWDQAGLWVA	762
KLWSEQGIWMGE	763
CWSMHGLWLC	764
GCWDNTGIWVPC	765
DWDTRGLWVY	766
SLWDENGAWI	767
KWDDRGLWMH	768
QAWNERGLWT	769
QWDTRGLWVA	770
WNVHGIWQE	771
SWDTRGLWVE	772
DWDTRGLWVA	773
SWGRDGLWIE	774
EWTDNGLWAL	775
SWDEKGLWSA	776
SWDSSGLWMD	777



Таблиця 13

## Пептидні послідовності антагоніста Mdm/hdm

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
TFSDLW	778
QETFSDLWKLLP	779
QPTFSDLWKLLP	780
QETFSDYWKLLP	781
QPTFSDYWKLLP	782
MPRFMDYWEGLN	783
VQNFIDYWTQQF	784
TGPAFTHYWATF	785
IDRAPTFRDHWFALV	786
PRPALVFADYWETLY	787
PAFSRFWSDSL SAGAH	788
PAFSRFWSKLSAGAH	789
PXFXDYWXXL	790
QETFSDLWKLLP	791
QPTFSDLWKLLP	792
QETFSDYWKLLP	793
QPTFSDYWKLLP	794

Таблиця 14

## Пептидні послідовності антагоніста кальмодуліну

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
SCVKWKGKEFCGS	795
SCWKYWGKECGS	796
SCYEWGKLRWCGS	797
SCLRWGKWSNCGS	798
SCWRWGKYQICGS	799
SCVSWGALKLCGS	800
SCIRWGQNTFCGS	801
SCWQWGNLKICGS	802
SCVRWGQLSICGS	803
LKKFNARRKLKGAILTTMLAK	804
RRWKKNFIAVSAANRFKK	805
RKWQKTGHAVRAIGRLSS	806
INLKALAALAKKIL	807
KIWSILAPLGTTLVKLVA	808
LKKLLKLLKLLKL	809
LKWKKLLKLLKLLKLL	810
AEWPSLTEIKTSLSHFSV	811
AEWPSPTRVISTTYFGS	812
AELAHWPPVKTVLRSFT	813
AEGSWLQLLNLMKQMNN	814
AEWPSLTEIK	815

Таблиця 15

Пептидні послідовності антагоністів тучних клітин/інгібітора протеази тучних клітин

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
SGSGVLKRPLPILPVTR	816
RWLSSRPLPPLPLPPRT	817
GSGSYDTLALPSLPLHPMSS	818
GSGSYDTRALPSLPLHPMSS	819
GSGSSGVTMYPKLPPHWSMA	820
GSGSSGVRMYPKLPPHWSMA	821
GSGSSSMRMVPTIPGSAKHG	822
RNR	NR
QT	NR
RQK	NR
NRQ	NR
RQK	NR
RNRQKT	823
RNRQ	824
RNRQK	825
NRQKT	826
RQKT	827

Таблиця 16

Пептидні послідовності антагоніста SH3

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
RPLPPLP	828
RELPPPLP	829
SPLPPLP	830
GPLPPLP	831
RPLPIP	832
RPLPIP	833
RRLPPTP	834
RQLPPTP	835
RPLPSRP	836
RPLPTRP	837
SRLPPLP	838
RALPSPP	839
RRLPRT	840
RPVPPIT	841
ILAPPVP	842
RPLPMLP	843
RPLPILP	844
RPLPSLP	845
RPLPSLP	846
RPLPMIP	847
RPLPLIP	848
RPLPPTP	849
RSLPPLP	850
RPQPPPP	851
RQLPIP	852
XXXRPLPPLPXP	853
XXXRPLPIPXX	854
XXXRPLPPLPXX	855
RXXRPLPPLPXP	856

RXXRPLPLPPP	857
PPPYPPPIPX	858
PPPYPPPPVPXX	859
LXXRPLPXΨP	860
ΨXXRPLPXL	861
PPXΘXPPPΨP	862
+PPΨPXKPXWL	863
RPXΨPΨR+SXP	864
PPVPPRPXXTL	865
ΨPΨLPΨK	866
+ΘDXPLPXL	867

Таблиця 17

## Соматостатин- або кортистатин-міметичні пептидні послідовності

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
X <sup>1</sup> -X <sup>2</sup> -Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-X <sup>3</sup> -Ser-X <sup>4</sup>	868
Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	869
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	870
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	871
Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	872
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	873
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	874
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	875
Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	876
Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	877
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	878
Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	879
Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	880
Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	881
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	882
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	883
Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	884
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	885
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	886
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	887
Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	888
Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	889
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	890
Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	891
Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	892

Таблиця 18

## Пептидні послідовності антагоніста UKR

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
AEPMPSLNFSQYLWYT	893
AEHTYSSLWDTYSPLAF	894
AELDLWMRHYPLSFSNR	895
AESSLWTRYAWPSMPST	896
AEWHPGLSFGSYLWSKT	897
AEALLNWSFFFFNPGLH	898
AEWSFYNLHLPEPQTIF	899
AEPLDLWSLYSLPPLAM	900
AEPTLWQLYQFPLRLSG	901
AEISFSELMWLRSTPAF	902

AELSEADLWTTWFGMGS	903
AESSLWRIFSPSALMMS	904
AESLPTLTSILWGKESV	905
AETLFMDLWHDKHILLT	906
AEILNFPLWHEPLWSTE	907
AESQTGTLNTLFWNTLR	908
AEPVYQYELDSYLRSY	909
AELDLSTFYDIQYLLRT	910
AEFFKLGPNGYVYLHSA	911
FKLXXXGYVYL	912
AESTYHHLSLGYMYTLN	913
YHXLXXGYMYT	914

Таблиця 19

Послідовності пептидів, що інгібують макрофаги та/або Т-клітини

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
Xaa-Yaa-Arg	NR
Arg-Yaa-Xaa	NR
Xaa-Arg-Yaa	NR
Yaa-Arg-Xaa	NR
Ala-Arg	NR
Arg-Arg	NR
Asn-Arg	NR
Asp-Arg	NR
Cys-Arg	NR
Gln-Arg	NR
Glu-Arg	NR
Gly-Arg	NR
His-arg	NR
Ile-Arg	NR
Leu-Arg	NR
Lys-Arg	NR
Met-Arg	NR
Phe-Arg	NR
Ser-Arg	NR
Thr-Arg	NR
Trp-Arg	NR
Tyr-Arg	NR
Val-Arg	NR
Ala-Glu-Arg	NR
Arg-Glu-Arg	NR
Asn-Glu-Arg	NR
Asp-Glu-Arg	NR
Cys-Glu-Arg	NR
Gln-Glu-Arg	NR
Glu-Glu-Arg	NR
Gly-Glu-Arg	NR
His-Glu-Arg	NR
Ile-Glu-Arg	NR
Leu-Glu-Arg	NR
Lys-Glu-Arg	NR
Met-Glu-Arg	NR
Phe-Glu-Arg	NR
Pro-Glu-Arg	NR
Ser-Glu-Arg	NR
Thr-Glu-Arg	NR

Trp-Glu-Arg	NR
Tyr-Glu-Arg	NR
Val-Glu-Arg	NR
Arg-Ala	NR
Arg-Asp	NR
Arg-Cys	NR
Arg-Gln	NR
Arg-Glu	NR
Arg-Gly	NR
Arg-His	NR
Arg-Ile	NR
Arg-Leu	NR
Arg-Lys	NR
Arg-Met	NR
Arg-Phe	NR
Arg-Pro	NR
Arg-Ser	NR
Arg-Thr	NR
Arg-Trp	NR
Arg-Tyr	NR
Arg-Val	NR
Arg-Glu-Ala	NR
Arg-Glu-Asn	NR
Arg-Glu-Asp	NR
Arg-Glu-Cys	NR
Arg-Glu-Gln	NR
Arg-Glu-Glu	NR
Arg-Glu-Gly	NR
Arg-Glu-His	NR
Arg-Glu-Ile	NR
Arg-Glu-Leu	NR
Arg-Glu-Lys	NR
Arg-Glu-Met	NR
Arg-Glu-Phe	NR
Arg-Glu-Pro	NR
Arg-Glu-Ser	NR
Arg-Glu-Thr	NR
Arg-Glu-Trp	NR
Arg-Glu-Tyr	NR
Arg-Glu-Val	NR
Ala-Arg-Glu	NR
Arg-Arg-Glu	NR
Asn-Arg-Glu	NR
Asp-Arg-Glu	NR
Cys-Arg-Glu	NR
Gln-Arg-Glu	NR
Glu-Arg-Glu	NR
Gly-Arg-Glu	NR
His-Arg-Glu	NR
Ile-Arg-Glu	NR
Leu-Arg-Glu	NR
Lys-Arg-Glu	NR
Met-Arg-Glu	NR
Phe-Arg-Glu	NR
Pro-Arg-Glu	NR
Ser-Arg-Glu	NR
Thr-Arg-Glu	NR
Trp-Arg-Glu	NR

Tyr-Arg-Glu	NR
Val-Arg-Glu	NR
Glu-Arg-Ala,	NR
Glu-Arg-Arg	NR
Glu-Arg-Asn	NR
Glu-Arg-Asp	NR
Glu-Arg-Cys	NR
Glu-Arg-Gln	NR
Glu-Arg-Gly	NR
Glu-Arg-His	NR
Glu-Arg-Ile	NR
Glu-Arg-Leu	NR
Glu-Arg-Lys	NR
Glu-Arg-Met	NR
Glu-Arg-Phe	NR
Glu-Arg-Pro	NR
Glu-Arg-Ser	NR
Glu-Arg-Thr	NR
Glu-Arg-Trp	NR
Glu-Arg-Tyr	NR
Glu-Arg-Val	NR

Таблиця 20

## Додаткові приклади фармакологічно активних пептидів

Послідовність/структура	SEQ ID NO:	Активність
VEPNCDIHMWEWECFERL	915	VEGF-антагоніст
GERWCFDGPLTWVCGEES	916	VEGF-антагоніст
RGWVEICVADDNGMCVTEAQ	917	VEGF-антагоніст
GWDECDVARMWEWECFAGV	918	VEGF-антагоніст
GERWCFDGPRAWVCGWEI	919	VEGF-антагоніст
EELWCFDGPRAWVCGYVK	920	VEGF-антагоніст
RGWVEICAADDYGRCLTEAQ	921	VEGF-антагоніст
RGWVEICESDVWGRCL	922	VEGF-антагоніст
RGWVEICESDVWGRCL	923	VEGF-антагоніст
GGNECDIARMWEWECFERL	924	VEGF-антагоніст
RGWVEICAADDYGRCL	925	VEGF-антагоніст
CTTHWGFTLC	926	MMP інгібітор
CLRSGXGC	927	MMP інгібітор
CXXHWGFXXC	928	MMP інгібітор
CXPXC	929	MMP інгібітор
CRRHWGFEEFC	930	MMP інгібітор
STTHWGFTLS	931	MMP інгібітор
CSLHWGFWWC	932	CTLA4-міметичний
GFVCSGIFAVGVGRC	933	CTLA4-міметичний
APGVRLGCAVLGRYC	934	CTLA4-міметичний
LLGRMK	935	Противірусний (HBV)
ICVVQDWGHHRCTAGHMANLTSHASAI	936	C3b антагоніст
ICVVQDWGHHRCT	937	C3b антагоніст
CVVQDWGHHAC	938	C3b антагоніст
STGGFDDVYDWARGVSSALTTTLVATR	939	зв'язується з вінкуліном
STGGFDDVYDWARRVSSALTTTLVATR	940	зв'язується з вінкуліном
SRGVNFSEWLYDMSAAMKEASNVPSSRRSR	941	зв'язується з вінкуліном
SSQNWDMEAGVEDLTAAMLGLLSTIHSSSR	942	зв'язується з вінкуліном
SSPSLYTQFLVNYESAATRIQDLLIASRPSR	943	зв'язується з вінкуліном
SSTGWVDLLGALQRAADATRTSIPPSLQNSR	944	зв'язується з вінкуліном
DVYTKKELIECARRVSEK	945	зв'язується з вінкуліном

EKGSYYPGSGIAQFHIDYNNVS	946	зв'язується з G4BP
SGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN	947	зв'язується з G4BP
LVTVEKGSYYPGSGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN	948	зв'язується з G4BP
SGIAQFHIDYNNVS	949	зв'язується з G4BP
LLGRMK	950	проти вірусу гепатиту В
ALLGRMKG	951	проти вірусу гепатиту В
LDPAFR	952	проти вірусу гепатиту В
CXXRGDC	953	інгібування агрегації тромбоцитів
RPLPPLP	954	Src антагоніст
PPVPPR	955	Src антагоніст
XFXDXWXXLXX	956	Протираковий (особливо при саркомах)
KACRRFLGFPVDSEQLSRDCD	957	p16-міметичний
RERWNFDFTETPLEGDFAW	958	p16-міметичний
KRRQTSMTDFYHSKRRLIFS	959	p16-міметичний
TSMTDFYHSKRRLIFSKRKP	960	p16-міметичний
RRLIF	961	p16-міметичний
KRRQTSATDFYHSKRRLIFSRQIKIWFQNRRMKWKK	962	p16-міметичний
KRRLIFSKRQIKIWFQNRRMKWKK	963	p16-міметичний
Asn Gln Gly Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr Ala Ala Ser Cys Phe Gln	964	CAP37 міметичний/зв'язується з LPS
Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr Ala Ala Ser Cys	965	CAP37 міметичний/зв'язується з LPS
Gly Thr Arg Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly Ser Gln Arg Ser Gly Gly Arg Leu Ser Arg Phe Pro Arg Phe Val Asn Val	966	CAP37 міметичний/зв'язується з LPS
WHWRHRIPLQLAAGR	967	вуглеводень (GD1 альфа)-міметичний
LKTPRV	968	зв'язування з $\beta$ 2GPI Ab
NTLKTPRV	969	зв'язування з $\beta$ 2GPI Ab
NTLKTPRVGGC	970	зв'язування з $\beta$ 2GPI Ab
KDKATF	971	зв'язування з $\beta$ 2GPI Ab
KDKATFGCHD	972	зв'язування з $\beta$ 2GPI Ab
KDKATFGCHDGC	973	зв'язування з $\beta$ 2GPI Ab
TLRVYK	974	зв'язування з $\beta$ 2GPI Ab
ATLRVYKGG	975	зв'язування з $\beta$ 2GPI Ab
CATLRVYKGG	976	зв'язування з $\beta$ 2GPI Ab
INLKALAALAKKIL	977	здійснює транспорт крізь мембрану
GWT	NR	здійснює транспорт крізь мембрану
GWTLNSAGYLLG	978	здійснює транспорт крізь мембрану
GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL	979	здійснює транспорт крізь мембрану
CVHAYRS	980	антипроліферативний, противірусний
CVHAYRA	981	антипроліферативний, противірусний
CVHAPRS	982	антипроліферативний, противірусний
CVHAPRA	983	антипроліферативний, противірусний
CVHSYRS	984	антипроліферативний, противірусний

CVHSYRA	985	антипроліферативний, протівірусний
CVHSPRS	986	антипроліферативний, протівірусний
CVHSPRA	987	антипроліферативний, протівірусний
CVHTYRS	988	антипроліферативний, протівірусний
CVHTYRA	989	антипроліферативний, протівірусний
CVHTPRS	990	антипроліферативний, протівірусний
CVHTPRA	991	антипроліферативний, протівірусний
HWAWFK	992	антиішемічний, сприяє вивільненню гормону росту

Таблиця 21

## Пептиди-інгібітори міостатину

Назва пептиду	SEQ ID	Послідовність пептиду
Міостатин-TN8-Con1	1036	KDKCKMWHWMCKPP
Міостатин-TN8-Con2	1037	KDLCAMWHWMCKPP
Міостатин-TN8-Con3	1038	KDLCKMWKWMCKPP
Міостатин-TN8-Con4	1039	KDLCKMWHWMCKPK
Міостатин-TN8-Con5	1040	WYPCYEFHFWCYDL
Міостатин-TN8-Con6	1041	WYPCYEGHFWCYDL
Міостатин-TN8-Con7	1042	IFGCKWWDVQCYQF
Міостатин-TN8-Con8	1043	IFGCKWWDVDCYQF
Міостатин-TN8-Con9	1044	ADWCVSPNWFCMVM
Міостатин-TN8-Con10	1045	HKFCPWWALFCWDF
Міостатин-TN8-1	1046	KDLCKMWHWMCKPP
Міостатин-TN8-2	1047	IDKCAIWGWMCPPL
Міостатин-TN8-3	1048	WYPCGEFGMWCLNV
Міостатин-TN8-4	1049	WFTCLWNCDNE
Міостатин-TN8-5	1050	HTPCPWFAPLCVEW
Міостатин-TN8-6	1051	KEWCWRWKWMCKPE
Міостатин-TN8-7	1052	FETCPSWAYFCLDI
Міостатин-TN8-8	1053	AYKCEANDWGCWWL
Міостатин-TN8-9	1054	NSWCEDQWHRCWWL
Міостатин-TN8-10	1055	WSACYAGHFWCYDL
Міостатин-TN8-11	1056	ANWCVSPNWFCMVM
Міостатин-TN8-12	1057	WTECYQQEFWCWNL
Міостатин-TN8-13	1058	ENTCERWKWMCPPK
Міостатин-TN8-14	1059	WLPCHQEGFWCMNF
Міостатин-TN8-15	1060	STMCSQWHWMCNPF
Міостатин-TN8-16	1061	IFGCHWWDVDCYQF
Міостатин-TN8-17	1062	IYGCKWWDIQCIDI
Міостатин-TN8-18	1063	PDWCIDPDWWCKFW
Міостатин-TN8-19	1064	QGHCTRWPWMCPPY
Міостатин-TN8-20	1065	WQECYREGFWCLQT
Міостатин-TN8-21	1066	WFDCYGPFGKCWSP
Міостатин-TN8-22	1067	GVRCPKGHLWCCLYP
Міостатин-TN8-23	1068	HWACGYWPWSCWV
Міостатин-TN8-24	1069	GPACHSPWWWCVFG
Міостатин-TN8-25	1070	TTWCISPMWFCSQQ



Міостатин-TN8-26	1071	HKFCPPWAIFCWDF
Міостатин-TN8-27	1072	PDWCVSPRWYCNMW
Міостатин-TN8-28	1073	VWKCHWFGMDCEPT
Міостатин-TN8-29	1074	KKHCQIWTWMCAPK
Міостатин-TN8-30	1075	WFQCGSTLFWCYNL
Міостатин-TN8-31	1076	WSPCYDHYFYCYTI
Міостатин-TN8-32	1077	SWMCGFFKEVCMWV
Міостатин-TN8-33	1078	EMLCMIHPVFCNPH
Міостатин-TN8-34	1079	LKTCNLWPWMCPL
Міостатин-TN8-35	1080	VVGCKWYEAWCYNK
Міостатин-TN8-36	1081	PIHCTQWAWMCPPT
Міостатин-TN8-37	1082	DSNCPWYFLSCVIF
Міостатин-TN8-38	1083	HIWCNLAMMKCVEM
Міостатин-TN8-39	1084	NLQCIYFLGKCIYF
Міостатин-TN8-40	1085	AWRCMWFSDVCTPG
Міостатин-TN8-41	1086	WFRCFLDADWCTSV
Міостатин-TN8-42	1087	EKICQMWSWMCAPP
Міостатин-TN8-43	1088	WFYCHLNKSECTEP
Міостатин-TN8-44	1089	FWRCAIGIDKCKRV
Міостатин-TN8-45	1090	NLGCKWYEVWCFTY
Міостатин-TN8-46	1091	IDLCNMWDGMCYPP
Міостатин-TN8-47	1092	EMPCNIWGWMCPPV
Міостатин-TN12-1	1093	WFRCVLTGIVDWSECFGL
Міостатин-TN12-2	1094	GFSCTFGLDEFYVDCSPF
Міостатин-TN12-3	1095	LPWCHDQVNADWGFCLW
Міостатин-TN12-4	1096	YPTCSEKFWIYGQTCVLW
Міостатин-TN12-5	1097	LGPCPIHHGPWPQYCVYW
Міостатин-TN12-6	1098	PFPCEHQISWLGHCLSF
Міостатин-TN12-7	1099	HWGCEDLMWSWHPLCRRP
Міостатин-TN12-8	1100	LPLCDADMMPTIGFCVAY
Міостатин-TN12-9	1101	SHWCETTFFWMNYAKCVHA
Міостатин-TN12-10	1102	LPKCTHVPFDQGGFCLWY
Міостатин-TN12-11	1103	FSSCWSPVSRQDMFCVYF
Міостатин-TN12-13	1104	SHKCEYSGWLQPLCYRP
Міостатин-TN12-14	1105	PWWCQDNYYQHMLHCDSP
Міостатин-TN12-15	1106	WFRCLMLNSFDAFCVSY
Міостатин-TN12-16	1107	PDACRDQPWYMFMGCM LG
Міостатин-TN12-17	1108	FLACFVEFELCFDS
Міостатин-TN12-18	1109	SAYCIITESDPYVLCVPL
Міостатин-TN12-19	1110	PSICESYSTEMWLPMCQHN
Міостатин-TN12-20	1111	WLDCHDDSWAWTKMCRSH
Міостатин-TN12-21	1112	YLCNVMMNTSPFVECFVN
Міостатин-TN12-22	1113	YPWCDGFM IQQGITCMFY
Міостатин-TN12-23	1114	FDYCTWLNGFKDWKCWSR
Міостатин-TN12-24	1115	LPLCNLKEISHVQACVLF
Міостатин-TN12-25	1116	SPECAFARWL GIEQCQRD
Міостатин-TN12-26	1117	YPQCFNLHLLEWTECDWF
Міостатин-TN12-27	1118	RWRCEIYDSEFLPKCFFF
Міостатин-TN12-28	1119	LVGCDNVWHRCKLF
Міостатин-TN12-29	1120	AGWCHVWGEMFGMGCSAL
Міостатин-TN12-30	1121	HHECEWMARWMSLDCVGL
Міостатин-TN12-31	1122	FPMCGIAGMKDFDFCVWY
Міостатин-TN12-32	1123	RDDCTFWPEWLWKL CERP
Міостатин-TN12-33	1124	YNFCSYLFGVSKEACQLP
Міостатин-TN12-34	1125	AHWCEQGPWRYGNICMAY
Міостатин-TN12-35	1126	NLVCGKISAWGDEACARA
Міостатин-TN12-36	1127	HNVTIMGPSMKWF CWN D
Міостатин-TN12-37	1128	NDLCAMWGW RNTIWCQNS

Міостатин-TN12-38	1129	PPFCQNDNDMLQSLCKLL
Міостатин-TN12-39	1130	WYDCNVPNELLSGLCRLF
Міостатин-TN12-40	1131	YGDCDQNHWMWPFTCLSL
Міостатин-TN12-41	1132	GWMCHFDLHDWGATCQPD
Міостатин-TN12-42	1133	YFHCMFGGHEFEVHCESF
Міостатин-TN12-43	1134	AYWCWHGQCVRF
Міостатин-Лінійний-1	1135	SEHWTFTDWDGNEWVVRPF
Міостатин-Лінійний-2	1136	MEMLDSLFECLKDMVPISKA
Міостатин-Лінійний-3	1137	SPPEEALMEWLGWQYGKFT
Міостатин-Лінійний-4	1138	SPENLLNDLYILMTKQEWYG
Міостатин-Лінійний-5	1139	FHWEEGIPFHVVTPTYSDRM
Міостатин-Лінійний-6	1140	KRLLEQFMNDLAEVSGHS
Міостатин-Лінійний-7	1141	DTRDALFQEFYEFVRSRLVI
Міостатин-Лінійний-8	1142	RMSAAPRPLTYRDIMDQYWH
Міостатин-Лінійний-9	1143	NDKAHFFEMFMFDVHNFVES
Міостатин-Лінійний-10	1144	QTQAQKIDGLWELLQSIRNQ
Міостатин-Лінійний-11	1145	MLSEFEEFLGNLVHRQEA
Міостатин-Лінійний-12	1146	YTPKMGSEWTSFWHNRHLYL
Міостатин-Лінійний-13	1147	LNDTLLRELKMVLNSLSDMK
Міостатин-Лінійний-14	1148	FDVERDLMRWLEGFMQSAAT
Міостатин-Лінійний-15	1149	HHGWNLYLRKGSAPQWFEAWV
Міостатин-Лінійний-16	1150	VESLHQLQMWLDQKLASGPH
Міостатин-Лінійний-17	1151	RATLLKDFWQLVEGYGDN
Міостатин-Лінійний-18	1152	EELLREFYRFVSAFDY
Міостатин-Лінійний-19	1153	GLLDEFSHFIAEQFYQMPGG
Міостатин-Лінійний-20	1154	YREMSMLEGLLDVLERLQHY
Міостатин-Лінійний-21	1155	HNSSQMLLSEIMLVGSMMQ
Міостатин-Лінійний-22	1156	WREHFLNSDYIRDKLIADG
Міостатин-Лінійний-23	1157	QFPFYVFDDLPAQLEYWIA
Міостатин-Лінійний-24	1158	EFFHWLHNHRSEVNHWLDMN
Міостатин-Лінійний-25	1159	EALFQNFFRDVLTLSEREY
Міостатин-Лінійний-26	1160	QYWEQQWMTYFRENGLHVQY
Міостатин-Лінійний-27	1161	NQRMMLEDLWRIMTPMFGRS
Міостатин-Лінійний-29	1162	FLDELKAELSRHYALDDLDE
Міостатин-Лінійний-30	1163	GKLEGLLNELMQLETMPD
Міостатин-Лінійний-31	1164	ILLDEYKKDWKSWF
Міостатин-2xTN8-19 кс	1165	QGHCTRWPWMCPPYGGSGSATGGSGST ASSGSGSATGGHCTRWPWMCPPY
Міостатин-2xTN8-con6	1166	WYPCYEGHFWCYDLGSGSTASSGSGSATGWYP CYEGHFWCYDL
Міостатин-2xTN8-5 кс	1167	HTPCPWFAPLCVEWGGSGSATGGSGSTASSGSGSAT GHTPCPWFAPLCVEW
Міостатин-2xTN8-18 кс	1168	PDWCIDPDWWCKFWGSGSATGGSGSTASSGSGSAT GPDWCIDPDWWCKFW
Міостатин-2xTN8-11 кс	1169	ANWCVSPNWFCMVMGSGSATGGSGSTASSGSGSAT GANWCVSPNWFCMVM
Міостатин-2xTN8-25 кс	1170	PDWCIDPDWWCKFWGSGSATGGSGSTASSGSGSAT GPDWCIDPDWWCKFW
Міостатин-2xTN8-23 кс	1171	HWACGYWPWSCWVGGSGSATGGSGSTASSGSGSAT GHWACGYWPWSCWV
Міостатин-TN8-29-19 кс	1172	KKHCQIWTWMCAPKGGSGSATGGSGSTASSGSGSAT GQGHCTRWPWMCPPY
Міостатин-TN8-19-29 кс	1173	QGHCTRWPWMCPPYGGSGSATGGSGSTASSGSGSAT GKKHCQIWTWMCAPK
Міостатин-TN8-29-19 kn	1174	KKHCQIWTWMCAPKGGSGSATGGSGSTASSGSGSAT GQGHCTRWPWMCPPY
Міостатин-TN8-29-19-8g	1175	KKHCQIWTWMCAPKGGGGGGGGQGHCTRWPWMCPPY
Міостатин-TN8-19-29-6gc	1176	QGHCTRWPWMCPPYGGGGGGGKKHCQIWTWMCAPK

## Пептиди-інгібітори міостатину

Пептид із зрілою спорідненістю	SEQ ID NO:	Послідовність пептиду
mTN8-19-1	1177	VALHGQCTRWPMCPPQREG
mTN8-19-2	1178	YPEQGLCTRWPMCPPQTLA
mTN8-19-3	1179	GLNQGHCTRWPMCPPQDSN
mTN8-19-4	1180	MITQQCTRWPMCPPQPSG
mTN8-19-5	1181	AGAQEHCTRWPMCAPNDWI
mTN8-19-6	1182	GVNQGCCTRWPMCPPNGWE
mTN8-19-7	1183	LADHGQCIRWPMCPPEGWE
mTN8-19-8	1184	ILEQAQCTRWPMCPPQRGG
mTN8-19-9	1185	TQTHAQCTRWPMCPPQWEG
mTN8-19-10	1186	VVTQGHCTLPWMCPPQRWR
mTN8-19-11	1187	IYPHDQCTRWPMCPPQPYP
mTN8-19-12	1188	SYWQQCTRWPMCPPQWRG
mTN8-19-13	1189	MWQQGHCTRWPMCPPQGWG
mTN8-19-14	1190	EFTQWHCTRWPMCPPQRSQ
mTN8-19-15	1191	LDDQWQCTRWPMCPPQGFS
mTN8-19-16	1192	YQTQGLCTRWPMCPPQSQR
mTN8-19-17	1193	ESNQGCCTRWPMCPPQGGW
mTN8-19-18	1194	WTDGRPCTRWPMCPPQANG
mTN8-19-19	1195	VGTQQCTRWPMCPPYETG
mTN8-19-20	1196	PYEQKCTRWPMCPPYEVE
mTN8-19-21	1197	SEYQGLCTRWPMCPPQGWK
mTN8-19-22	1198	TFSQGHCTRWPMCPPQGWG
mTN8-19-23	1199	PGAHDHCTRWPMCPPQSR
mTN8-19-24	1200	VAEEWHCRRWPMCPPQDWR
mTN8-19-25	1201	VGTQGHCTRWPMCPPQPAG
mTN8-19-26	1202	EEDQAHCRRWPMCPPQGWV
mTN8-19-27	1203	ADTQGHCTRWPMCPPQHWF
mTN8-19-28	1204	SGPQGHCTRWPMCAPQGW
mTN8-19-29	1205	TLVQGHCTRWPMCPPQRWV
mTN8-19-30	1206	GMAHGKCTRWAWMCPPQSWK
mTN8-19-31	1207	ELYHGQCTRWPMCPPQSWA
mTN8-19-32	1208	VADHGHCTRWPMCPPQGWG
mTN8-19-33	1209	PESQGHCTRWPMCPPQGWG
mTN8-19-34	1210	IPAHGHCTRWPMCPPQRWR
mTN8-19-35	1211	FTVHGHCTRWPMCPPYGWV
mTN8-19-36	1212	PDFPGHCTRWPMCPPQGW
mTN8-19-37	1213	QLWQGPCTQWPWMCPPKGRY
mTN8-19-38	1214	HANDGHCTRWQWMCPPQWGG
mTN8-19-39	1215	ETDHGLCTRWPMCPPYGAR
mTN8-19-40	1216	GTWQGLCTRWPMCPPQGWQ
mTN8-19 con1	1217	VATQQCTRWPMCPPQGWG
mTN8-19 con2	1218	VATQQCTRWPMCPPQRWG
mTN8 con6-1	1219	QREWYPCYGGHLWCYDLHKA
mTN8 con6-2	1220	ISAWYSCYAGHFWCWDLKQK
mTN8 con6-3	1221	WTGWYQCYGGHLWCYDLRRK
mTN8 con6-4	1222	KTFWYPCYDGHFWCYNLKSS
mTN8 con6-5	1223	ESRWYPCYEGHLWCFDLTET

## Пептиди-інгібітори міостатину

Пептид із зрілою спорідненістю	SEQ ID NO:	Послідовність пептиду
<b>L2</b>	1224	MEMLDSLFELLKDMVPISKA
mL2-Con1	1225	RMEMLESLELLKEIVPMSKAG
mL2-Con2	1226	RMEMLESLELLKEIVPMSKAR
mL2-1	1227	RMEMLESLELLKDIVPMSKPS
mL2-2	1228	GMEMLESLELLQEIVPMSKAP
mL2-3	1229	RMEMLESLELLKDIVPISNPP
mL2-4	1230	RIEMLESLELLQEIVPISKA
mL2-5	1231	RMEMLQSLLELLKDIVPMSNAR
mL2-6	1232	RMEMLESLELLKEIVPTSNGT
mL2-7	1233	RMEMLESLELLKEIVPMSKAG
mL2-8	1234	RMEMLGSLELLKEIVPMSKAR
mL2-9	1235	QMELDSLFELLKEIVPKSQPA
mL2-10	1236	RMEMLDSLELLKEIVPMSNAR
mL2-11	1237	RMEMLESLELLHEIVPMSQAG
mL2-12	1238	QMEMLESLLQLLKEIVPMSKAS
mL2-13	1239	RMEMLDSLELLKDMVPMITTGA
mL2-14	1240	RIEMLESLELLKDMVPMANAS
mL2-15	1241	RMEMLESLLQLLNEIVPMSRAR
mL2-16	1242	RMEMLESLELLKELVPMSKGV
mL2-17	1243	RIEMLESLELLKDIVPIQKAR
mL2-18	1244	RMEMLESLELLKDMVPMDSSS
mL2-19	1245	RMEMLESLELLQEIVPRAKGA
mL2-20	1246	RMEMLDSLLQLLNEIVPMSHAR
mL2-21	1247	RMEMLESLELLKDIVPMSNAG
mL2-22	1248	RMEMLQSLFELLKGMVPISKAG
mL2-23	1249	RMEMLESLELLKEIVPNSTAA
mL2-24	1250	RMEMLQSLLELLKEIVPISKAG
mL2-25	1251	RIEMLDSLELLNELVPMSKAR
<b>L-15</b>	1252	HHGWNLYLRKGSAPQWFEAWV
mL15-con1	1253	QVESLQQLLMWLDQKLASGPQG
mL15-1	1254	RMEMLESLELLKEMVPRSKAV
mL15-2	1255	QAVSLQHLLMWLDQKLASGPQH
mL15-3	1256	DEDSLQQLLMWLDQKLASGPQL
mL15-4	1257	PVASLQQLLIWLDQKLAQGPHA
mL15-5	1258	EVDELQQLLNWLDHKLASGPLQ
mL15-6	1259	DVESLEQLLMWLDHQLASGPHG
mL15-7	1260	QVDSLQQLVLLWLEHKLALGPQV
mL15-8	1261	GDESLQHLLMWLEQKLALGPHG
mL15-9	1262	QIEMLESLLDLLRDMVPMSNAF
mL15-10	1263	EVDSLQQLLMWLDQKLASGPQA
mL15-11	1264	EDESLQQLLIYLDKMLSSGPQV
mL15-12	1265	AMDQLHQLLIWLDHKLASGPQA
mL15-13	1266	RIEMLESLELLDEIALIPKAW
mL15-14	1267	EVVSLQHLLMWLEHKLASGPDG
mL15-15	1268	GGESLQQLLMWLDQQLASGPQR
mL15-16	1269	GVESLQQLLIFLDHMLVSGPHD
mL15-17	1270	NVESLEHLMWLERLLASGPYA
mL15-18	1271	QVDSLQQLLIWLDHQLASGPKR
mL15-19	1272	EVESLQQLLMWLEHKLALGPQG

mL15-20	1273	EVDSLQQLLMWLDQKLASGPHA
mL15-21	1274	EVDSLQQLLMWLDQQLASGPQK
mL15-22	1275	GVEQLPQLLMWLEQKLASGPQR
mL15-23	1276	GEDSLQQLLMWLDQQLAAGPQV
mL15-24	1277	ADDSLQQLLMWLDRKLASGPHV
mL15-25	1278	PVDSLQQLLIWLDQKLASGPQG
<b>L-17</b>	1279	RATLLKDFWQLVEGYGDN
mL17-con1	1280	DWRATLLKEFWQLVEGLGDNLV
mL17-con2	1281	QSRATLLKEFWQLVEGLGDKQA
mL17-1	1282	DGRATLLTEFWQLVQGLGQKEA
mL17-2	1283	LARATLLKEFWQLVEGLGEKVV
mL17-3	1284	GSRDTLLKEFWQLVVGLGDMQT
mL17-4	1285	DARATLLKEFWQLVDAYGDRMV
mL17-5	1286	NDRAQLLRDFWQLVDGLGVKSW
mL17-6	1287	GVRETLLYELWYLLKGLGANQG
mL17-7	1288	QARATLLKEFCQLVGCQGDKLS
mL17-8	1289	QERATLLKEFWQLVAGLGQNMR
mL17-9	1290	SGRATLLKEFWQLVQGLGEYRW
mL17-10	1291	TMRATLLKEFWLFDVGQREMQR
mL17-11	1292	GERATLLNDFWQLVDGQGDNTG
mL17-12	1293	DERETLLKEFWQLVHGWGDNVA
mL17-13	1294	GGRATLLKELWQLLEGQGANLV
mL17-14	1295	TARATLLNELVQLVKGYGDKLV
mL17-15	1295	GMRATLLQEFWQLVGGQGDNWM
mL17-16	1297	STRATLLNDLWQLMKGWAEDRG
mL17-17	1298	SERATLLKELWQLVGGWGDNFG
mL17-18	1299	VGRATLLKEFWQLVEGLVGQSR
mL17-19	1300	EIRATLLKEFWQLVDEWREQPN
mL17-20	1301	QLRATLLKEFLQLVHGLGETDS
mL17-21	1302	TQRATLLKEFWQLIEGLGGKHV
mL17-22	1303	HYRATLLKEFWQLVDGLREQGV
mL17-23	1304	QSRVTLLREFWQLVESYRPIVN
mL17-24	1305	LSRATLLNEFWQFVDGQRDKRM
mL17-25	1306	WDRATLLNDFWHLMEELSQKPG
mL17-26	1307	QERATLLKEFWRMVEGLGKNRG
mL17-27	1308	NERATLLREFWQLVGGYGVNQR
<b>L-20</b>	1309	YREMSMLEGLLDVLERLQHY
mL20-1	1310	HQRDMSMLWELLDVLDGLRQYS
mL20-2	1311	TQRDMSMLDGLLEVLDQLRQQR
mL20-3	1312	TSRDMSLLWELLEELDRLGHQR
mL20-4	1313	MQHDMSMLYGLVELLES LGHQI
mL20-5	1314	WNRDMRMLESLEFVLDGLRQQV
mL20-6	1315	GYRDMSMLEGLLAVLDRLGPQL
mL20 con1	1316	TQRDMSMLEGLLEVLDRLGQQR
mL20 con2	1317	WYRDMSMLEGLLEVLDRLGQQR
<b>L-21</b>	1318	HNSSQMLLSELIMLVGSMMQ
mL21-1	1319	TQNSRQMLLSDFMMLVGSMIQG
mL21-2	1320	MQTSRHILLSEFMMLVGSIMHG
mL21-3	1321	HDNSRQMLLSDLLHLVGTMIIQG
mL21-4	1322	MENSRQNLLRELIMLVGNMSHQ
mL21-5	1323	QDTSRHMLLREFMMLVGEMIQG
mL21 con1	1324	DQNSRQMLLSMLVGVSMIQG

<b>L-24</b>	1325	EFFHWLHNHRSEVNHWLDNM
mL24-1	1326	NVFFQWVQKHGRVVYQWLDINV
mL24-2	1327	FDFLQWLQNHRSEVEHWLVMDV

Таблиця 24

## Пептиди-інгібітори міостатину

Назва пептиду	Пептид
2x mTN8-Con6-(N)-1K	M-GAQ-WYPCYEGHFWCYDL-GSGSATGGSGST ASSGSGSATG-WYPCYEGHFWCYDL-LE-5G-FC (SEQ ID NO: 1328)
2x mTN8-Con6-(C)-1K	FC-5G-AQ-WYPCYEGHFWCYDL-GSGSATGGSGST ASSGSGSATG-WYPCYEGHFWCYDL-LE (SEQ ID NO: 1329)
2x mTN8-Con7-(N)-1K	M-GAQ-IFGCKWWDVQCYQF-GSGSATGGSGST ASSGSGSATG-IFGCKWWDVQCYQF-LE-5G-FC (SEQ ID NO: 1330)
2x mTN8-Con7-(C)-1K	FC-5G-AQ-IFGCKWWDVQCYQF-GSGSATGGSGST ASSGSGSATG-IFGCKWWDVQCYQF-LE (SEQ ID NO: 1331)
2x mTN8-Con8-(N)-1K	M-GAQ-IFGCKWWDVDCYQF-GSGSATGGSGST ASSGSGSATG-IFGCKWWDVDCYQF-LE-5G-FC (SEQ ID NO: 1332)
2x mTN8-Con8-(C)-1K	FC-5G-AQ-IFGCKWWDVDCYQF-GSGSATGGSGST ASSGSGSATG-IFGCKWWDVDCYQF-LE (SEQ ID NO: 1333)
2X mTN8-19-7	FC-5G-AQ-LADHGQCIRWPWMCPPEGWELEGSGSATGGSGST ASSGSGSATGLADHGQCIRWPWMCPPEGWE-LE (SEQ ID NO: 1334)
2X mTN8-19-7 ST—GG del2x LE	FC-5G-AQ-LADHGQCIRWPWMCPPEGWEGSGSATGGSGGG ASSGSGSATGLADHGQCIRWPWMCPPEGWE (SEQ ID NO: 1335)
2X mTN8-19-21	FC-5G-AQ-SEYQGLCTRWPWMCPPQGWKLEGS GSATGGSGSTASSGSGSATGSEYQGLCTRWPWMCPPQGWK -LE (SEQ ID NO: 1336)
2X mTN8-19-21 ST—GG del2x LE	FC-5G-AQ-SEYQGLCTRWPWMCPPQGWKSGSATGGGS GGGASSGSGSATGSEYQGLCTRWPWMCPPQGWK (SEQ ID NO: 1337)
2X mTN8-19-22	FC-5G-AQ-TFSQGHCTRWPWMCPPQGWGLESGSATG GSGSTASSGSGSATGTFSQGHCTRWPWMCPPQGWG -L E (SEQ ID NO: 1338)
2X mTN8-19-32	FC-5G-AQ-VADHGHCTRWPWMCPPQGWGLESGSAT GSGSTASSGSGSATGVADHGHCTRWPWMCPPQGWG-LE (SEQ ID NO: 1339)
2X mTN8-19-32 ST—GG del2x LE	FC-5G-AQ-VADHGHCTRWPWMCPPQGWGSGSATGGSGGG ASSGSGSATGVADHGHCTRWPWVCPPQGWG (SEQ ID NO: 1340)
2X mTN8-19-33	FC-5G-AQ-PESQGHCTRWPWMCPPQGWGLESGSATGGSGST ASSGSGSATGPESQGHCTRWPWMCPPQGWGLE (SEQ ID NO: 1341)
2X mTN8-19-33 ST—GG del2x LE	FC-5G-AQ-PESQGHCTRWPWMCPPQGWGSGSATGGSGGG ASSGSGSATGPESQGHCTRWPWMCPPQGWG (SEQ ID NO: 1342)

Таблиця 25

## Пептидні послідовності антагоніста інтегрину

Послідовність/структура	SEQ. ID NO:
CLCRGDCIC	1344
CWDDGWLC	1345
CWDDLWWLC	1346
CWDDGLMC	1347
CWDDGWMC	1348

CSWDDGWLC	1349
CPDDLWWLC	1350
NGR	1351
GSL	1352
RGD	1353
CGRECPRLCQSSC	1354
CNGRCVSGCAGRC	1355
CLSGSLSC	1356
GSL	1357
NGRAHA	1358
CNGRC	1359
CDCRGDCFC	1360
CGSLVRC	1361
DLXXL	1362
RTDLDSLRTYTL	1363
RTDLDSLRTY	1364
RTDLDSLRT	1365
RTDLDSLRLR	1366
GDLDLLKLRLTL	1367
GDLHSLRQLLSR	1368
RDDLHMLRLQLW	1369
SSDLHALKKRYG	1370
RGDLKQLSELTW	1371
CXXRGDC	1372
STGGFDDVYDWARGVSSALTTTLVATR	1373
STGGFDDVYDWARRVSSALTTTLVATR	1374
SRGVNFSEWLYDMSAAMKEASNVFSPRRSR	1375
SSQNWDMEAGVEDLTAAMLGLLSTIHSSSR	1376
SSPSLYTQFLVNYESAATRIQDLLIASRPSR	1377
SSTGWVDLLGALQRAADATRTSIPPSLQNSR	1378
DVYTKKELIECARRVSEK	1379
RGDGX	1380
CRGDGXC	1381
CARRLDAPC	1382
CPSRLDSPC	1383
CDCRGDCFC	1384
CDCRGDCLC	1385
RGDLAALSAPPV	1386

Таблиця 26

## Пептидні послідовності антагоніста селектину

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
DITWDQLWDLMK	1387
DITWDELWKIMN	1388
DYTWFEWLDMMQ	1389
QITWAQLWNMMK	1390
DMTWHDLWTLMS	1391
DYSWHDLWEMMS	1392
EITWDQLWEVMN	1393
HVSWEQLWDIMN	1394
HITWDQLWRIMT	1395
RNMSWLELWEHMK	1396
AEWTWDQLWHVMNPAESQ	1397
HRAEWLALWEQMSP	1398
KKEDWLALWRIMSV	1399
ITWDQLWDLMK	1400

DITWDQLWDLMK	1401
DITWDQLWDLMK	1402
DITWDQLWDLMK	1403
CQNRYTDLVAIQNKNE	1404
AENWADNEPNKRNED	1405
RKNNKTWTWVGTKKALTNE	1406
KKALTNEAENWAD	1407
CQXRYTDLVAIQNKXE	1408
AENWADGEPNNKXNED	1409

Таблиця 27

## Пептиди, що зв'язуються з вінкуліном

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
SSQNWDM EAGVEDLTAAMLGLLSTIHSSSR	1410
SSPSLYTQFLVNYESAATRIQDLLIASRPSR	1411
SSTGWVDLLGALQRAADATRTSIPPSLQNSR	1412
DVYTKKELIECARRVSEK	1413
STGGFDDVYDWARGVSSALTTTLVATR	1414
STGGFDDVYDWARRVSSALTTTLVATR	1415
SRGVNFSEWLYDMSAAMKEASNVFSPRRSR	1416

Таблиця 28

## Ламінін-споріднені пептидні послідовності

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
YIGSR YIGSR [тобто, (YIGSR) <sub>2</sub> ]	1417
YIGSR YIGSR YIGSR [тобто, (YIGSR) <sub>3</sub> ]	1418
YIGSR YIGSR YIGSR YIGSR [тобто, (YIGSR) <sub>4</sub> ]	1419
YIGSR YIGSR YIGSR YIGSR YIGSR [тобто, (YIGSR) <sub>5</sub> ]	1420
IPCNNKAHSVGLMWWMLAR	1421
YIGSRREDVEILDVPDSGR	1422
RGDRGDYIGSRRGD	1423
YIGSR YIGSR YIGSR YIGSR YIGSR	1424
REDVEILDVYIGSRPDSGR	1425
YIGSRREDVEILDVPDSGR	1426

Таблиця 29

## Модулюючі NGF пептиди

SEQ ID NO:	Послідовність ділянки Fc пептиду-продукт злиття пептиду
1427	TGYTEYTEEWPMGFGYQWSF
1428	TDWLSDFPFYEQYFGLMPPG
1429	FMRFPNPWKLV EPPQGWYYG
1430	VVKAPHFEFLAPPHFEFPF
1431	FSYIWIDETPSNIDRYMLWL
1432	VNFPKVPEDVEPWPSLKLY
1433	TWHPKTYEEFALPFFVPEAP
1434	WHFGTPYIQQQPGVYWLQAP
1435	VWNYGPFFMNFDPSTYFLHE
1436	WRIHSKPLDYSHWFFPADF
1437	FWDGNQPPDILVDWPWNPPV
1438	FYSLEWLKDHSEFFQTVTEW
1439	QFMELLKFFNSPGDSSHFL
1440	TNVDWISNNWEHMKSF TED



1441	PNEKPYQMMSWFPPDWVPVY
1442	WSHTEWVPQVWWKPPNHFYV
1443	WGEWINDAQVHMHEGFISES
1444	VPWEHDHDLWEIISQDWHIA
1445	VLHLQDPRGWSNFPPGVLEL
1446	IHGCWFTEEGCVWQ
1447	YMQCQFARDGCPQW
1448	KLQCQYSESGCPTI
1449	FLQCEISGGACPAP
1450	KLQCEFSTSGCPDL
1451	KLQCEFSTQGCPDL
1452	KLQCEFSTSGCPWL
1453	IQGCWFTEEGCPWQ
1454	SFDCDNPWGHVLQSCFGF
1455	SFDCDNPWGHKLQSCFGF

Таблиця 30

## Пептиди, що модулюють TALL

Послідовність/структура	SEQ ID NO:
LPGCKWDLLIKQWVCDPL- $\Lambda$ -V <sup>1</sup>	1456
V <sup>1</sup> - $\Lambda$ -LPGCKWDLLIKQWVCDPL	1457
LPGCKWDLLIKQWVCDPL - $\Lambda$ - LPGCKWDLLIKQWVCDPL - $\Lambda$ - V <sup>1</sup>	1458
V <sup>1</sup> - $\Lambda$ -LPGCKWDLLIKQWVCDPL - $\Lambda$ - LPGCKWDLLIKQWVCDPL	1459
SADCYFDILTKSDVCTSS- $\Lambda$ -V <sup>1</sup>	1460
V <sup>1</sup> - $\Lambda$ -SADCYFDILTKSDVCTSS	1461
SADCYFDILTKSDVTSS- $\Lambda$ -SADCYFDILTKSDVTSS - $\Lambda$ - V <sup>1</sup>	1462
V <sup>1</sup> - $\Lambda$ -SADCYFDILTKSDVTSS - $\Lambda$ - SADCYFDILTKSDVTSS	1463
FHDCKWDLLTKQWVCHGL- $\Lambda$ -V <sup>1</sup>	1464
V <sup>1</sup> - $\Lambda$ -FHDCKWDLLTKQWVCHGL	1465
FHDCKWDLLTKQWVCHGL - $\Lambda$ - FHDCKWDLLTKQWVCHGL - $\Lambda$ - V <sup>1</sup>	1466
V <sup>1</sup> - $\Lambda$ -FHDCKWDLLTKQWVCHGL - $\Lambda$ - FHDCKWDLLTKQWVCHGL	1467

Таблиця 31

## Пептиди-інгібітори TALL-1

Пептид	Пептид SEQ ID NO	Послідовність пептиду
TALL-1-8-1-a	1468	MPGTCFPFPW ECTHAGGGGG VDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
TALL-1-8-2-a	1469	MWGACWFPFPW ECFKEGGGGG VDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

TALL-1-8-4-a	1470	MVPFCDLLTK HCFEAGGGGG VDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDEL KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVL SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
TALL-1-12-4-a	1471	MGSRCKYKWD VLTQCFHHG GGGGVDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTT PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
TALL-1-12-3-a	1472	MLPGCKWDL I KQWVCDPLG GGGGVDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTT PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
TALL-1-12-5-a	1473	MSADCYFDIL TKSDVCTSSG GGGG VDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTT PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
TALL-1-12-8-a	1474	MSDDCMYDQL TRMFICSNLG GGGGVDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTT PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
TALL-1-12-9-a	1475	MDLNCKYDEL TYKEWCQFNG GGGGVDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTT PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
TALL-1-12-10-a	1476	MFHDCKYDLL TRQMVCHGLG GGGGVDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTT PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
TALL-1-12-11-a	1477	MRNHCFWDHL LKQDICSPG GGGGVDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTT PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK

TALL-1-12-14-a	1478	MANQCWWDSL TTKNVCEFFG GGGGVDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
TALL-1- consensus	1479	MFHDCKWDL TKQWVCHGLG GGGGVDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
TALL-1 12-3 тандемний димер	1480	MLPGCKWDL IKQWVCDPLG SGSATGGSGS TASSGSGSAT HMLPGCKWDL LIKQWVCDPL GGGGGVDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP KPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSGGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK
TALL-1 консенсусний тандемний димер	1481	MFHDCKWDL TKQWVCHGLG SGSATGGSGS TASSGSGSAT HMFHDCKWDL LTKQWVCHGL GGGGGVDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP KPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSGGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK

Таблиця 32

## Пептиди-інгібітори ANG-2

Пептид	SEQ ID NO.	Послідовність пептиду
Con4-44	1482	PIRQEECDWDPWTCEHMWEV
Con4-40	1483	TNIQEECEWDPWTCDHMPGK
Con4-4	1484	WYEQDACEWDPWTCEHMAEV
Con4-31	1485	NRLQEVCEWDPWTCEHMENV
Con4-C5	1486	AATQEECEWDPWTCEHMPRS
Con4-42	1487	LRHQEGCEWDPWTCEHMFWD
Con4-35	1488	VPRQKDCWDPWTCEHMYVG
Con4-43	1489	SISHEECEWDPWTCEHMQVG
Con4-49	1490	WAAQEECEWDPWTCEHMGRM
Con4-27	1491	TWPQDKCEWDPWTCEHMGST
Con4-48	1492	GHSQEECGWDPWTCEHMGTS
Con4-46	1493	QHWQEECEWDPWTCDHMPSK
Con4-41	1494	NVRQEKCEWDPWTCEHMPVR
Con4-36	1495	KSGQVECNWDPWTCEHMPRN
Con4-34	1496	VKTQEHCDWDPWTCEHMREW
Con4-28	1497	AWGQEGCDWDPWTCEHMLPM
Con4-39	1498	PVNQEDCEWDPWTCEHMPPM
Con4-25	1499	RAPQEDCEWDPWTCAHMDIK
Con4-50	1500	HGQNMECEWDPWTCEHMFYR
Con4-38	1501	PRLQEECVWDPWTCEHMLPR
Con4-29	1502	RTTQEKCEWDPWTCEHMESQ
Con4-47	1503	QTSQEDCVWDPWTCDHMVSS

Con4-20	1504	QVIGRPCEWDPWTCEHLEGL
Con4-45	1505	WAQQEECAWDPWTCDHMOVGL
Con4-37	1506	LPGQEDCEWDPWTCEHMVRS
Con4-33	1507	PMNQVECDWDPWTCEHMPRS
AC2-Con4	1508	FGWSHGCEWDPWTCEHMGST
Con4-32	1509	KSTQDDCDWDPWTCEHMGVP
Con4-17	1510	GPRISTCQWDPWTCEHMDQL
Con4-8	1511	STIGDMCEWDPWTCAHMQVD
AC4-Con4	1512	VLGGQGCEWDPWTCRLLQGW
Con4-1	1513	VLGGQGCQWDPWTCSHLEDG
Con4-C1	1514	TTIGSMCEWDPWTCAHMQGG
Con4-21	1515	TKGKSVCQWDPWTCSHMMSG
Con4-C2	1516	TTIGSMCQWDPWTCAHMQGG
Con4-18	1517	WVNEVVCEWDPWTCNHWDTP
Con4-19	1518	VVQVGMCQWDPWTCKHMLRQ
Con4-16	1519	AVGSQTCEWDPWTCAHLVEV
Con4-11	1520	QGMKMFCEWDPWTCAHIVYR
Con4-C4	1521	TTIGSMCQWDPWTCEHMQGG
Con4-23	1522	TSQRVGCEWDPWTCQHLYT
Con4-15	1523	QWSWPPCEWDPWTCQTVWPS
Con4-9	1524	GTSPSFCQWDPWTCSHMVQG
TN8-Con4*	1525	QEECEWDPWTCEHM

Таблиця 33

## Пептиди-інгібітори ANG-2

Пептид	SEQ ID NO.	Послідовність пептиду
L1-1	1526	QNYKPLDELDATLYEHFIFHYT
L1-2	1527	LNFTPLDELEQTLYEQWTLQQS
L1-3	1528	TKFNPLDELEQTLYEQWTLQHQ
L1-4	1529	VKFKPLDALEQTLYEHWMFQQA
L1-5	1530	VKYKPLDELDEILYEQQTFQER
L1-7	1531	TNFMPPMDDLEQRLYEQFILQQG
L1-9	1532	SKFKPLDELEQTLYEQWTLQHA
L1-10	1533	QKFQPLDELEQTLYEQFMLQQA
L1-11	1534	QNFKPMDELEDLYKQFLFQHS
L1-12	1535	YKFTPLDDLEQTLYEQWTLQHV
L1-13	1536	QEYEPLDELDETLYNQWMFHQR
L1-14	1537	SNFMPLDELEQTLYEQFMLQHQ
L1-15	1538	QKYQPLDELDKTLYDQFMLQQG
L1-16	1539	QKFQPLDELEETLYKQWTLQQR
L1-17	1540	VKYKPLDELDEWLYHQFTLHHQ
L1-18	1541	QKFMPLDELDEILYEQFMFQQS
L1-19	1542	QTFQPLDDLEEYLYEQWIRRYH
L1-20	1543	EDYMPLDALDAQLYEQFILLHG
L1-21	1544	HTFQPLDELEETLYYQWLYDQL
L1-22	1545	YKFNPMDELEQTLYEEFLFQHA
AC6-L1	1546	TNYKPLDELDATLYEHWILQHS
L1-C1	1547	QKFKPLDELEQTLYEQWTLQQR
L1-C2	1548	TKFQPLDELDTLYEQWTLQQR
L1-C3	1549	TNFQPLDELDTLYEQWTLQQR
L1	1550	KFNPLDELEETLYEQFTFQQ

Таблиця 34

## Пептиди-інгібітори ANG-2

Пептид	SEQ ID NO.	Послідовність
Con1-1	1551	AGGMRPYDGM LGWPNYDVQA
Con1-2	1552	QWDDPCMHILGPVWRRCI
Con1-3	1553	APGQRPYDGM LGWPYQYRIV
Con1-4	1554	SGQLRPC EEIFGCGTQNLAL
Con1-5	1555	FGDKRPLECMFGGPIQLCPR
Con1-6	1556	GQDLRPCEDMFGCGTKDWYG
Con1	1557	KRPC EEIFGGCTYQ

Таблиця 35

## Пептиди-інгібітори ANG-2

Пептид	SEQ ID NO:	Послідовність
12-9-1	1558	GFEYCDGMEDPFTFGCDKQT
12-9-2	1559	KLEYCDGMEDPFTQGCDNQS
12-9-3	1560	LQEWCEGVEDPFTFGCEKQR
12-9-4	1561	AQDYCEGMEDPFTFGCEMOK
12-9-5	1562	LLDYCEGVQDPFTFGCENLD
12-9-6	1563	HQDYCEGMEDPFTFGCEYQG
12-9-7	1564	MLDYCEGMDDPFTFGCDKQM
12-9-C2	1565	LQDYCEGVEDPFTFGCENQR
12-9-C1	1566	LQDYCEGVEDPFTFGCEKQR
12-9	1567	FDYCEGVEDPFTFGCDNH

Таблиця 36

## Пептиди, що зв'язуються з Ang-2

Пептид	SEQ ID NO.	Послідовність
TN8-8	1568	KRPC EEMWGGCNYD
TN8-14	1569	HQICKWDPWTCKHW
TN8-Con1	1570	KRPC EEIFGGCTYQ
TN8-Con4	1571	QEECEWDPWTCEHM
TN12-9	1572	FDYCEGVEDPFTFGCDNH
L1	1573	KFNPLDELEETLYEQFTFQQ
C17	1574	QYGC DGFLYGCMIN

Таблиця 37

## Пептиди, що зв'язуються з Ang-2

Пептид	Послідовність пептиду
L1 (N)	MGAQKFNPLDELEETLYEQFTFQQLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1575)
L1 (N) WT	MKFNPLDELEETLYEQFTFQQLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1576)
L1 (N) 1K WT	MKFNPLDELEETLYEQFTFQQSGSATGGSGSTASSGSGSATHLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1577)
2xL1 (N)	MGAQKFNPLDELEETLYEQFTFQQGGGGGGGGKFNPLDELEETLYEQFTFQQLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1578)
2xL1 (N) WT	MKFNPLDELEETLYEQFTFQQGGGGGGGGKFNPLDELEETLYEQFTFQQLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1579)
Con4 (N)	MGAQQEECEWDPWTCEHMLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1580)

Con4 (N) 1K-WT	MQEECEWDPWTCEHMGSGSATGGSGSTASSGSGSATHLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1581)
2xCon4 (N) 1K	MGAQQEECEWDPWTCEHMGSGSATGGSGSTASSGSGSATHQEECEWDPWTCEHMLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1582)
L1 (C)	M-Fc-GGGGGAQKFNPLDELETLYEQFTFQQLE (SEQ ID NO:1583)
L1 (C) 1K	M-Fc-GGGGGAQSGSATGGSGSTASSGSGSATHKFNPLDELETLYEQFTFQQLE(SEQ ID NO:1584)
2xL1 (C)	M-Fc-GGGGGAQKFNPLDELETLYEQFTFQQGGGGGGGGKFNPLDELETLYEQFTFQQLE (SEQ ID NO:1585)
Con4 (C)	M-Fc-GGGGGAQEECEWDPWTCEHMLE (SEQ ID NO:1586)
Con4 (C) 1K	M-Fc-GGGGGAQSGSATGGSGSTASSGSGSATHQEECEWDPWTCEHMLE (SEQ ID NO:1587)
2xCon4 (C) 1K	M-Fc-GGGGGAQEECEWDPWTCEHMGSGSATGGSGSTASSGSGSAT HEECEWDPWTCEHMLE (SEQ ID NO:1588)
Con4-L1 (N)	MGAQEECEWDPWTCEHMGGGGGGGKFNPLDELETLYEQFTFQQSGSATGGSGSTASSGSGSATHLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1589)
Con4-L1 (C)	M-Fc-GGGGGAQSGSATGGSGSTASSGSGSATHKFNPLDELETLYEQFTFQQGGGGGQEECEWDPWTCEHMLE (SEQ ID NO:1590)
TN-12-9 (N)	MGAQ-FDYCEGVDPFTFGCDNHLE-GGGGG-Fc (SEQ ID NO:1591)
C17 (N)	MGAQ-QYGCDFLYGCMINLE-GGGGG-Fc (SEQ ID NO:1592)
TN8-8 (N)	MGAQ-KRPCEEMWGGCNYDLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1593)
TN8-14 (N)	MGAQ-HQICKWDPWTCKHWLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1594)
Con1 (N)	MGAQ-KRPCEEIFGGCTYQLEGGGGG-Fc (SEQ ID NO:1595)

Таблиця 38

## Пептиди, що зв'язуються з Ang-2

Пептиди із зрілою спорідненістю, що походять з Con4	Послідовність пептиду (SEQ ID NO:)
Con4-44 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-PIRQEECDWDPWTCEHMWEV-LE (SEQ ID NO: 1596)
Con4-40 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-TNIQEECEWDPWTCDHMPGK-LE (SEQ ID NO: 1597)
Con4-4 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-WYEQDACEWDPWTCEHMAEV-LE (SEQ ID NO: 1598)
Con4-31 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-NRLQEVCEWDPWTCEHMENV-LE (SEQ ID NO: 1599)
Con4-C5 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-AATQEECEWDPWTCEHMPRS-LE (SEQ ID NO: 1600)
Con4-42 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-LRHQEGCEWDPWTCEHMFDW-LE (SEQ ID NO: 1602)
Con4-35 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-VPRQKDCEWDPWTCEHMYVG-LE (SEQ ID NO: 1602)
Con4-43 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-SISHEECEWDPWTCEHMQVG-LE (SEQ ID NO: 1603)
Con4-49 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-WAAQEECEWDPWTCEHMGRM-LE (SEQ ID NO: 1604)
Con4-27 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-TWPQDKCEWDPWTCEHMGST-LE (SEQ ID NO: 1605)
Con4-48 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-GHSQEECGWDPWTCEHMGTS-LE (SEQ ID NO: 1606)
Con4-46 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-QHWQEECEWDPWTCDHMPSK-LE (SEQ ID NO: 1607)
Con4-41 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-NVRQEKCEWDPWTCEHMPVR-LE (SEQ ID NO: 1608)

Con4-36 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-KSGQVECNWDPWTCEHMPRN-LE (SEQ ID NO: 1609)
Con4-34 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-VKTQEHCDWDPWTCEHMREW-LE (SEQ ID NO: 1610)
Con4-28 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-AWGQEGCDWDPWTCEHMLPM-LE (SEQ ID NO: 1611)
Con4-39 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-PVNQEDCEWDPWTCEHMPPM-LE (SEQ ID NO: 1612)
Con4-25 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-RAPQEDCEWDPWTCAHMDIK-LE (SEQ ID NO: 1613)
Con4-50 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-HGQNMECEWDPWTCEHMFY-LE (SEQ ID NO: 1614)
Con4-38 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-PRLQEECVWDPWTCEHMPLR-LE (SEQ ID NO: 1615)
Con4-29 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-RTTQEKCEWDPWTCEHMESQ-LE (SEQ ID NO: 1616)
Con4-47 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-QTSQEDCVWDPWTCDHMOVSS-LE (SEQ ID NO: 1617)
Con4-20 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-QVIGRPCWDPWTCEHLEGL-LE (SEQ ID NO: 1618)
Con4-45 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-WAQQEECAWDPWTCDHMOVGL-LE (SEQ ID NO: 1619)
Con4-37 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-LPGQEDCEWDPWTCEHMOVRS-LE (SEQ ID NO: 1620)
Con4-33 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-PMNQVECDWDPWTCEHMPRS-LE (SEQ ID NO: 1621)
AC2-Con4 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-FGWSHGCEWDPWTCEHMGST-LE (SEQ ID NO: 1622)
Con4-32 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-KSTQDDCDWDPWTCEHMOVGP-LE (SEQ ID NO: 1623)
Con4-17 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-GPRISTCQWDPWTCEHMDQL-LE (SEQ ID NO: 1624)
Con4-8 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-STIGDMCEWDPWTCAHMQVD-LE (SEQ ID NO: 1625)
AC4-Con4 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-VLGGQGCEWDPWTCRLLQGW-LE (SEQ ID NO: 1626)
Con4-1 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-VLGGQGCQWDPWTCSHLEDG-LE (SEQ ID NO: 1627)
Con4-C1 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-TTIGSMCEWDPWTCAHMQGG-LE (SEQ ID NO: 1628)
Con4-21 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-TKGKSVQWDPWTCSHMQSG-LE (SEQ ID NO: 1629)
Con4-C2 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-TTIGSMCQWDPWTCAHMQGG-LE (SEQ ID NO: 1630)
Con4-18 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-WVNEVVCEWDPWTCNHWDTP-LE (SEQ ID NO: 1631)
Con4-19 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-VVQVGMQWDPWTCKHMLQ-LE (SEQ ID NO: 1632)
Con4-16 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-AVGSQTCEWDPWTCAHLVEV-LE (SEQ ID NO: 1633)
Con4-11 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-QGMKMFCEWDPWTCAHIVYR-LE (SEQ ID NO: 1634)
Con4-C4 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-TTIGSMCQWDPWTCEHMQGG-LE (SEQ ID NO: 1635)
Con4-23 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-TSQRVGCEWDPWTCQHLYT-LE (SEQ ID NO: 1636)
Con4-15 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-QWSWPPCEWDPWTCQTVWPS-LE (SEQ ID NO: 1637)

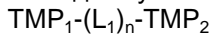
Con4-9 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-GTSPSFCQWDPWTCSHMQG-LE (SEQ ID NO: 1638)
Con4-10 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-TQGLHQCEWDPWTCKVLWPS-LE (SEQ ID NO: 1639)
Con4-22 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-VWRSQVCQWDPWTCNLGGDW-LE (SEQ ID NO: 1640)
Con4-3 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-DKILEECQWDPWTCQFFYGA-LE (SEQ ID NO: 1641)
Con4-5 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-ATFARQCQWDPWTCALGGNW-LE (SEQ ID NO: 1642)
Con4-30 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-GPAQEECEWDPWTCEPLPLM-LE (SEQ ID NO: 1643)
Con4-26 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-RPEDMCSQWDPWTWHLQGYC-LE (SEQ ID NO: 1644)
Con4-7 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-LWQLAVCQWDPQTCDHMGAL-LE (SEQ ID NO: 1645)
Con4-12 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-TQLVSLCEWDPWTCRLLDGW-LE (SEQ ID NO: 1646)
Con4-13 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-MGGAGRCEWDPWTCQLLQGW-LE (SEQ ID NO: 1647)
Con4-14 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-MFLPNECQWDPWTCSNLPEA-LE (SEQ ID NO: 1648)
Con4-2 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-FGWSHGCEWDPWTCRLLQGW-LE (SEQ ID NO: 1649)
Con4-6 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-WPQTEGCQWDPWTCRLLHGW-LE (SEQ ID NO: 1650)
Con4-24 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-PDTRQGCQWDPWTCRLYGMW-LE (SEQ ID NO: 1651)
AC1-Con4 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-TWPQDKCEWDPWTCRLLQGW-LE (SEQ ID NO: 1652)
AC3-Con4 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-DKILEECEWDPWTCRLLQGW-LE (SEQ ID NO: 1653)
AC5-Con4 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-AATQEECEWDPWTCRLLQGW-LE (SEQ ID NO: 1654)
Пептиди із зрілою спорідненістю, що походять з L1	Послідовність пептиду (SEQ ID NO:)
L1-7 (N)	MGAQ-TNFMPMDDLEQRLYEQFILQQG-LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1655)
AC6-L1 (N)	MGAQ-TNYKPLDELDTLYEHWILQHS LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1656)
L1-15 (N)	MGAQ-QKYQPLDELDTLYDQFMLQQG LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1657)
L1-2 (N)	MGAQ-LNFTPLDELEQTLYEQWTLQQS LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1658)
L1-10 (N)	MGAQ-QKFQPLDELEQTLYEQFMLQQA LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1659)
L1-13 (N)	MGAQ-QEYEPLDELDETLYNQWMFHQR LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1660)
L1-5 (N)	MGAQ-VKYKPLDELDEILYEQQTFQER LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1661)
L1-C2 (N)	MGAQ-TKFQPLDELDTLYEQWTLQQR LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1662)
L1-C3 (N)	MGAQ-TNFQPLDELDTLYEQWTLQQR LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1663)
L1-11 (N)	MGAQ-QNFKPMDELEDTLKQFLFQHS LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1664)



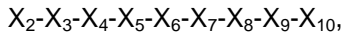
L1-17 (N)	MGAQ-VKYKPLDELDEWLYHQFTLHHQ LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1665)
L1-12 (N)	MGAQ-YKFTPLDDLEQTLYEQWTLQHV LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1666)
L1-1 (N)	MGAQ-QNYKPLDELDATLYEHFIFHYT LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1667)
L1-4 (N)	MGAQ-VKFKPLDALEQTLYEHWMFQQA LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1668)
L1-20 (N)	MGAQ-EDYMPDLALDAQLYEQFILLHG LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1669)
L1-22 (N)	MGAQ-YKFNPMDELEQTLYEFLFQHA LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1670)
L1-14 (N)	MGAQ-SNFMPLDELEQTLYEQFMLQHQ LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1671)
L1-16 (N)	MGAQ-QKFQPLDELEETLYKQWTLQQR LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1672)
L1-18 (N)	MGAQ-QKFMPLDELDEILYEQFMFQQS LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1673)
L1-3 (N)	MGAQ-TKFNPLDELEQTLYEQWTLQHQ LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1674)
L1-21 (N)	MGAQ-HTFQPLDELEETLYYQWLYDQL LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1675)
L1-C1 (N)	MGAQ-QKFQPLDELEQTLYEQWTLQQR LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1676)
L1-19 (N)	MGAQ-QTFQPLDDLEELYEQWIRRYH LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1677)
L1-9 (N)	MGAQ-SKFKPLDELEQTLYEQWTLQHA LEGGGGG-Fc (SEQ ID NO: 1678)
Пептиди із зрілою спорідненістю, що походять з Con1	Послідовність пептиду (SEQ ID NO:)
Con1-4 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-SGQLRPC EEIFGCGTQNLAL-LE (SEQ ID NO: 1679)
Con1-1 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-AGGMRPYDGMLGWP NYDVQA-LE (SEQ ID NO: 1680)
Con1-6 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-GQDLRPCEDMFGCGTKDWYG-LE (SEQ ID NO: 1681)
Con1-3 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-APGQRPYDGMLGWPTYQRIV-LE (SEQ ID NO: 1682)
Con1-2 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-QTWDDPCMHILGPV TWRRCI-LE (SEQ ID NO: 1683)
Con1-5 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-FGDKRPLECMFGGPIQLCPR-LE (SEQ ID NO: 1684)
Вихідний: Con1 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-KRPC EEIFGGCTYQ-LE (SEQ ID NO: 1685)
Пептиди із зрілою спорідненістю, що походять з 12-9	Послідовність пептиду (SEQ ID NO:)
12-9-3 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-LQEWCEGVDPFTFGCEKQR-LE (SEQ ID NO: 1686)
12-9-7 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-MLDYCEGMDDPFTFGCDKQM-LE (SEQ ID NO: 1687)
12-9-6 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-HQEYCEGMEDPFTFGCEYQG-LE (SEQ ID NO: 1688)
12-9-C2 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-LQDYCEGVDPFTFGCENQR-LE (SEQ ID NO: 1689)
12-9-5 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-LLDYCEGVQDPFTFGCENLD-LE (SEQ ID NO: 1690)
12-9-1 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-GFEYCDGMEDPFTFGCDKQT-LE (SEQ ID NO: 1691)

12-9-4 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-AQDYCEGMEDPFTFGCEMQK-LE (SEQ ID NO: 1692)
12-9-C1 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-LQDYCEGVDPFTFGCEKQR-LE (SEQ ID NO: 1693)
12-9-2 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-KLEYCDGMEDPFTQGCDNQS-LE (SEQ ID NO: 1694)
Вихідний: 12-9 (C)	M-Fc-GGGGGAQ-FDYCEGVDPFTFGCDNH-LE (SEQ ID NO: 1695)

На додаток до сполук TMP, наведених в таблиці 6, винахід пропонує численні інші сполуки TMP. В одному аспекті сполуки TMP включають наступну загальну структуру:



5 де кожен x TMP1 і TMP2 незалежно вибраний з групи сполук, що включають структуру ядра:



де  $\text{X}_2$  вибраний з групи, що складається з Glu, Asp, Lys, і Val;

$\text{X}_3$  вибраний з групи, що складається з Gly і Ala;

$\text{X}_4$  являє собою Pro;

10  $\text{X}_5$  вибраний з групи, що складається з Thr і Ser;

$\text{X}_6$  вибраний з групи, що складається з Leu, Ile, Val, Ala, і Phe;

$\text{X}_7$  вибраний з групи, що складається з Arg і Lys;

$\text{X}_8$  вибраний з групи, що складається з Gln, Asn і Glu;

$\text{X}_9$  вибраний з групи, що складається з Trp, Tyr і Phe;

15  $\text{X}_{10}$  вибраний з групи, що складається з Leu, Ile, Val, Ala, Phe, Met і Lys;

$L_1$  являє собою лінкер як описано в даному описі; і

n складає 0 або 1;

та їх фізіологічно прийнятні солі.

20 В одному варіанті  $L_1$  включає  $(\text{Gly})_n$ , де n дорівнює від 1 до 20, і якщо n більше 1, до половини залишків Gly можуть бути замінені на іншу амінокислоту, вибрану з решти 19 природних амінокислот або їх стереоізомерів.

На додаток до ядерної структури  $\text{X}_2\text{-X}_{10}$ , наведеної вище для TMP<sub>1</sub> і TMP<sub>2</sub>, інші споріднені структури також можливі, де один або більше з наступного додано до ядерної структури TMP<sub>1</sub> та/або TMP<sub>2</sub>:  $\text{X}_1$  приєднаний до N-кінця та/або  $\text{X}_{11}$ ,  $\text{X}_{12}$ ,  $\text{X}_{13}$  та/або  $\text{X}_{14}$  приєднаний до C-кінця, де

25  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_{12}$ ,  $\text{X}_{13}$  і  $\text{X}_{14}$  є такими, як вказано нижче:

$\text{X}_1$  вибраний з групи, що складається з Ile, Ala, Val, Leu, Ser і Arg;

$\text{X}_{11}$  вибраний з групи, що складається з Ala, Ile, Val, Leu, Phe, Ser, Thr, Lys, His і Glu;

$\text{X}_{12}$  вибраний з групи, що складається з Ala, Ile, Val, Leu, Phe, Gly, Ser і Gln;

$\text{X}_{13}$  вибраний з групи, що складається з Arg, Lys, Thr, Val, Asn, Gln і Gly; і

30  $\text{X}_{14}$  вибраний з групи, що складається з Ala, Ile, Val, Leu, Phe, Thr, Arg, Glu і Gly.

Сполуки TMP за винаходом одержують, наприклад, включаючи як мінімум 9 субодиниць ( $\text{X}_2\text{-X}_{10}$ ), де  $\text{X}_2\text{-X}_{10}$  включають ядерну структуру.  $\text{X}_2\text{-X}_{14}$  субодиниця являє собою амінокислоти, незалежно вибрані серед 20 природних амінокислот, однак, винахід включає сполуки, де  $\text{X}_2\text{-X}_{14}$  незалежно вибрані з групи атипових, неприродних амінокислот, добре відомих в даній галузі.

35 Конкретні амінокислоти ідентифіковані для кожного положення. Наприклад,  $\text{X}_2$  може являти собою Glu, Asp, Lys або Val. Як перелік трьохлітерних, так і однолітерних скорочень для амінокислот застосовують в даному описі; у кожному випадку скорочення являє собою стандарт, який використовують для 20 природних амінокислот або їх відомих варіацій. Такі амінокислоти можуть мати L- або D-стереохімію (за винятком Gly, що являє собою ані L-, ані D-конфігурацію), і TMP (а також всі інші сполуки за винаходом) може включати комбінацію стереохімічних конфігурацій. Винахід також пропонує зворотні молекули TMP (так само, як і для всіх інших пептидів, розкритих в даному описі), де послідовність амінокислот від амінокінця до карбоксикінця змінена. Наприклад, обернена молекула до молекули, нормальна послідовність якої являє собою  $\text{X}_1\text{-X}_2\text{-X}_3$ , була  $\text{X}_3\text{-X}_2\text{-X}_1$ . Винахід також пропонує ретро-зворотні молекули TMP

45 (також як і для всіх інших молекул за винаходом, описаних в даному описі), де, подібно до зворотного TMP, послідовність амінокислот від амінокінця до карбоксикінця змінена і залишки, що в нормі являють собою "L" енантіомери в TMP, змінені на стереоізомери "D" форми.

Зразки сполук TMP за винаходом, таким чином, включають, не обмежуючись ними, наступні сполуки:

50 IEGPTLRQWLAARA-GPNG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 993)

IEGPTLRQCLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQCLAARA (циклічний)

| (SEQ. ID NO: 994)

IEGPTLRQCLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQCLAARA (лінійний) (SEQ. ID NO: 995)  
 IEGPTLRQALAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQALAARA (SEQ. ID NO: 996)  
 IEGPTLRQWLAARA-GGGKGGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 997)  
 IEGPTLRQWLAARA-GGGK(BrAc)GGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 998)  
 5 IEGPTLRQWLAARA-GGGCGGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 999)  
 IEGPTLRQWLAARA-GGGK(ПЕГ)GGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1000)  
 IEGPTLRQWLAARA-GGGC(ПЕГ)GGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1001)  
 IEGPTLRQWLAARA-GGGNGSGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1002)  
 IEGPTLRQWLAARA-GGGCGGGG-IEGPTLRQWLAARA

10 | IEGPTLRQWLAARA-GGGCGGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1003)  
 IEGPTLRQWLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1004)  
 Fc-IEGPTLRQWLAARA-GPNG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1005)  
 Fc-IEGPTLRQWLAARA-GPNG-IEGPTLRQWLAARA-Fc (SEQ. ID NO: 1006)  
 15 IEGPTLRQWLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQWLAARA-Fc (SEQ. ID NO: 1007)  
 Fc-GG-IEGPTLRQWLAARA-GPNG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1008)  
 Fc-IEGPTLRQWLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1009)  
 Fc-IEGPTLRQCLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQCLAARA (циклічний)  
 | (SEQ. ID NO: 1010)  
 20 Fc-IEGPTLRQCLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQCLAARA (лінійний) (SEQ. ID NO: 1011)  
 Fc-IEGPTLRQALAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQALAARA (SEQ. ID NO: 1012)  
 Fc-IEGPTLRQWLAARA-GGGKGGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1013)  
 Fc-IEGPTLRQWLAARA-GGGCGGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1014)  
 Fc-IEGPTLRQWLAARA-GGGNGSGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1015)  
 25 Fc-IEGPTLRQWLAARA-GGGCGGGG-IEGPTLRQWLAARA

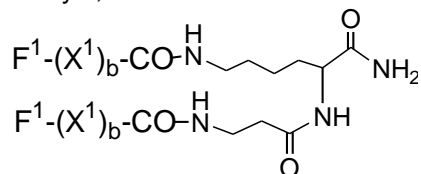
| Fc-IEGPTLRQWLAARA-GGGCGGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1016)  
 Fc-GGGGG-IEGPTLRQWLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ. ID NO: 1017)

#### Похідні

30 Винахід також включає дериватизацію пептидної частини та/або частини-носія (як обговорюється нижче) сполук. Такі похідні можуть покращувати розчинність, абсорбцію, період напіввиведення з біологічних систем та подібні властивості сполук. Фрагменти можуть альтернативно усувати або полегшувати будь-який небажаний побічний ефект сполук і т. п. Зразки похідних включають сполуки, в яких:

35 1. Сполука або деяка її частина є циклічною. Наприклад, частина пептиду може бути змінена таким чином, щоб містити два або більше залишки Cys (наприклад, в лінкері), які можуть циклізуватися шляхом утворення дисульфідного зв'язку. Цитування посилань щодо одержання циклізованих похідних див. в таблиці 2.

40 2. Сполука є поперечно зшитою або їй надана властивість до поперечного зшивання від молекулами. Наприклад, частина пептиду може бути змінена таким чином, щоб містити один залишок Cys і бути, таким чином, здатною до утворення міжмолекулярного дисульфідного зв'язку з подібною молекулою. Сполука може також бути перехресно зшитою через С-кінець, як в молекулі, показаній нижче.



45 3. Один або більше пептидних [-C(O)NR-] зв'язків замінений на непептидний зв'язок. Прикладами непептидних зв'язків є -CH₂-карбамат [-CH₂-OC(O)NR-], фосфонат, -CH₂-сульфонамід [-CH₂-S(O)₂NR-], сечовина [-NHC(O)NH-], -CH₂-вторинний амін та алкілований пептид [-C(O)NRᵇ-, де Rᵇ являє собою нижчий алкіл].

50 4. N-Кінець дериватизований. Звичайно, N-кінець може бути ацильований або модифікований до заміщеного аміну. Приклади груп для дериватизації N-кінця включають -NRR1 (окрім -NH₂), -NRC(O)R1, -NRC(O)OR1, -NRS(O)₂R1, -NHC(O)NHR1, сукцинімід або бензилоксикарбоніл-NH-(CBZ-NH-), де кожен з R і R1 незалежно являє собою водень або нижчий алкіл, і де фенольне кільце може бути заміщене 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з C1-C4 алкіл, C1-C4 алкокси, хлор і бром.

55 5. Вільний С-кінець дериватизований. Звичайно, С-кінець є естерифікованим або амідованим. Наприклад, можна застосовувати способи, описані в даній галузі, щоб додати (NH-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2)_2$  до сполук за даним винаходом. Також, можна застосовувати способи, описані в даній галузі, щоб додати  $\text{-NH}_2$  до сполук за даним винаходом. Приклади груп для дериватизації C-кінця включають, наприклад,  $\text{-C(O)R}_2$ , де  $\text{R}_2$  являє собою нижчий алкокси або  $\text{-NR}_3\text{R}_4$ , де  $\text{R}_3$  і  $\text{R}_4$  незалежно являють собою водень або алкіл C1-C8 (переважно, алкіл C1-C4).

6. Дисульфідний зв'язок замінений на інший, переважно більш стабільний, перехресно-зшитий фрагмент (наприклад, алкілен). Див., наприклад, Bhatnagar et al. (1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9; Alberts et al. (1993) Thirteenth Am. Rep. Symp., 357-9.

7. Один або більше індивідуальних залишків амінокислот модифіковані. Відомо, що різні дериватизуючі агенти специфічно реагують з вибраними бічними ланцюгами або кінцевими залишками, як детально описано нижче.

8. Гетеробіфункціональні полімери звичайно застосовують для зв'язування з білками. Прикладом є SMCC, або сукцинімідил-4-(N-малеїнідометил)циклогексан-1-карбоксилат. Кінець NHS (N-гідроксисукцинімід) реагує з первинними амінами, які в умовах кон'югації при pH ~7 є оптимальними. Як тільки комплекс утворений, малеїнімідна частина SMCC може бути оброблена іншим білком/пептидом, що містить вільну сульфгідрильну групу, що відбувається з надзвичайно високою швидкістю, ніж утворення амідів в початковій реакції. Результатом є зв'язок від двома білками, наприклад, кон'югати "антитіло-фермент". Заявка проілюстрована одержанням перехресно-зшитих Fab" фрагментів з пероксидазою хрину (Ishikwa, et. al., 1983a, b; Yoshitake et al., 1982a, b; Imagawa et al, 1982; Uto et al., 1991). Застосування сульфо SMCC (сульфосукцинімідил-4-(N-малеїнідометил)циклогексан-1-карбоксилат) дозволяє забезпечити розчинність у воді таким чином, що органічна стадія солюбілізації не потрібна, дозволяючи більшу гнучкість і менше зниження активності в реагуванні з білками. Лізинільні залишки та амінокінцеві залишки можуть реагувати з ангідридами бурштинової або інших карбонових кислот, які змінюють заряд лізинільних залишків. Інші придатні реактиви для дериватизації залишків, що містять альфа-аміногрупу, включають імідоестери, такі як метилпіколінімідат; піридоксальфосфат; піридоксаль; хлорборгідрид; тринітробензолсульфонову кислоту; О-метилізосечовину; 2,4-пентандіон; і каталізована трансаміназою реакція з гліоксидом.

Аргінінільні залишки можуть бути модифіковані реакцією з будь-яким або комбінацією декількох звичайних реактивів, зокрема, фенілгліоксаль, 2,3-бутандіон, 1,2-циклогександіон та нінгідрин. Дериватизація аргінінільних залишків вимагає, щоб реакцію здійснювали в лужних умовах через високе значення рКа функціональної групи гуанідину. До того ж, зазначені реактиви можуть реагувати з групами лізину, а також епсилон-аміногрупою аргініну.

Специфічна модифікація тирозильних залишків детально вивчена, з особливим інтересом до введення спектральних міток в тирозильні залишки реакцією з ароматичними сполуками діазонію або тетранітрометану. Частіше за все, N-ацетилімідизол і тетранітрометан застосовують для утворення О-ацетильних похідних і 3-нітропохідних тирозилу, відповідно.

Карбоксильні групи (аспартил або глутаміл) бічного ланцюга можуть бути селективно модифіковані реакцією з карбодіїмідом ( $\text{R}'\text{-N}=\text{C}=\text{N-R}'$ ), таким як 1-циклогексил-3-(2-морфолініл-(4-етил)карбодіїмід або 1-етил-3-(4-азоніа-4,4-диметилпентил)карбодіїмід. До того ж, аспартильні і глутамільні залишки можуть бути перетворені на аспарагінільні та глутамінільні залишки реакцією з іонами амонію.

Глутамінільні та аспарагінільні залишки можуть бути дезамідовані до відповідних глутамільних та аспартильних залишків. Альтернативно, зазначені залишки піддають дезамідуванню в м'яких кислих умовах. Будь-яка форма цих залишків знаходиться в межах контексту даного винаходу.

Цистеїнільні залишки можуть бути замінені на залишки амінокислот або інші фрагменти з метою вилучення можливості утворення дисульфідних зв'язків або, з іншого боку, з метою стабілізації перехресного зшивання. Див., наприклад, Bhatnagar et al. (1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9. Дериватизація за допомогою біфункціональних агентів є придатною для перехресного зшивання пептидів або їх функціональних похідних з нерозчинною матрицею основи або з іншим макромолекулярним носієм. Звичайно використані агенти для перехресного зшивання включають, наприклад, 1,1-біс(діазаацетил)-2-фенілетан, глутаральдегід, естери N-гідроксисукциніміду, наприклад, ефіри з 4-азидосаліциловою кислотою, гомобіфункціональні імідоестери, зокрема, дисукцинімідильні естери, такі як 3,3'-дитіобіс(сукцинімідилпропіонат), і біфункціональні малеїніміди, такі як біс-N-малеїнімідо-1,8-октан. Агенти для дериватизації, наприклад, метил-3-[(п-азидофеніл)дитіо]пропіонімідат дають проміжні сполуки, що піддаються фотоактивації, здатні до утворення перехресних зв'язків в присутності світла. Альтернативно, реакційноздатні нерозчинні матриці, такі як активовані ціаногенбромідом вуглеводні і реакційноздатні субстрати, описані в Патентах США №№ 3,969,287; 3,691,016; 4,195,128; 4,247,642; 4,229,537; і 4,330,440 використовуються для іммобілізації білка.

Вуглеводневі групи (олігосахарид) можуть бути придатним чином приєднані до сайтів, відомих як сайти глікозилювання в білках. Загалом, О-зв'язані олігосахариди приєднані до залишків серину (Ser) або треоніну (Thr), тоді як N-зв'язані олігосахариди приєднані до залишків аспарагіну (Asn), якщо вони є частиною послідовності Asn-X-Ser/Thr, де X може бути будь-якою амінокислотою, окрім проліну. X переважно являє собою одну з 19 природних амінокислот, окрім проліну. Структури N-зв'язаних та О-зв'язаних олігосахаридів і цукрових залишків, знайдені в кожному виді, є різними. Один з видів цукрів, який звичайно знаходять на обох, являє собою N-ацетилнейрамінову кислоту (позначається як сіалова кислота). Сіалова кислота звичайно являє собою кінцевий залишок як N-зв'язаних, так і О-зв'язаних олігосахаридів і, завдяки негативному заряду, може надавати кислотних властивостей глікозилюваній сполуці. Такий сайт(и) можуть бути інкорпоровані в лінкерні сполуки за даним винаходом і, переважно, глікозилюються клітиною в ході рекомбінантного продукування поліпептидних сполук (наприклад, в ссавцевих клітинах, таких як CHO, BHK, COS). Однак, такі сайти можуть бути додатково глікозилювані за допомогою синтетичних або напівсинтетичних методик, відомих в даній галузі.

Інші можливі модифікації включають гідроксилювання проліну і лізину, фосфорилювання гідроксильних груп серильних або треонільних залишків, окиснення атома сірки в Cys, метилювання альфа-аміногруп бічних ланцюгів лізину, аргініну і гістидину. Creighton, *Proteins: Structure and Molecule Properties* (W. H. Freeman & Co., San Francisco), pp. 79-86 (1983).

Сполуки за даним винаходом також можуть бути змінені на рівні ДНК. Послідовність ДНК будь-якої частини сполуки може бути змінена на кодони, більш сумісні з вибраною клітиною-хазяїном. Оптимізовані кодони для *E. coli*, що є переважною клітиною-хазяїном, відомі в даній галузі. Кодони можуть бути заміщені таким чином, щоб вилучити рестрикційні сайти або включити "мовчазні" рестрикційні сайти, які можуть допомагати в обробці ДНК у вибраній клітині-хазяїні. Носій, лінкер і послідовності ДНК пептиду можуть бути змінені таким чином, щоб включати будь-яку із змін вищенаведеної послідовності. Похідні, кон'юговані з ізотопом та/або токсином. Інший набір придатних похідних являє собою вищеописані молекули, кон'юговані з токсинами, мітками або радіоізотопами. Такі сполуки є особливо придатними для молекул, що включають пептидні послідовності, які зв'язуються з клітинами пухлини або патогеном. Такі молекули можуть бути використані як терапевтичні агенти, або як допоміжний засіб до хірургічного втручання (наприклад, спрямоване радіоімунним чином хірургічне втручання або RIGS), або як діагностичні агенти (наприклад, радіоімунодіагностичні агенти або RID). Як терапевтичні агенти, такі кон'юговані похідні забезпечують цілий ряд переваг. Вони полегшують застосування токсинів і радіоізоотопів, які були б токсичними при введенні без специфічного зв'язування, яке забезпечує пептидна послідовність. Вони також можуть зменшувати побічні ефекти, які супроводжують застосування опромінення і хіміотерапії, дозволяючи застосування нижчих ефективних доз партнера сполуки. Придатні партнери сполуки включають:

- радіоізотопи, такі як  $^{90}\text{Ітрій}$ ,  $^{131}\text{Йод}$ ,  $^{225}\text{Актиній}$  і  $^{213}\text{Вісмут}$ ;
- токсин кліщовини, токсини мікробіологічного походження, такі як ендотоксин *Pseudomonas* (наприклад, PE38, PE40), і т. п.;
- молекули партнера в системах захоплення (див. нижче);
- біотин, стрептавідин (придатні як молекули партнера в системах захоплення або як мітки, особливо для діагностичного застосування); і
- цитотоксичні агенти (наприклад, доксорубіцин).

Одним з придатних способів адаптації таких кон'югованих похідних є застосування в системі захоплення. У такій системі молекула за даним винаходом буде включати молекулу захоплення із слабкою активністю. Дана молекула захоплення може специфічно зв'язуватися з окремою ефекторною молекулою, що включає, наприклад, токсин або радіоізоотоп. Як кон'юговану з носієм молекулу, так і ефекторну молекулу вводять пацієнту. У такій системі ефекторна молекула демонструє короткий період напіввиведення; за винятком випадків, якщо вона зв'язана з кон'югованою з носієм молекулою захоплення, таким чином мінімізуючи будь-які токсичні ефекти. Кон'югована з носієм молекула буде мати відносно довгий період напіввиведення, але буде здійснювати слабку дію і не буде токсичною. Специфічні частини зв'язування обох молекул можуть бути частиною відомої специфічної пари зв'язування (наприклад, біотин, стрептавідин) або можуть походити від способів генерації пептиду, наприклад, таких як описані в даному описі.

Такі кон'юговані похідні можуть бути одержані за способами, відовими в даній галузі. У випадку ефекторних молекул білка (наприклад, ендотоксин *Pseudomonas*), такі молекули можуть експресуватися як термоядерні білки з корелятивних конструктів ДНК. Кон'юговані похідні радіоізоотопу можуть бути одержані, наприклад, як описано для антитіла BEXA (Coulter).

Похідні, що включають цитотоксичні агенти або мікробні токсини, можуть бути одержані, наприклад, як описано для антитіла BR96 (Bristol-Myers Squibb). Молекули, які використовують в системах захоплення, можуть бути одержані, наприклад, як описано в патентах, патентних заявках і публікаціях NeoRx. Молекули, які використовують для RIGS і RID, можуть бути одержані, наприклад, у відповідності до патентів, патентних заявок і публікацій NeoProbe.

Носій

Винахід вимагає присутності як мінімум одного носія, приєднаного до пептиду через N-кінець, C-кінець або бічний ланцюг із залишків амінокислот. Множинні носії також можуть бути використані. В одному аспекті ділянка Fc являє собою носій. Ділянка Fc може бути злита з N- або C-кінцями пептидів або з N- та C-кінцями. У різних варіантах винаходу компонент Fc являє собою природний Fc або варіант Fc. Джерело природного Fc імуноглобуліну в одному аспекті має людського походження і в альтернативних варіантах може належати до будь-якого класу імуноглобулінів. Природні ділянки Fc складаються з мономерних поліпептидів, які можуть бути з'єднані в димерній або мультимерній формі ковалентними (тобто, дисульфідними) та/або нековалентними зв'язками. Кількість міжмолекулярних дисульфідних зв'язків від мономерними субодинами природних молекул Fc варіює від 1 до 4 в залежності від класу (наприклад, IgG, IgA, IgE) або підкласу (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgGA2). Один з прикладів природного Fc являє собою дисульфід-зв'язаний димер, що є результатом розщеплення IgG папаїном (див. Ellison et al. (1982), *Nucleic Acids Res.* 10: 4071-9).

Слід відзначити, що мономерні Fc будуть спонтанно димеризуватися, якщо присутні відповідні залишки цистеїну, якщо тільки не присутні конкретні умови, які запобігають димеризації шляхом утворення дисульфідних зв'язків. Навіть якщо залишки цистеїну, які в нормі утворюють дисульфідні зв'язки в димері Fc, вилучені або замінені на інші залишки, мономерні ланцюги загалом утворюють димер шляхом нековалентної взаємодії. Термін "Fc" в даному описі застосовується для позначення будь-якої з таких форм: природний мономер, природний димер (зв'язаний дисульфідними зв'язками), модифіковані димери (зв'язані дисульфідними та/або нековалентними зв'язками), і модифіковані мономерні (тобто, похідні). Як наголошується, варіанти Fc являють собою придатний носій в межах контексту даного винаходу. Природний Fc може бути екстенсивно модифікованим з метою утворення варіанту Fc, що забезпечує зв'язування з рятувальним рецептором; див., наприклад WO 97/34631 і WO 96/32478. У таких варіантах Fc можуть бути вилучені один або більше сайтів природного Fc, які забезпечують конструктивні особливості або функціональну активність, що не вимагається від злитих молекул за даним винаходом. Такі сайти можуть бути вилучені, наприклад, шляхом заміни або вилучення залишків, вставки залишків в сайт, або вкорочення частин, що містять сайт. Вставлені або замінені залишки можуть також бути являти собою змінні амінокислоти, такі як пептидоміметики або D-амінокислоти. Варіанти Fc можуть бути бажаними з ряду причин, деякі з таких причин описані в даному описі. Приклади варіантів Fc включають молекули і послідовності, в яких:

1. Сайти, залучені до утворення дисульфідних зв'язків, вилучені. Таке вилучення дає можливість уникати реакцій з іншими присутніми білками, що містять цистеїн, в клітині-хазяїні, яку використовують для продукування молекул за винаходом. Для даної мети сегмент, що містить цистеїн, на N-кінці, може бути вкорочений або залишки цистеїну можуть бути вилучені або замінені на інші амінокислоти (наприклад, аланін, серил). Навіть, якщо залишки цистеїну вилучені, одноланцюгові ділянки Fc можуть все ж утворювати димерну ділянку Fc, яка утримується разом за допомогою нековалентних зв'язків.

2. Природний Fc змінений таким чином, щоб зробити його більш сумісним з вибраною клітиною-хазяїном. Наприклад, можна вилучити послідовність РА біля N-кінця типового природного Fc, яка може бути розпізнана травним ферментом *E. coli*, таким як пролінімінопептидаза. Можна також додати N-кінцевий залишок метіоніну, особливо, якщо молекула експресується рекомбінантним чином в бактеріальній клітині, такої як *E. coli*.

3. Частина N-кінця природного Fc вилучена з метою запобігання гетерогенності на N-кінці при експресії у вибраній клітині-хазяїні. Для даної мети можна видалити будь-який з перших 20 залишків амінокислот на N-кінці, особливо в положеннях 1, 2, 3, 4 і 5.

4. Один або більше сайтів глікозилювання вилучені. Залишки, які звичайно є глікозилюваними (наприклад, залишок аспарагіну), можуть давати цитолітичну реакцію. Такі залишки можуть бути видалені або замінені на неглікозилювані залишки (наприклад, аланін).

5. Сайти, залучені до взаємодії з комплементом, наприклад, сайт зв'язування C1q, вилучені. Наприклад, можна видалити або замінити послідовність ЕКК людського IgG1. Рекрутмент комплексу може не бути переважним для молекул за даним винаходом і, таким чином, його можна уникнути за допомогою такого варіанту Fc.

6. Вилучені сайти, що впливають на зв'язування з рецепторами Fc, окрім "рятувального" рецептора. Природний Fc може містити сайти для взаємодії з деякими білими клітин крові, які не потрібні для злитих молекул за даним винаходом і, таким чином, їх можна усунути.

7. Сайт ADCC вилучений. Сайти ADCC відомі в даній галузі; див., наприклад, Moles. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992) щодо сайтів ADCC в IgG1. Такі сайти також не потрібні для злитих молекул за даним винаходом і, таким чином, можуть бути вилучені.

8. Якщо природний Fc походить з нелюдського антитіла, природний Fc може бути гуманізованим. Звичайно, для гуманізації природного Fc можна замінити вибрані залишки в нелюдському природному Fc на залишки, які звичайно присутні в людському природному Fc. Методи гуманізації антитіла добре відомі в даній галузі.

Альтернативний носій являє собою білок, поліпептид, пептид, антитіло, фрагмент антитіла або молекулу невеликого розміру (наприклад, пептидоміметичну сполуку), здатну до зв'язування з "рятувальним" рецептором. Наприклад, можна використовувати як носій поліпептид, як описано в Патенті США 5,739,277, виданому 14 квітня 1998 р. Presta et al. Пептиди також можуть бути вибрані методом показу фага для зв'язування з "рятувальним" рецептором FcRn. Такі сполуки, що зв'язуються з "рятувальним" рецептором, також включені до значення "носія" і знаходяться в межах контексту даного винаходу. Такий носій необхідно вибрати для збільшення періоду напіввиведення (наприклад, усунення послідовностей, які розпізнаються протеазами) і зменшення імуногенності (наприклад, вибір на користь не імуногенних послідовностей, як знайдено в галузі гуманізації антитіла).

Варіанти, аналоги або похідні частини Fc можуть бути сконструйовані, наприклад, шляхом різноманітних замін залишків або послідовностей.

Варіант (або аналог) поліпептиду включає варіанти вставки, де один або більше залишків амінокислоти доповнюють амінокислотну послідовність Fc. Вставки можуть бути розміщені на кожному з кінців або обох кінцях білка, або можуть бути розміщені в межах внутрішніх ділянок амінокислотної послідовності Fc. Варіанти вставки, з додатковими залишками на кожному кінці або обох кінцях, можуть включати наприклад, злиті білки і білки, що включають амінокислотні мітки. Наприклад, молекула Fc, може необов'язково містити N-кінцевий Met, особливо, якщо молекула експресується рекомбінантним чином в бактеріальній клітині, такий як E. coli.

У варіантах делеції Fc один або більше залишків амінокислот в поліпептиді Fc вилучені. Делеція може бути здійснена на одному або обох кінцях поліпептиду Fc, або з видаленням одного або більше залишків в межах послідовності амінокислот Fc. Варіанти делеції, таким чином, охоплюють всі фрагменти послідовності поліпептиду Fc.

У варіантах заміни Fc, один або більше залишки амінокислот поліпептиду Fc вилучені та замінені на альтернативні залишки. В одному аспекті заміни є консервативними за своєю природою, і консервативні заміни даного типу добре відомі в даній галузі. Альтернативно, винахід також охоплює заміни, які є не консервативними. Приклади консервативних замін описані в Lehninger, [Biochemistry, 2nd Edition; Worth Publishers, Inc. New York (1975), pp.71-77] і наведені нижче.

#### Консервативні Заміни I

Характеристика бічного ланцюга	Амінокислота
Неполярний (гідрофобний):	
A. Аліфатичний	A L I V P
B. Ароматичний	F W
C. Сірковмісний	M
D. Граничний	G
Незаряджений, полярний:	
A. Гідроксильний	S T Y
B. Аміди	N Q
C. Сульфгідрильний	C
D. Граничний	G
Позитивно заряджений (основний)	K R H
Негативно заряджений (кислотний)	D E

Альтернативні приклади консервативних замін наведені нижче.

## Консервативні Заміни II

Оригінальний залишок	Приклад заміни
Ala (A)	Val, Leu, Ile
Arg (R)	Lys, Gln, Asn
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg
Asp (D)	Glu
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe,
Leu (L)	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys (K)	Arg, Gln, Asn
Met (M)	Leu, Phe, Ile
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala
Pro (P)	Gly
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser
Val (V)	Ile, Met, Leu, Phe, Ala

Наприклад, залишки цистеїну можуть бути вилучені або замінені на інші амінокислоти, щоб попередити утворення деяких або всіх поперечних дисульфідних зв'язків для послідовностей Fc. Кожен залишок цистеїну може бути вилучений та/або замінений на інші амінокислоти, такі як Ala або Ser. Як інший приклад, модифікація також може бути здійснена для введення заміни (1) амінокислоти, з метою вилучення сайту зв'язування з рецептором Fc; (2) вилучення сайту зв'язування комплементу (C1q); та/або (3) усунення антитіло-залежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC). Такі сайти відомі в даній галузі, і будь-які відомі заміни знаходяться в межах контексту визначення Fc в даному описі. Наприклад, див. Molecular Immunology, Vol. 29, No. 5, 633-639 (1992) з урахуванням сайтів залежної від антитіл цитотоксичності (ADCC) в IgG1.

Також, один або більше залишків тирозину можуть бути замінені на залишки фенілаланіну. Крім того, різноманітні інші вставки, делеції та/або заміни амінокислот також розглядаються і знаходяться в межах контексту даного винаходу. Консервативні заміни амінокислот загалом будуть переважними. До того ж, модифікація може набувати форми змінених амінокислот, таких як пептидоміметичні або D-амінокислоти. Послідовності Fc сполуки також можуть бути дериватизовані, як описано в даному описі для пептидів, тобто, нести інші модифікації, окрім вставки, делеції або заміни залишків амінокислот. Переважно, модифікації є ковалентними за своєю природою, і включають наприклад, хімічний зв'язок з полімерами, ліпідами, іншими органічними та неорганічними фрагментами. Похідні за винаходом можуть бути одержані з метою збільшення періоду напіввиведення з кровотоку, або можуть бути розроблені таким чином, щоб покращити націлювання поліпептиду на цільові клітини, тканини або органи.

Також можна використовувати ділянку зв'язування з "рятувальним" рецептором інтактної молекули Fc як частину сполуки Fc за винаходом, наприклад, як описано у WO 96/32478 під назвою "Змінені поліпептиди із збільшеним періодом напіввиведення". Додатковими членами класу молекул, позначених як Fc в даному описі, є такі, як описане у WO 97/34631 під назвою "Імуноглобулін-подібні ділянки із збільшеним періодом напіввиведення". Обидва опубліковані заявки РСТ, процитовані в даному параграфі, таким чином, включені шляхом посилання.

Компоненти водорозчинних полімерів

Сполуки за винаходом можуть додатково включати як мінімум один водорозчинний полімер (WSP). Фрагмент молекули водорозчинного полімеру може бути розгалуженим або нерозгалуженим. Для терапевтичного застосування в одержанні кінцевого продукту, полімер є фармацевтично прийнятним. Загалом, бажаний полімер вибирають на базі таких міркувань, як "чи буде кон'югат полімеру застосовуватися з терапевтичною метою", і якщо так, бажані дози, розглядають тривалість знаходження в кровотоку, резистентність до протеолізу і т.п. В різних аспектах середня молекулярна маса кожного водорозчинного полімеру становить від приблизно



2 кДа до приблизно 100 кДа, від приблизно 5 кДа до приблизно 50 кДа, від приблизно 12 кДа до приблизно 40 кДа і від приблизно 20 кДа до приблизно 35 кДа. В іншому аспекті молекулярна маса кожного полімеру становить від приблизно 6 кДа до приблизно 25 кДа. Термін "про" в даному описі вказує, що в препаратах водорозчинного полімеру молекулярна маса деяких молекул буде більшою, а деяких - меншою, ніж заявлена молекулярна маса. Загалом, чим вища молекулярна маса або більше розгалужень, тим більше співвідношення полімер/білок. Інші розміри можуть бути використані, в залежності від бажаного терапевтичного профілю, в тому числі, наприклад, тривалості вивільнення; впливу, якщо він існує, на біологічну активність; легкості обробки; ступеню або відсутності антигенності та інших відомих видів впливу водорозчинного полімеру на терапевтичний білок.

Водорозчинний полімер необхідно приєднати до поліпептиду або пептиду з урахуванням впливу на функціональні або антигенні домени поліпептиду або пептиду. Загалом, хімічна дериватизація може бути здійснена в будь-яких придатних умовах, які використовують для реакції білка з активованою молекулою полімеру. Активація груп, які можуть бути використані для з'єднання водорозчинного полімеру з одним або більше білків, включають, не обмежуючись ними, сульфон, малеїнімід, сульфгідрил, тіол, трифлат, трезилат, азиридин, оксиран і 5-піридил. При приєднанні до пептиду відновлювальним алкілуванням, вибраний полімер повинен містити одну реакційноздатну альдегідну групу, таким чином, що контролюється ступінь полімеризації.

Придатні, прийнятні з клінічної точки зору, водорозчинні полімери включають, не обмежуючись ними, ПЕГ, поліетиленгліколь, пропіональдегід, співполімери етиленгліколю/пропіленгліколю, монометокси-поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлозу, поліацеталі, полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон, полі-1,3-діоксолан, полі-1,3,6-триоксан, співполімер етилену/малеїнового ангідриду, полі(.бета.-амінокислоти) (гомополімери, або випадкові співполімери), полі(н-вінілпіролідон) поліетиленгліколь, гомополімери поліпропіленгліколю (ППГ) та інших поліалкіленоксидів, співполімери поліпропіленоксиду/етиленоксиду, поліоксиетильовані поліюли (ПОГ) (наприклад, гліцерин) та інші поліоксиетильовані поліюли, поліоксиетильований сорбітол або поліоксиетильована глюкоза, кислоти товстого кишечника кислоти або інші вуглеводні полімери, Ficoll або декстран та їх суміші.

Водорозчинні полімери також можуть бути виготовлені таким чином, щоб бути теплочутливими, як при утворенні оборотних термічних гелів. Приклади включають Tetronics, з чотирьохплечевим скелетом, і ПЕГ-(співполімери молочної та гліколевої кислот). Гідрофільні властивості полімерів можуть бути змінені шляхом заміни гідрофобних частин в ланцюгу полімеру. Прикладом цього є одержання співполімерів молочної та гліколевої кислот, де співвідношення молочної кислоти до гліколевої кислоти може бути збільшене, щоб забезпечити нижчу водорозчинність. Полімери з нижчою водорозчинністю можуть бути бажаними для певних цілей, наприклад, для збільшенні потенціалу взаємодії з мембранами клітин. При розведенні відповідне співвідношення фосфоліпідів може бути використане з метою індукування утворення міцел або ліпосом в розчині. Перевага такої системи може полягати в здатності до інкорпорації деякої частини білка в міцелу, з потенційною перевагою пролонгованої доставки. Фосфоліпід, здатний до утворення ліпосом або міцел, включає диміристоїлфосфатидилгліцерин (DMPG), диміристоїлфосфатидилхолін (DMPC), діолеїлфосфатидилхолін (DOPC), діолеїлфосфатидилгліцерин (DOPG) і придатні вторинні компоненти, що підсилюють міцність ліпосом, наприклад, холестерин. Деякі допоміжні речовини, такі як діетиланілін (DEA) oleth-10 фосфат і oleth 10-фосфат, здатні до утворення міцел в розчині.

Полісахаридні полімери являють собою інший вид водорозчинних полімерів, який може бути використаний для модифікації білка або пептиду. Модифікація білків або пептидів шляхом додавання полісахариду(ів), наприклад, глікозилювання, може збільшити період напіввиведення, зменшити антигенні властивості, підвищити стабільність і зменшити протеоліз. Декстрини являють собою полісахаридні полімери, що складаються з індивідуальних субодиниць глюкози, в основному зв'язаних  $\alpha$ 1-6 зв'язками. Декстран безпосередньо доступний в багатьох інтервалах молекулярної маси, і легко доступний в інтервалі молекулярної маси від приблизно 1 кДа до приблизно 70 кДа. Декстран являє собою придатний водорозчинний полімер для застосування в даному винаході як носій, окремо або в комбінації з іншим носієм (наприклад, Fc). Див., наприклад, WO 96/11953 та WO 96/05309. Повідомлялося про застосування декстрану, кон'югованого з терапевтичними або діагностичними імуноглобулінами; див., наприклад, Європейську патентну публікацію № 0 315 456, яка, таким чином, включена шляхом посилання. Декстран розміром від приблизно 1 кДа до приблизно 20 кДа є переважним, якщо декстран застосовують як носій у відповідності до даного винаходу.

В одному варіанті водорозчинний полімер являє собою ПЕГ, і винахід включає препарати,

де сполука модифікована таким чином, щоб включати будь-яку з форм ПЕГ, які використовують для дериватизації інших білків, наприклад, не обмежуючись ними, моно-(C1-C10)алкокси- або арилокси-поліетиленгліколь. Поліетиленгліколь пропіональдегід може забезпечувати переваги у виробництві за рахунок його стабільності у воді. Група ПЕГ може мати будь-яку придатну молекулярну масу і може бути лінійною або розгалуженою. Середня молекулярна маса ПЕГ, яка розглядається для застосування в інтервалах за винаходом, становить від приблизно 2 кДа до приблизно 100 кДа, від приблизно 5 кДа до приблизно 50 кДа, від приблизно 5 кДа до приблизно 10 кДа. В іншому аспекті, фрагмент ПЕГ має молекулярну масу від приблизно 6 кДа до приблизно 25 кДа. Групи ПЕГ загалом приєднані до пептидів або білків шляхом ацилювання або відновлювального алкілювання через реакційноздатну групу на фрагменті ПЕГ (наприклад, альдегідна, аміно, тіольна або ефірна група) до реакційноздатної групи на цільовому пептиді або білку (наприклад, альдегідна, аміно або ефірна група). Із застосуванням способів, описаних в даному описі, суміш молекул кон'югату полімеру/пептиду може бути одержана, і перевага, запропонована в даному описі, полягає в здатності вибрати пропорцію кон'югату полімер/пептид для включення в суміші. Таким чином, за бажанням, може бути одержана суміш пептидів з різними кількостями приєднаних фрагментів полімеру (тобто, нуль, один або два) з попередньо визначеною пропорцією кон'югату полімер/білок.

Придатна стратегія ПЕГилування (інші способи обговорюються детальніше в даному описі) синтетичних пептидів складається з об'єднання, шляхом формування кон'югатного зв'язку в розчині, пептиду і фрагмента ПЕГ, кожен з яких містить спеціальну функціональну групу, що є взаємно реакційноздатними одна по відношенню до одної. Пептиди можуть бути легко одержані за допомогою звичайного твердофазного синтезу. Пептиди "попередньо активують" за допомогою відповідної функціональної групи на специфічному сайті. Прекурсори очищують і повністю характеризують до реакції з ПЕГ фрагментом. Лігування пептиду з ПЕГ звичайно має місце у водній фазі і може легко контролюватися обернено-фазовою аналітичною ВЕРХ. Пегільовані пептиди можуть бути легко очищені препаративною ВЕРХ та охарактеризовані аналітичною ВЕРХ, аналізом амінокислоти і мас-спектрометрією з лазерною десорбцією.

#### Лінкери

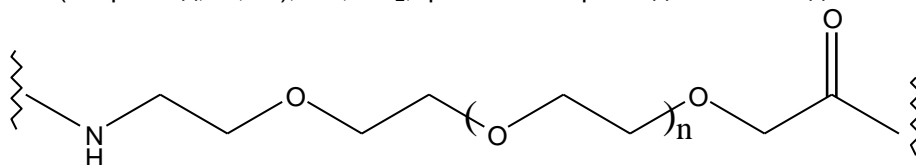
Будь-яка "лінкерна" група є необов'язковою, незалежно від того, розташовується вона між пептидами, між пептидом і носієм або між носієм і водорозчинним полімером. Якщо вона присутня, її хімічна структура не є критичною, оскільки вона служить перш за все розпіркою. Лінкер переважно складається з амінокислот, з'єднаних разом пептидними зв'язками. Таким чином, в переважних варіантах лінкер виготовляють з 1-20 амінокислот, з'єднаних пептидними зв'язками, де амінокислоти вибрані з 20 природних амінокислот. Деякі з таких амінокислот можуть бути глікозильованими, що буде добре зрозуміло фахівцям в даній галузі. У більш переважному варіанті 1-20 амінокислот вибрані з гліцину, аланіну, проліну, аспарагіну, глутаміну і лізину. Навіть більш переважно, лінкер складається з більшості амінокислот, які є стерично доступними, наприклад, гліцину та аланіну. Таким чином, переважні лінкери являють собою полігліцини (особливо (Gly)<sub>4</sub>, (Gly)<sub>5</sub>, (Gly)<sub>8</sub>, полі(Gly-Ala) та поліаланіни. Іншими конкретними прикладами лінкерів є:

(Gly)<sub>3</sub>Lys(Gly)<sub>4</sub> (SEQ ID NO: 1018);

(Gly)<sub>3</sub>AsnGlySer(Gly)<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 1019);

(Gly)<sub>3</sub>Cys(Gly)<sub>4</sub> (SEQ ID NO: 1020); та GlyProAsnGlyGly (SEQ ID NO: 1021).

Щоб пояснити наведену вище номенклатуру: наприклад, (Gly)<sub>3</sub>Lys(Gly)<sub>4</sub> позначає Gly-Gly-Gly-Lys-Gly-Gly-Gly-Gly. Комбінації Gly і Ala також є переважними. Лінкери, показані в даному описі, являють собою приклади; лінкери в межах контексту даного винаходу можуть бути набагато довшими і можуть включати інші залишки. Також можливим є використання непептидних лінкерів. Наприклад, алкільні лінкери, такі як -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(O)-, де s=2-20, можуть бути використані. Такі алкільні лінкери можуть бути додатково замінені на будь-яку групу, що не створює стеричних перешкод, наприклад, нижчий алкіл (наприклад, C1-C6), нижчий ацил, галоген (наприклад, Cl, Br), CN, NH<sub>2</sub>, феніл і т.п. Прикладом непептидного лінкера є лінкер ПЕГ,



де n є таким, що лінкер має молекулярну масу 100-5000 кДа, переважно 100-500 кДа. Пептидні лінкери можуть бути модифіковані таким чином, щоб утворити похідні в такій же формі, як викладено вище. Продукування поліпептидів і пептидів ідентифікований пептид може бути продукований в перетворених клітинах-хазяях із застосуванням методів рекомбінації ДНК. Якщо

компонент носія являє собою поліпептид, продукт злиття поліпептид- або пептид-носій може бути експресований, як єдиний об'єкт. Для цього рекомбінантну молекулу ДНК, що кодує пептид, спочатку одержують із застосуванням способів, добре відомих в даній галузі. Наприклад, послідовності, що кодують пептиди, можуть бути вирізані з ДНК із застосуванням

5 придатних рестрикційних ферментів. Альтернативно, молекула ДНК може бути синтезована із застосуванням хімічних методів синтезу, таких як метод фосфорамідату. Також, комбінація таких методів може бути застосована. У винаході, таким чином, пропонуються полінуклеотиди, що кодують сполуки за винаходом.

У винаході також пропонуються вектори, що кодують сполуки за винаходом у відповідному хазяїні. Вектор включає полінуклеотид, який кодує сполуки, функціонально з відповідними послідовностями контролю експресії. Способи здійснення такого функціонального зв'язку, перед або після того, як полінуклеотид вставлений у вектор, добре відомі. Послідовності для контролю експресії включають промотори, активатори, енхансери, оператори, рибосомальні сайти зв'язування, старт-сигнали, стоп-сигнали, сар сигнали, сигнали поліаденілювання, а також інші

10 сигнали, що приймають участь в контролі транскрипції або трансляції.

Результуючий вектор, що містить полінуклеотид, описаний в даному описі, застосовують для перетворення відповідного хазяїна. Дане перетворення може бути здійснене із застосуванням способів, добре відомих в даній галузі.

Будь-яка з великої кількості доступних і відомих клітин-хазяїв може бути використана в практиці даного винаходу. Вибір конкретного хазяїна залежить від цілого ряду факторів, визнаних в даній галузі. Вони включають, наприклад, взаємозамінність з вибраним вектором експресії, токсичність пептидів, кодованих молекулою ДНК, швидкість перетворення, легкість добування пептидів, характеристики експресії, біологічну безпеку та витрати. Баланс цих факторів повинен бути встановлений з урахуванням того, що не всі хазяї можуть бути однаково

20 ефективними з точки зору експресії конкретної послідовності ДНК. В межах наведених загальних директив придатні мікробні хазяї включають бактерії (наприклад, *E. coli*), дріжджі (наприклад, *Saccharomyces*) та грибки, комахи, рослини, ссавцеві клітини (зокрема, клітини людини) в культурі, або інших хазяїв, відомих в даній галузі.

Далі перетвореного хазяїна культивують та очищують. Клітини-хазяї можуть бути культивовані в звичайних умовах ферментації таким чином, що експресуються бажані сполуки. Такі умови ферментації добре відомі в даній галузі. Остаточо, пептиди очищують з культури за способами, добре відомими в даній галузі.

В залежності від клітини-хазяїна, яку використовують для експресії сполуки за винаходом, вуглеводневі групи (олігосахарид) можуть бути придатним чином приєднані до сайтів, що

35 доведено є сайтами глікозилювання в білках. Загалом, О-зв'язані олігосахариди приєднані до залишків серину (Ser) або треоніну (Thr), тоді як N-зв'язані олігосахариди приєднані до залишків аспарагіну (Asn), якщо останні є частиною послідовності Asn-X-Ser/Thr, де X може бути будь-якою амінокислотою, окрім проліну. X переважно являє собою одну з 19 природних амінокислот, окрім перераховують проліну. Структури N-зв'язаних та О-зв'язаних олігосахаридів і цукрових залишків, знайдені в кожному виді, є різними. Один з видів цукрів, який звичайно знаходять на

40 обох, являє собою N-ацетилнейрамінову кислоту (позначається як сіалова кислота). Сіалова кислота звичайно являє собою кінцевий залишок як N-зв'язаних, так і О-зв'язаних олігосахаридів і, завдяки негативному заряду, може надавати кислотних властивостей глікозилюваній сполуці. Такий сайт(и) можуть бути інкорпоровані в лінкерні сполуки за даним

45 винаходом і, переважно, глікозилюються клітиною в ході рекомбінантного продукування поліпептидних сполук (наприклад, в ссавцевих клітинах, таких як CHO, BHK, COS). Однак, такі сайти можуть бути додатково глікозилювані за допомогою синтетичних або напівсинтетичних методик, відомих в даній галузі.

Альтернативно, сполуки можуть бути одержані синтетичними способами. Наприклад, методи твердофазного синтезу можуть бути застосовані. Придатні методи добре відомі в даній галузі, і включають описані в Merrifield (1973), *Chem. Polypeptides*, pp. 335-61 (Katsoyannis and Panayotis eds.); Merrifield (1963), *J. Am. Chem. Soc.* 85: 2149; Davis et al. (1985), *Biochem. Intl.* 10: 394-414; Stewart and Young (1969), *Solid Phase Peptide Synthesis*; Патенти США 3,941,763; Finn et al. (1976), *The Proteins* (3rd ed.) 2: 105-253; and Erickson et al. (1976), *The Proteins* (3rd ed.) 2: 257-

50 527. Твердофазний синтез являє собою переважну техніку виготовлення індивідуальних пептидів, оскільки він є найреентабельнішим способом одержання пептидів невеликого розміру.

Сполуки, які містять дериватизовані пептиди або які містять непептидні групи, є особливо придатними з точки зору синтезу відомих методами органічної хімії.

Модифікація водорозчинного полімеру

Для одержання сполуки, ковалентно приєднаної до водорозчинного полімеру,

використовується будь-який спосіб, описаний в даному описі, або інакшим чином відомий в даній галузі. Способи одержання хімічних похідних поліпептидів або пептидів загалом включають стадії (а) реакцію пептиду з активованою молекулою полімеру (наприклад, реакційноздатний естер або альдегідне похідне молекули полімеру) в таких умовах, що поліпептид приєднується до однієї або більше молекул полімеру, і (b) одержання продукту(ів) реакції. Оптимальні умови реакції будуть визначені на базі відомих параметрів і бажаного результату. Наприклад, чим більше співвідношення молекул полімеру/білка, тим більший відсоток приєднаних молекул полімеру.

Біологічно активна молекула може бути з'єднана з полімером через будь-яку доступну функціональну групу із застосуванням стандартних способів, добре відомих в даній галузі. Приклади функціональних груп або полімеру, або біологічно активної молекули, яку може застосовувати для утворення таких зв'язків, включають аміно- і карбоксигрупи, тиольні групи, такі як містяться в цистеїні, альдегіди і кетони, а також гідроксигрупи, які містяться в залишках серину, треоніну, тирозину, гідроксипроліну і гідроксилізіну.

Полімер може бути активований шляхом сполучення реакційноздатної групи, такої як трихлор-s-триазин [Abuchowski, et al., (1977), J. Biol. Chem. 252:3582-3586, включена до даного опису шляхом посилання у всій її повноті], карбонілімідазол [Beauchamp, et al., (1983), Anal. Biochem. 131:25-33, включена до даного опису шляхом посилання у всій її повноті] або сукцинімідилсукцинат [Abuchowski, et al., (1984), Cancer Biochem. Biophys. 7:175-186, включена до даного опису шляхом посилання у всій її повноті] з функціональною аміногрупою на біологічно активній молекулі. В іншому способі сполучення відбувається утворення гліоксилільної групи на одній молекулі та амінооксигрупи, гіdraзиду або семікарбазиду на іншій молекулі, що є кон'югованою [Fields and Dixon, (1968), Biochem. J. 108:883-887; Gaertner, et al., (1992), Bioconjugate Chem. 3:262-268; Geoghegan and Stroh, (1992), Bioconjugate Chem. 3:138-146; Gaertner, et al., (1994), J. Biol. Chem. 269:7224-7230, кожна з яких включена до даного опису шляхом посилання у всій її повноті]. В інших способах відбувається утворення активного ефіру на вільній спиртній групі першої молекули, яка має бути кон'югована, із застосуванням хлорформіату або дисукцинімідалкарбонату, який може бути далі кон'югований з аміногрупою на іншій молекулі, що має бути кон'югована [Veronese, et al., (1985), Biochem. and Biotech. 11:141-152; Nitecki, et al., Патент США 5,089,261; Nitecki, Патент США 5,281,698, кожна з яких включена до даного опису шляхом посилання у всій її повноті]. Інші реакційноздатні групи, які можуть бути приєднані через вільні спиртні групи, наведені в Wright, EP 0539167A2 (включена до даного опису шляхом посилання у всій її повноті), де також описано застосування імідатів для сполучення через вільні аміногрупи.

Інші хімічні способи включають ацилювання первинних амінів цільової молекули із застосуванням NHS-естеру метокси-ПЕГ (O-[(N-сукцинімідилкарбоніл)-метил]-O'-метилполіетилєнглїколь). Ацилювання з використанням метокси-ПЕГ-NHS приводить до утворення амідного зв'язку, який усуне заряд з оригінального первинного аміну. В інших способах використовують м'яке окиснення цільової молекули в умовах, вибраних таким чином, щоб спрямувати реакції на всякий діол передостанньої глікозильної одиниці сіалової кислоти для окиснення до альдегіду. Глікоальдегід, який одержують в результаті, далі вводять в реакції з метокси-ПЕГ-гіdraзидом (O-(гіdraзинкарбонілметил)-O'-метилполіетилєнглїколь) для утворення напівстійкого гіdraзону між ПЕГ та цільовою молекулою. Гіdraзон далі відновлюють за допомогою натрію ціаноборгідриду для утворення стабільного кон'югату ПЕГ. Див. наприклад, Патент США 6,586,398 (Kinstler, et al., 1 липня 2003 р.), включений до даного опису шляхом посилання у всій його повноті.

У конкретних заявках, що стосуються способів хімічної модифікації, наприклад, Патент США 4,002,531 (включений до даного опису шляхом посилання у всій його повноті) заявлено, що відновлювальне алкілювання застосовують для приєднання молекул поліетилєнглїколю до ферменту. В Патенті США 4,179,337 (включений до даного опису шляхом посилання у всій його повноті) розкрито кон'югати ПЕГ/білок, які включають, наприклад, ферменти та інсулін. В Патенті США 4,904,584 (включений до даного опису шляхом посилання у всій його повноті) розкрито модифікацію певної кількості залишків лізіну в білках для приєднання молекул поліетилєнглїколю через реакційноздатні аміногрупи. В Патенті США 5,834,594 (включений до даного опису шляхом посилання у всій його повноті) розкрито істотною мірою не імуногенний водорозчинний кон'югат ПЕГ/білок, що включає, наприклад, білки IL-2, альфа інтерферону та IL-1RA. Способи, описані Nakimi et al., включають використання унікальних лінкерів для з'єднання різноманітних вільних аміногруп білка з ПЕГ. В Патентах США 5,824,784 і 5,985,265 (кожний з якого включений до даного опису шляхом посилання у всій його повноті) викладено способи, що дозволяють селективну хімічну модифікацію N-кінця білків та їх аналогів, зокрема, G-CSF і

консенсусний інтерферон. Важливо, що такі модифіковані білки забезпечують переваги з точки зору стабільності білка, а також з точки зору обробки.

Також використовують модифікацію водорозчинного полімеру, описану у Francis et al., In: Stability of protein pharmaceuticals: in vivo pathways of degradation and strategies for protein stabilization (Eds. Ahern., T and Manning, M C.) Plenum, N Y., 1991 (включений до даного опису шляхом посилання у всій його повноті). В іншому аспекті застосовують спосіб описаний у Delgado et al., "Coupling of PEG to Protein By Activation With Tresyl Chloride, Applications In Immunoaffinity Cell Preparation", In: Fisher et al., eds., Separations Using Aqueous Phase Systems, Applications In Cell Biology and Biotechnology, Plenum Press, N.Y., N.Y., 1989 pp 211-213 (включений до даного опису шляхом посилання у всій його повноті), що включає застосування трезилхлориду, який не приводить до утворення лінкерних груп між фрагментом водорозчинного полімеру і фрагментом поліпептиду В інших аспектах, приєднання водорозчинного полімеру здійснюється шляхом використання N-гідроксисукцинімідолових естерів карбоксиметилметоксиполіетиленгліколю, також відомих в даній галузі.

Інші варіанти опису модифікації цільової молекули за допомогою водорозчинного полімеру, див., наприклад, в Патентній заявці США № 20030096400; EP 0 442724A2; EP 0154316; EP 0401384; WO 94/13322; Патентах США 5,362,852; 5,089,261; 5,281,698; 6,423,685; 6,635,646; 6,433,135; Міжнародній заявці WO 90/07938; Gaertner and Offord, (1996), Bioconjugate Chem. 7:38-44; Greenwald et al., Crit Rev Therap Drug Carrier Syst. 2000;17:101-161; Kopecek et al., J Controlled Release., 74:147-158, 2001; Harris et al., Clin Pharmacokinet. 2001;40(7):539-51; Zalipsky et al., Bioconjug Chem. 1997; 8:111-118; Nathan et al., Macromolecules. 1992;25:4476-4484; Nathan et al., Bioconj Chem. 1993;4:54-62; and Francis et al., Focus on Growth Factors, 3:4-10 (1992), розкриття яких включено до даного опису шляхом посилання в усій їх повноті.

#### Відновлювальне алкілювання

В одному аспекті ковалентне приєднання водорозчинного полімеру здійснюється шляхом відновлювального алкілювання за хімічними методиками модифікації, як передбачено в даному описі, для селективної модифікації N-кінцевої аміногрупи, з дослідженням одержаного продукту щодо бажаних біологічних характеристик, наприклад, в аналізах біологічної активності, описаних в даному описі.

У відновлювальному алкілюванні для приєднання водорозчинного полімеру до білка або пептиду використовують диференціальну реакційну здатність різних видів первинних аміногруп (наприклад, лізин проти N-кінця), доступних для дериватизації в конкретному білку. У відповідних умовах реакції відбувається істотною мірою селективна дериватизація білка на N-кінці полімером, що містить карбонільну групу.

Для відновлювального алкілювання, вибраний полімер(и) можуть містити єдину реакційноздатну групу альдегіду. Реакційноздатний альдегід, наприклад, являє собою поліетиленгліколь пропіональдегід, що є стабільним у воді, або його моно C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкокси- або арилалкокси- похідні (див. Патент США 5,252,714, включений до даного опису шляхом посилання у всій його повноті). В одному підході, відновлювальне алкілювання застосовують для кон'югації ПЕГ-альдегіду (O-(3-оксипропіл)-O'-метилполіетиленгліколь) з первинним аміном. За відповідних умов продемонстровано, що даний підхід дає кон'югати ПЕГ, переважно модифіковані через  $\alpha$ -амін на N-кінці білка.

Альдегідна функціональна група, придатна для кон'югації з біологічно активною молекулою, може генеруватися з функціональної групи, що містить суміжні аміно- і спиртову групи. У поліпептиді, наприклад, N-кінцевий серин, треонін або гідроксилізин може бути використаний для генерації функціональної альдегідної групи через окиснювальне розщеплення в м'яких умовах з використанням періодату. Такі залишки або їх еквіваленти можуть бути звичайно присутні, наприклад на N-кінці поліпептиду, і можуть бути зроблені доступними шляхом хімічного або ферментного розщеплення, або можуть бути введені рекомбінантними або хімічними способами. Умови реакції для генерації альдегіду звичайно включають додавання молярного надлишку натрію мета-періодату в м'яких умовах, з метою уникнення окиснення в інших положеннях білка. pH переважно становить приблизно 7,0. Типова реакція включає додавання 1,5 молярного надлишку натрію мета-періодату, з наступною інкубацією протягом 10 хвилин при кімнатній температурі в темряві.

Альдегідна функціональна група може бути з'єднана з активованим полімером, що містить гідразидну або семікарбазидну функціональну групу, з метою утворення зв'язку гідразону або семікарбазону. Гідразидвмісні полімери є комерційно доступними і можуть бути синтезовані, якщо необхідно, із застосуванням стандартних способів. ПЕГ гідразиди для застосування у винаході можуть бути одержані від Shearwater Polymers, Inc., 2307 Spring Branch Road, Huntsville, Ala. 35801 (на сьогоднішній день ж частиною Nektar Therapeutics, 150 Industrial Road,

San Carlos, CA 94070-6256). Альдегід з'єднують з полімером, змішуючи розчин двох компонентів і нагріваючи приблизно до 37 °C, витримуючи при цій температурі до тих пір, поки реакція істотною мірою не завершиться. Надлишок полімеру-гідразиду звичайно використовують з метою збільшення одержаної кількості кон'югату. Типова тривалість реакції становить 26 годин.

В залежності від термічної стабільності реагентів, температура і тривалість реакції можуть бути змінені таким чином, щоб забезпечити придатні результати. Детальне визначення умов реакції, як для окиснення, так і для сполучення, сформульовані в Geoghegan and Stroh, (1992), Bioconjugate Chem. 3:138-146, і в Geoghegan, Патент США 5,362,852, кожна з яких включена до даного опису шляхом посилання у всій її повноті.

У випадку відновлювального алкілювання відновлювальний агент повинен бути стабільним у водному розчині і переважно бути здатним до відновлення тільки основи Шиффа, утвореної в початковому способі відновлювального алкілювання. Відновлювальні агенти вибирають, не обмежуючись ними, з натрію боргідриду, натрію ціаноборгідриду, діетиламіноборату, триметиламіноборату і піридинборату.

pH реакції впливає на співвідношення полімеру до білка, яке має бути використано. Загалом, якщо pH реакції нижче, ніж pKa цільової реакційноздатної групи, більший надлишок полімеру до білка буде бажаним. Якщо значення pH є вищим, ніж цільове значення pKa, співвідношенню полімер/білок не повинно бути настільки великим (тобто, доступні більш реакційноздатні групи, тому необхідна менша кількість молекул полімеру).

Відповідно, в одному аспекті реакцію здійснюють при значенні pH, яке дозволяє використати різницю в значеннях pKa між ε-аміногрупами залишків лізину та α-аміногрупою N-кінцевого залишку білка. Такою селективною дериватизацією, приєднанням водорозчинного полімеру до білка, управляють; сполучення з полімером має місце в основному на N-кінці білка, тобто не відбувається істотної модифікації інших реакційноздатних груп, таких як аміногрупи лізину бічних ланцюгів.

В одному аспекті, таким чином, запропоновані способи ковалентного приєднання водорозчинного полімеру до цільової сполуки, які забезпечують істотною мірою гомогенне одержання молекул кон'югату водорозчинний полімер/білок, за відсутності подальшого екстенсивного очищення, яке необхідно у випадку застосування інших способів хімічної модифікації. Більш конкретно, якщо використовують поліетиленгліколь, описані способи дозволяють продукування ПЕГильованого на N-кінці білка, де відсутні лінкерні групи, що можуть бути антигенними, тобто, фрагмент поліетиленгліколю безпосередньо з'єднаний з фрагментом білка без потенційно токсичних побічних продуктів.

В залежності від вибраного способу приєднання водорозчинного полімеру, пропорція молекул водорозчинного полімеру, приєднаних до цільового пептиду або молекули білка, буде варіювати, а також буде варіювати їх концентраціями в реакційній суміші. Загалом, оптимальне співвідношення (з точки зору ефективності реакції, коли не потрібен надлишок білка або полімеру, який не вступає в реакцію) визначається на базі молекулярної маси вибраного водорозчинного полімеру. Крім того, при використанні способів, які включають неспецифічне приєднання і подальше очищення бажаних молекул, співвідношення може залежати від кількості доступних реакційноздатних груп (звичайно, аміногрупи).

#### Очищення

Спосіб одержання істотною мірою гомогенного, модифікованого водорозчинним полімером препарату в одному аспекті являє собою очищення в основному одного виду модифікованої сполуки з суміші сполук. Як приклад, істотною мірою гомогенні молекули спочатку розділяють іонообмінною хроматографією з метою одержання матеріалу, що демонструє характеристики заряду окремих молекул (навіть якщо інші молекули, що мають такий же очевидний заряд, можуть бути присутніми), після чого цільові молекули розділяють із застосуванням ексклюзивної хроматографії. Інші способи відомі та охоплюються винаходом, в тому числі, наприклад, РСТ WO 90/04606, опублікована 3 травня 1990 р., де описано спосіб фракціонування суміші аддуктів ПЕГ-білок, що включає розподіл аддуктів ПЕГ/білок у водній двофазовій системі, що містить ПЕГ.

Таким чином, один аспект даного винаходу являє собою спосіб одержання модифікованої водорозчинним полімером сполуки, що складається з (а) реакції сполуки, що містить більш ніж одну аміногрупу, з фрагментом водорозчинного полімеру в умовах відновлювального алкілювання, при значеннях pH, придатних для селективної активації α-аміногрупи на амінокінці фрагмента білка, таким чином, що вказаний водорозчинний полімер селективно приєднується до вказаної α-аміногрупи; і (b) одержання продукту реакції. Необов'язково, і особливо для терапевтичного продукту, продукт реакції відокремлюють фрагментів, що не прореагували.

Як з'ясовується шляхом побудови карти пептиду та N-кінцевим секвенуванням пептиду,

запропоновано препарат, що включає як мінімум 50 % ПЕГильованого пептиду в суміші ПЕГильованого пептиду і пептиду, що не прореагував. В інших варіантах запропоновано препарати, які включають як мінімум 75 % ПЕГильованого пептиду в суміші ПЕГильованого пептиду і пептиду, що не прореагував; як мінімум 85 % ПЕГильованого пептиду в суміші ПЕГильованого пептиду і пептиду, що не прореагував; як мінімум 90 % ПЕГильованого пептиду в суміші ПЕГильованого пептиду і пептиду, що не прореагував; як мінімум 95 % ПЕГильованого пептиду в суміші ПЕГильованого пептиду і пептиду, що не прореагував; і як мінімум 99 % ПЕГильованого пептиду в суміші ПЕГильованого пептиду і пептиду, що не прореагував.

Наступні приклади не мають не меті обмежувати винахід та ілюструють тільки приклади конкретних варіантів винаходу.

#### ПРИКЛАД 1

Збирання конструктору експресії mFc-TMP

Полінуклеотид, що кодує злитий білок TMP, який містить мишачу ділянку Fc (mFc-TMP), конструюють, поєднуючи нуклеотидні послідовності, що кодують окремо мишачий Fc і TMP (описаний в EP01124961A2). У першому колі ПЛР, компонент, що кодує мишачий Fc, ампліфікують за допомогою ПЛР праймерів 3155-58 (SEQ ID NO: 1022) і 1388-00 (SEQ ID NO: 1023).

3155-58: CCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTATCGA (SEQ ID NO: 1024)

3155-59: CCACCTCCACCTTTACCCGGAGAGTGGGAG (SEQ ID NO: 1025)

В ході окремої реакції, полінуклеотид, що кодує TMP, ампліфікують за допомогою праймерів 1209-85 (SEQ ID NO: 1026) і 3155-59 (SEQ ID NO: 1027).

1209-85: CGTACAGGTTTACGCAAGAAAATGG (SEQ ID NO: 1028)

1388-00: CTAGTTATTGCTCAGCGG (SEQ ID NO: 1029)

Одержані фрагменти ПЛР очищують на гелі та об'єднують в пробірці для другого круга ПЛР з праймерами 1209-85 (SEQ ID NO: 1030) і 1388-00 (SEQ ID NO: 1031). Продукт ПЛР даного другого круга ампліфікації очищують на гелі та розщеплюють рестрикційними ферментами NdeI і XhoI. Розщеплений фрагмент очищують та лігують у вектор pAMG21, попередньо розщеплений такими ж ферментами. Таку лігуючу суміш трансформують електропорацією в E. coli і наносять на середовище LB + канаміцин. Здійснюють скринінг колоній ПЛР і секвенуванням ДНК. Позитивний клон з послідовністю нуклеотиду (SEQ ID NO: 1032), що кодує злитий білок (SEQ ID NO: 1033) mFc-TMP, був ідентифікований і позначений як 6397.

Полінуклеотид, що кодує злитий білок "мишачий Fc-TMP" (SEQ ID NO: 1034)

1 GATTTGATTCTAGATTTGTT TTAACCTAATT AAAGGAGGAA TAACAT

Open RF:

ATGGTCGACGGTTG TAAGCCATGC ATTTGTACAG TCCCAGAAGT ATCATCTGTCT

101 TTCATCTTCC CCCCAGAGCC CAAGGATGTG CTCACCATTA CTCTGACTCC

151 TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG CAAGGATGAT CCCGAGGTCC

201 AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG TGCACACAGC TCAGACGCAA

251 CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC CGCTCAGTCA GTGAACTTCC

301 CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA GGAGTTCAA TGCAGGGTCA

351 ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA AAACCATCTC CAAAACCAAA

401 GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC ATTCCACCTC CCAAGGAGCA

451 GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG CATGATAACA GACTTCTTCC

501 CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGG ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC

45 551 TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA GATGGCTCTT ACTTCGTCTA

601 CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG GGAGGCAGGA AATACTTTCA

651 CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA ACCACCATAC TGAGAAGAGC

701 CTCTCCCACT CTCCGGGTAA AGGTGGAGGT GGTGGTATCG AAGGTCCGAC

751 TCTGCGTCAG TGGCTGGCTG CTCGTGCTGG TGGTGGAGGT GGCAGCGGAG

50 801 GTATTGAGGG CCCAACCTT CGCCAATGGC TTGCAGCACG CGCATAA

3' Sequence:

TCTCGAGGATCCG CGGAAAGAAG AAGAAGAAGA AGAAAGCCCCG AAAGG

Послідовність білка "мишачий Fc-TMP" (SEQ ID NO: 1035)

1 MVDGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLITLTPKVTCV VDISKDDPE

55 51 VQFSWFVDDV EVHTAQTPR EEQFNSTFRS VSELPIMHQD WLNGKEFKCR

101 VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP PPKEQMAKDK VSLTCMITDF

151 FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG SYFVYSKLVN QKSNWEAGNT

201 FTCSVLHEGL HNHHTKSL SPSGKGGGGG IEGPTLRQWL AARAGGGGGG

251 GGIEGPTLRQ WLAARA\*

ПРИКЛАД 2

## Ферментація штаму 6397

Ферментацію штаму 6397 ініціюють інокуляцією 500 мл стерилізованого бульйону Лурії (Luria) з культурою для інокуляції штаму в шейкерній колбі. Коли щільність клітини досягає 0,9 на довжині хвилі 600 нм, вміст застосовують для інокуляції ферментеру об'ємом 15 л, що містить 10 л комплексного середовища для росту (800 г гліцерину, 500 г триптикази, 3 г натрію цитрату, 40 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 20 г  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 5 мл засобу проти піноутворення Fluka P-2000, 10 мл мікроелементів [заліза хлорид 27,0 г/л, цинку хлорид 2,00 г/л, кобальту хлорид 2,00 г/л, натрію молібдат 2,00 г/л, кальцію хлорид 1,00 г/л, міді сульфат 1,90 г/л, борна кислота 0,50 г/л, марганцю хлорид 1,60 г/л, натрію цитрату дигідрат 73,5 г/л], 10 мл вітамінів [біотин 0,060 г/л, фолієва кислота 0,040 г/л, рибофлавін 0,42 г/л, піридоксину HCl 1,40 г/л, ніацин 6,10 г/л, пантотенова кислота 5,40 г/л, натрію гідроксид 5,30 мг/л], додають воду до 10 л). Температуру ферментера підтримують на рівні 37 °C і pH - на рівні 7, утримуючи рівні розчиненого кисню мінімум 30 % від рівню насичення. Коли щільність клітини досягає 13,1 одиниць оптичної щільності на довжині 600 нм, культуру індують додаванням 10 мл розчину 0,5 мг/мл N-(3-гексанойл)гомосерину лактону. Через 6 годин після індукування бульйон охолоджують до 10 °C, і урожай клітин збирають центрифугуванням при 4550 г протягом 60 хв при температурі 5 °C. Пасту клітини далі зберігають при температурі -80 °C.

## ПРИКЛАД 3

Повторне згортання білка Пасту *E. coli* (300 г) із штаму 6397, що експресує mFc-TMP, розчиняють в 2250 мл буферу лізису (50 мМ Трис HCl, 5 мМ EDTA, pH 8,0) і двічі пропускають крізь охолоджений мікрофлюїдизатор при 13 000 фунт/дюйм<sup>2</sup>. Далі гомогенат центрифугують при 11 300 g протягом 60 хв при температурі 4 °C. Супернатант відкидають, і гранулу ресуспендують в 2400 мл води з використанням подрібнювача тканин. Далі гомогенат центрифугують при 11300 g протягом 60 хв при температурі 4 °C. Супернатант відкидають, і гранулу ресуспендують в об'ємі 200 мл води з використанням подрібнювача тканин. Гомогенат центрифугують при 27,200 g протягом 30 хв при температурі 4 °C, і супернатант відкидають. Приблизно 12,5 % гранули ресуспендують в 28 мл 20 мМ Трис HCl, pH 8,0, з 35 мг лізоциму яєчного білка (Sigma, St. Louis, MO) з використанням подрібнювача для тканин та інкубують при 37 °C протягом 20 хв. Після інкубації суспензію центрифугують при 27,200 g протягом 30 хв при температурі 22 °C, і супернатант відкидають. Гранулу ресуспендують в 35 мл 8 М розчину гуанідину HCl, 50 мМ Трис HCl, pH 8,0, після чого додають 350 мкл 1 М розчину дитіотрейтолу (Sigma, St. Louis, MO) і матеріал інкубують при температурі 37 °C протягом 30 хв. Далі розчин центрифугують при 27 200 g протягом 30 хв при температурі 22 °C. Після цього супернатант переносять в 3.5 л буфера для повторного згортання (50 мМ основи Трис, 160 мМ аргініну HCl, 3 М сечовини, 20 % гліцерину, pH 9,5, 1 мМ цистеїну, 1 мМ цистаміну HCl) з обережним перемішуванням із швидкістю 1 мкл/хв при температурі 4 °C.

## ПРИКЛАД 4

## Очищення конструктів

Після інкубації приблизно протягом 40 год. при температурі 4 °C при обережному перемішуванні, розчин для повторного згортання, описаний в Прикладі 3, концентрують до об'єму 500 мкл із застосуванням апарату ультрафільтрації з тангенціальним потоком з картриджем 30 кДа (Satorius, Goettingen, Німеччина), з наступною діафільтрацією проти 3 л Q-буфера А (20 мМ Трис HCl, pH 8,0). Концентрований матеріал фільтрують крізь фільтр Ватман GF/A і колонку Q-Sepharose з швидким потоком об'ємом 86 мл (внутрішній діаметр 2,6 см) (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) із швидкістю 15 мкл/хв. Після промивання смоли декількома об'ємами колонки Q-буфера, білок елюють з використанням 20 об'ємів колонки лінійного градієнта до 60 % Q-буфера В (20 мМ Трис HCl, 1 М NaCl, pH 8,0) із швидкістю 10 мкл/хв. Фракції піку об'єднують в пул, і пул пропускають крізь шприцевий фільтр Mustang E (Pall Corporation, East Hills, NY) із швидкістю 1 мкл/хв. Профільтрований матеріал повторно фільтрують крізь целюлозний ацетатний фільтр з розміром отворів 0,22 мкм і зберігають при температурі -80 °C.

## ПРИКЛАД 5

## ПЕГилування білка

При перемішуванні до охолодженого (4 °C) розчину mFc-TMP (3,5 мл, 0,8 мг/мл) в 100 мМ натрій-ацетатному буфері, pH 5, що містить 20 мМ  $\text{NaCNBH}_3$ , додають 3,8 молярний надлишок метоксиполіетиленгліколю альдегіду (МПЕГ) (середня молекулярна маса 20 кДа) (Nektar). Перемішування реакційної суміші продовжують при такій же температурі. Ступінь модифікації білка протягом перебігу реакції контролюють ексклюзійною ВЕРХ з використанням колонки Superose 6 HR 10/30 (Amersham Biosciences), елюючи 0,05 М фосфатним буфером, що



містить 0,15 М NaCl, pH 7,0, із швидкістю 0,4 мкл/хв. Після проходження 16 годин дані ексклюзійної ВЕРХ показують, що більшість білка кон'югована до МПЕГ. В цій точці часу, якщо буфер реакційної суміші замінюють на 20 мМ буфер Трис/HCl, pH 8,12. Кон'югати МПЕГ-mFc-AMP2 ізолюють іонообмінною хроматографією з використанням колонки Hi Trap HP Q об'ємом 1 мл (Amersham Biosciences), врівноваженої 20 мМ буфером Трис/HCl, pH 8,12. Реакційну суміш завантажують на колонку із швидкістю потоку 0,5 мкл/хв, та альдегід МПЕГ, що не прореагував, елюють трьома об'ємами колонки стартового буфера. Лінійний градієнт (20 об'ємів колонки) від 0 % до 100 % 20 мМ буферу Трис/HCl, pH 8,12, що містить 0,5 М NaCl, застосовують для елюації кон'югатів білок-полімер. Фракції (2 мл), зібрані в ході розділення іонообмінною хроматографією, аналізують методом ексклюзійної ВЕРХ, як викладено вище. Фракцію, що містить моно- і ди-МПЕГ-MFC-TMP кон'югати в наближеному співвідношенні від 2,3 до 1 (за даними ексклюзійної ВЕРХ) концентрують і обробляють стерилізуючою фільтрацією.

#### ПРИКЛАД 6

##### Перевірка in vivo

Мишей BDF1 (Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts) розподіляють на групи по 10 тварин і вводять ін'єкційним способом в дні 0, 21 і 42 підшкірно розбавлювач (Фосфатний буферний розчин Дульбекко з вмістом 0,1 % альбуміну бичачої сироватки) або розбавлювача з 50 мкл кон'югованого білка моно- і ди-МПЕГ-MFC-TMP (як викладено вище) на кг маси тіла тварини. Кожна група була розділена на дві частини, і здійснений забір крові з ретроорбітальної пазухи (140 мкл) в змінних точках часу (дні 0, 3, 5, 7, 10, 12, 14, 19, 24, 26, 28, 31, 33, 40, 45, 47, 49, 52 і 59). В день 59 миші були анестезовані за допомогою ізофлурану, після чого забиті. Зібрану кров аналізували щодо повного і диференціального підрахунку із застосуванням автоматизованого аналізатора крові ADVIA 120 з програмним забезпеченням для обробки даних мишей (Bayer Diagnostics, New York, NY).

#### ПРИКЛАД 7

##### Ліофілізований людський Fc-TMP

##### Початкові скринінгові дослідження ліофілізованого препарату

Людське Fc-TMP пептидне антитіло, описане в даному описі в Прикладі 7, відповідає димерній формі SEQ ID NO: 1017, де людський Fc являє собою SEQ ID NO: 1, що містить ініціатор метіонін на N-кінці.

Стабільність Fc-TMP була оцінена декількома хроматографічними методами: обернено-фазова ВЕРХ, катіонообмінна ВЕРХ, ексклюзійна ВЕРХ та SDS-PAGE, всі з яких показали стабільність при підвищеній температурі. Препарати, концентрація яких варіює від 0,1 до 40 мг/мл, досліджували щодо хімічного та фізичного розкладу в температурних умовах прискореного старіння, охолодження і заморожування. Стабільність Fc-TMP була оцінена щодо змін pH і включення маніту або гліцин як агентів для формування маси та сахарози як ліопротектора. Маніт і сахароза були кінцеві кінцем вибрані для подальшої оптимізації після того, як інший кандидат не продемонстрував покращення стабільності білка. Твін-20 (полісорбат-20) також продемонстрував інгібування агрегації в умовах ліофілізації в інтервалі концентрації від 0,002 до 0,1 %. Наступні буфери досліджували в скринінгових дослідженнях в інтервалі pH 4-8: гліцин, сукцинат, гістидин, фосфат і Трис. За результатами скринінгових досліджень, Fc-TMP введений в препарат в буфері гістидину (pH 5) з додаванням невеликої кількості сумою Твіну-20 (0,004 %), який продемонстрував найбільшу оптимальність з точки зору стабільності.

##### Валідація сахарози і Твіну-20 в препараті Fc-TMP

Подальші зусилля з розробки були сконцентровані на валідації рівня сахарози, маніту і Твіну-20 в препараті при концентрації білка приблизно 0,5 мг/мл (з метою пристосування для передбачених вимог щодо дозування в клінічній практиці). Вплив сахарози, маніту і Твіну-20 з точки зору оптимізації стабільності був продемонстрований в цих дослідженнях. Додаткові дослідження були також розпочаті з метою урахування виробничих питань і проблем.

Сахароза є переважною з точки зору мінімізації хімічного розкладу при підвищеній температурі

Досліджували вплив варіюючих концентрацій сахарози і маніту на стабільність Fc-TMP. Білок був введений в концентрації 0,3 і 2 мг/мл з метою охоплення інтервалу концентрацій, що передбачається в клінічній практиці. Крім того, зразки були виготовлені з вмістом 0,004 % Твіну-20 та без нього. Співвідношення сахароза/маніт було змінено шляхом варіювання кількості та корекції рівня маніту при кожній концентрації сахарози, таким чином, щоб підтримувати ізотонічність. Розглядалися наступні співвідношення сахароза/маніт (виражені, як об'ємний відсоток маси, мас./об.): 0,2:5,1; 0,5:4,8; 1:4,5; 1,5:4,3 і 2:4.

Показано, що вищі співвідношення сахароза/маніт мінімізують хімічний розклад за даними

катіонообмінної та обернено-фазової ВЕРХ. Як показано в таблиці 39, відсоток головного піку порівнюють на початку і після зберігання Fc-TMP при підвищеній температури протягом 18 тижнів при температурі 37 °C. Найбільша втрата головного піку за даними катіонообмінної ВЕРХ відбувається в рідкому препараті (Fc-TMP введений в розчин, що містить 10 мМ ацетату, 5 % сорбіту, рН 5), з наступною ліофілізацією препарату з використанням 0,2, 0,5 і 1,0 % сахарози, відповідно. Захисний вплив сахарози у вигляді мінімізації хімічного розкладу також спостерігався за даними аналізу зразків методом обернено-фазової ВЕРХ після зберігання при підвищеній температурі (таблиця 39). Відсоток головного піку (визначений за даними аналізу Fc-TMP методом обернено-фазової ВЕРХ) суттєво знижується при низьких рівнях сахарози, але здається, що він не змінюється значущим чином в препаратах з концентрацією сахарози більше 1 %. Інтерпретовані в комплексі, одержані результати показують, що підтримка рівнів сахарози 1,5 % або вище є критичною для стабільності Fc-TMP в ході ліофілізації.

Таблиця 39

Fc-TMP в 10 мМ розчині гістидину, буферизованому Твіном-20 при рН 5  
Втрата головного піку за даними обернено-фазової та ексклюзійної ВЕРХ після 18 тижнів зберігання при 37 °C

Препарат	Обернено-фазова ВЕРХ		Ексклюзійна ВЕРХ	
	Точка часу 0	18 тижнів	Точка часу 0	18 тижнів
0,2 % сахарози, 5,1 % маніту	78,6	72,2	79,8	62,6
0,5 % сахарози, 4,8 % маніту	77,3	73,1	78,9	71,6
1 % сахарози, 4,5 % маніту	78,4	78,0	80,5	73,9
1,5 % сахарози, 4,3 % маніту	73,2	79,8	80,5	78,7
2 % сахарози, 4 % маніту	79,2	81,3	78,6	78,9
10 мМ ацетату, 5 % сорбіту, рН 5 (контрольна рідина)	74,7	42,8	75,5	34,1

Хоча Fc-TMP в контрольній рідині (10 мМ ацетату, 5 % сорбіту, рН препарату 5) демонструє істотне зростання площі до і після головного піку, білок демонструє більший ступінь розкладу в ділянці після головного піку при аналізі ліофілізованих зразків з нижчими кількостями сахарози. Попередня робота із зразками для визначення стабільності рідини (після зберігання при підвищеній температурі) показала, що дезамідування є результатом наявності глутаміну і аргініну в білку, що сприяє зростанню площі ділянки перед піком в зразках рідини.

При охолодженні хімічного розкладу за даними катіонообмінної та обернено-фазової ВЕРХ в ліофілізованому препараті після довгострокового зберігання не спостерігається. Наприклад, катіонообмінні хроматограми не демонстрували очевидних змін при різних температурах (–80 °C, 4 °C і контрольована кімнатна температура протягом 6 місяців). За рахунок відсутності хімічного розкладу в ліофілізованому препараті з перебігом часу при контрольованій кімнатній температурі і нижче, більша частина зусиль з розробки препарату була сконцентрована на мінімізації фізичної агрегації, пов'язаної з сушінням виморожуванням.

Твін-20 мінімізує агрегацію, індуковану ліофілізацією

Введення Твіну-20 в низькій концентрації (0,004 %) необхідне для мінімізації невеликого ступеня агрегації, що є очевидним після ліофілізації. Це може бути продемонстровано шляхом розгляду відповідних результатів декількох досліджень стабільності, в ході яких зразки оцінювали щодо стабільності з додаванням і без додавання Твіну-20.

Вищу концентрацію білка Fc-TMP спочатку застосовували, щоб дослідити широкий інтервал Твіну-20 з метою визначення кількості, необхідної для мінімізації агрегації. Концентрація Fc-TMP в даному дослідженні становила 20 мг/мл, тоді як рівні Твіну-20 становили 0,002, 0,004, 0,006 і 0,01 %. Після зберігання протягом одного року при температурі 4 °C ступінь агрегації обмежувався рівнем < 0,1 % у всіх препаратах з вмістом Твіну-20. Результати шести місяців також не демонстрували значущої агрегації. Концентрація Твіну-20 0,004 % була вибрана для подальшого вивчення в дослідженнях препарату, призначеного для концентрації Fc-TMP в 0.5 мг/мл, як обговорено в даному описі.

Таблиця 40 демонструє ступінь агрегації Fc-TMP в контрольних точках часу 0, 3 та 11 місяців після зберігання при температурі 4 °C. В даному дослідженні Fc-TMP ліофілізували в концентрації 0.5 мг/мл у вищезазначеному препараті і в препаратах з варіюючим співвідношенням сахароза/маніт без додавання Твіну-20. Крім того, за стабільністю слідували в поточному препараті без Твіну-20, буферизованому при рН 4,5, 5 і 5.5. Результати

- демонструють, що тільки вищезазначений препарат містить мінімальну кількість агрегатів при рН 5. У препаратах без Твіну-20 кількість агрегатів варіює від 0,5 % до приблизно 5 %. Ступінь агрегації також вищий при рН 4,5 і 5,5 в порівнянні з даними, одержаними для рН 5. Нижче співвідношення сахароза/маніт (0,2, 0,5 та 1 % сахарози в препараті) дає вищий ступінь агрегації, оскільки рівні звичайно становлять приблизно 5 %. З перебігом часу рівень агрегації залишається систематичним у вищезазначеному препараті і в препараті без Твіну-20 в точці часу 1 рік.

Таблиця 40

Fc-TMP в 10 мМ розчині гістидину, різні препарати, 0,5 мг/мл  
Відсоток агрегації за даними ексклюзивної ВЕРХ

Препарат	Точка часу 0	3 місяці	11 місяців <sup>1</sup>
2 % сахарози, 4 % маніту, рН 5,0 (з вмістом 0,004 % Твіну-20)	< 0,1	< 0,1	< 0,1
2 % сахарози, 4 % маніту, рН 4,5	2,4	2,9	-
2 % сахарози, 4 % маніту, рН 5,0	0,5	1,6	0,8
2 % сахарози, 4 % маніту, рН 5,5	2,3	2,5	-
0,2 % сахарози, 5,1 % маніту, рН 5,0	4,8	7,3	-
0,5 % сахарози, 4,8 % маніту, рН 5,0	5,1	4,4	-
1 % сахарози, 4,5 % маніту, рН 5,0	4,5	4,3	-

<sup>1</sup> Оптимізовані зразки препаратів були відібрані для оцінки в точці часу 11 місяців.

- Додаткові дослідження препарату були розроблені таким чином, щоб підтвердити сприятливий вплив Твіну-20 з точки зору мінімізації агрегації. Всі зразки в зазначених дослідженнях були введені в препарат при рН 5 з вмістом і без вмісту 0,004 % Твіну-20. В таблиці 41 наведено перелік відсоткових значень агрегації після зберігання при температурі 4 °С протягом інтервалів часу 0, 18 тижнів і 1 рік в умовах дослідження стабільності. В точці часу 0, негайно після ліофілізації, агрегація є мінімальною у всіх зразках, що містять 0,004 % Твіну-20. Невеликі кількості агрегатів спостерігаються в зразках без Твіну-20, з найвищою кількістю в препараті, що містить 0,2 % сахарози. Ефективність Твіну-20 з точки зору мінімізації агрегації також продовжує існувати до точки часу 18 тижнів, з вищим відсотком агрегації в зразках, де відсутній Твін-20 і низьке співвідношення сахароза/маніт. Після зберігання протягом одного року при температурі 4 °С, агрегація також є систематично низькою в зразках, що містять Твін-20.

Таблиця 41

Fc-TMP в 10 мМ розчині гістидину, різні препарати, 0,3 мг/мл РН 5  
Відсоток агрегації за даними ексклюзивної ВЕРХ після зберігання при температурі 4 °С

Препарат	Точка часу 0	4 місяці	1 рік <sup>1</sup>
2 % сахарози, 4 % маніту (з вмістом 0,004 % Твіну-20)	< 0,1	0,2	< 0,1
2 % сахарози, 4 % маніту	0,2	0,2	-
0,2 % сахарози, 5,1 % маніту (з вмістом 0,004 % Твіну-20)	< 0,1	< 0,1	< 0,1
0,2 % сахарози, 5,1 % маніту	1,1	1,3	-
0,5 % сахарози, 4,8 % маніту (з вмістом 0,004 % Твіну-20)	< 0,1	0,2	< 0,1
0,5 % сахарози, 4,8 % маніту	0,2	0,8	-
1 % сахарози, 4,5 % маніту (з вмістом 0,004 % Твіну-20)	< 0,1	< 0,1	< 0,1
1 % сахарози, 4,5 % маніту	0,1	0,3	-
1,5 % сахарози, 4,8 % маніту (з вмістом 0,004 % Твіну-20)	< 0,1	< 0,1	< 0,1
1,5 % сахарози, 4,8 % маніту	0,1	0,3	-

<sup>1</sup> Зразки з Твіном-20 були відібрані для оцінки в точці часу 1 рік.

Інше дослідження стабільності розроблене таким чином, щоб перевірити ефективність антиоксидантів з точки зору мінімізації хімічного розкладу та підсилення захисного впливу Твіну-20. Антиоксиданти не впливали на мінімізацію хімічного розкладу в умовах зберігання при підвищеній температурі. Однак, вищезазначений препарат, з вмістом 0,004 % Твіну-20 та концентрацією Fc-TMP 0,2 мг/мл, демонстрував агрегацію на рівні < 0,1 % в точці часу 0 та на рівні 0,1 % після зберігання протягом 5 місяців при температурі 4 °C. Такий же препарат без Твіну-20 містив 0,4 % агрегатів в точці часу 0 та 1 % агрегатів після зберігання протягом 5 місяців.

Результати дослідження стабільності, представлені в Таблицях II, III; вищезазначені дослідження ілюструють захисний вплив Твіну-20 з точки зору мінімізації агрегації при ліофілізації. Зростання агрегації з перебігом часу є мінімальним, оскільки в точках часу до 1 року при температурі 4 °C препарат не демонструє значущого зростання агрегації в зразках, що містять 0,004 % Твіну-20. На базі одержаних результатів дослідження стабільності, які демонструють, що додавання Твіну-20 мінімізує агрегацію в ході ліофілізації, дослідження з масштабування були розпочаті для рекомендованого препарату.

Великомасштабні дослідження

Агрегація залежить від концентрації

Початкове дослідження з масштабування було розроблене таким чином, щоб імітувати виробничі стани і розглядати стійкість препарату з точки зору навантажень при відвантаженні і стабільності при розведенні. Буфер Fc-TMP було замінено на буфер препарату із застосуванням пристрою для фільтрації з тангенціальним потоком, подібного до способів більшого масштабу. Білок далі розбавляли до концентрацій 0,5 і 0,1 мг/мл і Твін-20 додавали перед кінцевою стадією фільтрації. Після того, як зразки були заповнені, здійснювали ліофілізацію. Приклад способу ліофілізації наведено нижче:

Цикл ліофілізації AM G531, який застосовують в фармацевтичній галузі

#### Стадії термічної обробки

	Температура	Тривалість	Ramp/Hold
Стадія #1	-50	120	R
Стадія #2	-50	120	H
Стадія #3	-13	60	R
Стадія #4	-13	360	H
Стадія #5	-50	60	R
Стадія #6	-50	60	H
Температура заморожування		-50 °C	
Додаткове заморожування		0хв	
Точка конденсатора		-60 °C	
Точка вакууму		100 mTorr	
Стадії первинного висушування			

	Температура	Тривалість	Вакуум	Ramp/Hold
Стадія #1	-50	15	100	H
Стадія #2	-25	120	100	R
Стадія #3	-25	600	100	H
Стадія #4	-25	600	100	H
Стадія #5	0	800	100	R
Стадія #6	25	800	100	R
Стадія #7	25	800	100	H
Стадія #8	25	800	100	H
Стадія #9	25	0	100	H
Стадія #10	25	0	100	H
Стадія #11	25	0	100	H
Стадія #12	25	0	100	H
Стадія #13	25	0	100	H
Стадія #14	25	0	100	H
Стадія #15	25	0	100	H
Стадія #16	25	0	100	H
Подальше нагрівання	25	100	100	H
Вторинна температура 28°C				

Пасивне зберігання при температурі 4 °C приводило до більшого ступеня агрегації при низькій концентрації Fc-TMP (0,1 мг/мл). В точці часу 0 ступінь агрегації за даними ексклюзійної ВЕРХ становив 0,4 % в препаратах 0,1 мг/мл, тоді як 0,1 % агрегатів було знайдено в препараті з концентрацією білка 0,5 мг/мл. Після зберігання протягом шести місяців в охолодженому стані, ступінь агрегації залишався на такому ж рівні, як спостерігалось для зразків в точці часу 0 для обох концентрацій Fc-TMP, що узгоджувалося результатами попередніх досліджень стабільності. За рахунок вищої кількості агрегатів, яка спостерігається при найнижчій концентрації (0,1 мг/мл) було прийнято рішення, що 0,5 мг/мл буде найбільш задовільною як концентрація вибору для додаткових досліджень з масштабування.

Агрегація не збільшується при імітації навантаження зсуву

Ліофілізовані зразки (не розведені) з початкового дослідження з масштабування також піддавали імітації наземного та повітряного за допомогою устаткування імітації стресового впливу. Якщо коротко, дотримувалися протоколу, як описано в ASTM (Американська спільнота методів тестування), метод # D-4728. Імітація наземного та повітряного транспортування досягалася із застосуванням стенду електродинамічної вібрації, модель S202, та енергетичного підсилювача, модель # TA240 (Unholtz-Dickie Corporation, Wallingford, CT). Після стресу транспортування зовнішній вигляд ліофілізованої маси порівнювали з пасивними контрольними зразками, і було зроблено висновок про відсутність очевидних морфологічних змін ліофілізованої маси. Як хімічна, так і фізична стабільність була прийнятною, з узгоджуваним рівнем агрегації в підданих навантаженню зразках і зразках пасивного контролю (< 0,1 % в зразках з концентрацією 0,5 мг/мл в порівнянні з 0,4 % в зразках з концентрацією 0,1 мг/мл).

Стабільність при розведенні вивчали в даному дослідженні, одержуючи свіжо розведені зразки та інкубуючи їх протягом 3, 7 і 14 днів або в пасивному стані, з повільним обертанням, або при сильному струшуванні. Таблиця 42 демонструє результати для препаратів 0,1 і 0,5 мг/мл. Як і очікувалося, кількість агрегатів буде мінімізованою в препаратах 0,5 мг/мл. В порівнянні з повільним обертанням з перебігом часу проти зразків, що не оберталися, не було відзначено очевидного значущого зростання агрегації протягом періоду 14 дня. Ступінь димеризації в цих препаратах (без обертання та з обертанням) також є систематичним. Цікаво, що результати струшування, схоже, показують тенденцію; тобто зменшується нижче порогу виявлення після нульової точки часу як в зразках 0,1, так і 0,5 мг/мл. Тим часом, спостерігається відповідне зростання ступеня димеризації в зразках, які струшують, в кожній точці часу, і це свідчить про деяку оборотність переходу від агрегату до стану димеру при навантаженні Fc-TMP зсувом.

Таблиця 42

Fc-TMP в 10 mM розчині гістидину з вмістом 2 % сахарози, 4 % маніту та 0,004 % Твіну-20, pH 5  
Відсоток агрегації і димеризації за даними ексклюзійної ВЕРХ після зберігання при 4 °C

0,1 мг/мл	Точка часу 0		3 дні		7 днів		14 днів	
	агрег.	димер	агрег.	димер	агрег.	димер	агрег.	димер
Без обертання	0,4	0,3	1,2	0,6	1,1	0,4	1,0	0,4
Обертання	0,4	0,3	0,7	0,4	0,7	0,3	1,1	0,3
Струшування	0,4	0,3	< 0,1	0,9	< 0,1	0,1	< 0,1	1,6
0,5 мг/мл								
Без обертання	0,1	0,5	0,2	0,5	0,2	0,5	0,2	0,6
Обертання	0,1	0,5	0,2	0,6	0,1	0,6	0,1	0,6
Струшування	0,1	0,5	< 0,1	0,9	< 0,1	1,0	< 0,1	2,2

Вторинне висушування протягом 12 годин в циклі ліофілізації є достатнім для мінімізації залишкової вологості

Друге великомасштабне дослідження було здійснено, в ході якого було замінено буфер Fc-TMP і здійснено розведення до концентрації 0,5 мг/мл в рекомендованому препараті. Ліофілізацію здійснювали у вигляді циклу, що складається з початкової стадії заморожування при -50 °C, з наступним відпалюванням при -13 °C. Далі температура була різко знижена до -50 °C, в цій відмітці її утримували протягом години, і первинне висушування ініціювали при температурі -50 °C з точкою вакууму 100 мТорр. Після короткого періоду утримання при -50 °C, температуру підвищували до -25 °C протягом 2 годин, підтримували на рівні -25 °C протягом 20 годин, а потім поступово піднімали до 25 °C після проходження приблизно 27 годин, щоб розпочати вторинне висушування. Вторинне висушування продовжували протягом мінімум 12

- годин при 25 °C. В ході циклу ліофілізації відбирали зразки після проходження 12, 18 і 24 годин вторинного висушування для перевірки стабільності і порівняння рівнів залишкової вологості. Результати демонструють, що залишкова волога за даними титрування по методу Карла Фішера, становить приблизно 0,6 % або менше (таблиця 43) в усіх відібраних зразках. Міст
- 5 вологості є так само низьким в буферній масі плацебо. На базі одержаних результатів, тривалість вторинного висушування в циклі ліофілізації може бути зменшена до інтервалу 12-18 годин.

Таблиця 43

Залишковий вміст вологості у Fc-TMP  
Зразки, відібрані в ході вторинного висушування в точках часу 12, 18 і 24 години

Точка часу в ході вторинного висушування	Відсотковий вміст вологості за методом Карла Фішера
12 годин	0,23
12 годин	0,38
Буфер, плацебо	0,43
18 годин	0,63
18 годин	0,28
Буфер, плацебо	0,30
24 годин	0,46
24 годин	0,37
Буфер плацебо	0,31

- Результати дослідження стабільності також є порівнянними з даними, одержаними для інтервалу вторинного висушування, оскільки зразки не демонструють відмінностей хімічної або фізичної стабільності. Наприклад, кількість агрегату становить < 0,1 % для всіх одержаних зразків, тоді як відсотковий вміст димеру систематично відповідає рівню 0,1 %. Одержані результати підтверджують, що тривалість вторинного висушування може бути зменшена до менш ніж 24 годин без впливу на початкову стабільність білка.

- 15 Додаткове дослідження було здійснено з метою оцінки стабільності препарату з точки зору змін концентрації допоміжних речовин. Оскільки попереднє дослідження стабільності продемонструвало, що сахароза, наприклад, може здійснювати вплив на стабільність, було необхідно дослідити стійкість Fc-TMP на незначних змінах рівнів допоміжних речовин.

Статистичне дослідження Fc-TMP

- 20 Стійкість Препарату

- Початкове статистичне дослідження було розроблено таким чином, щоб дослідити незначні зміни складових препарату, таких як pH препарату, буферна сила гістидину і співвідношення сахароза/маніт, із застосуванням пакету програм E-мікрочіпу. Такі зразки були ліофілізовані, але застосовували неоптимальний цикл висушування виморожуванням, який призводить до утворення більшої кількості агрегатів, ніж звичайно спостерігається. Дослідження було скринінговим, з припущенням лінійної реакції поверхні. Результати оцінки стабільності продемонстрували, що pH (4,7-5,3) і буферна сила гістидину (варіює в інтервалі 5-15 мМ), здійснює незначний вплив на стабільність Fc-TMP. Для того, щоб перевірити внесок Твіну-20 і співвідношення сахароза/маніт в загальну стабільність Fc-TMP, наступне дослідження із статистичним дизайном було розпочате із застосуванням більш оптимального циклу ліофілізації.

Квадратичне статистичне дослідження стабільності

- Друге дослідження із статистичним дизайном було присвячено варіаціям Твіну-20 (0,001 %, 0,0045 % і 0,008 %), співвідношення сахароза/маніт (1,7:4,2, 2:4 і 2,3:3,8), і варіаціям концентрації білка (0,3, 0,65 і 1 мг/мл). pH препаратів також коригували до 4,7, 5 і 5,3, і буферну силу гістидину варіювали як 7, 10 і 13 мМ. Зразки виготовляли і ліофілізували із застосуванням ліофілізатора Virtis (SP Industries, Inc., Gardiner, Нью-Йорк) з оптимізованим консервативним циклом, який застосовували для попередніх досліджень стабільності. Результати дослідження стабільності були інтерпретовані із застосуванням E-мікрочіпу (пакет програм для статистичного дизайну, Hockessin, DE) двома шляхами: оцінка впливу змінних препарату на кількість агрегатів і димеризацію в нульовій точці часу, і вплив змінних препарату на стабільність в умовах зберігання при підвищеній температурі (37 °C) за даними швидкості зміни з нульової точки.

Результати квадратичного статистичного дослідження для препаратів в нульовій точці часу

Результати оцінки в нульовій точці часу продемонстрували, що, як очікувалося, Твін-20

мінімізує агрегацію, однак, концентрація білка також продемонструвала істотну тенденцію до зменшення агрегації при сушінні виморожуванням. Програмне забезпечення Е-мікрочіп оцінює вплив різних вхідних змінних (умови препарату) на вміст агрегатів Fc-TMP і димеризацію в ході сушіння виморожуванням. З урахуванням димеризації Fc-TMP в нульовій точці часу, ні одна з допоміжних речовин препарату не розглядалася (на базі результатів Е-мікрочіпу) як така, що здійснює істотний вплив. Декілька змінних препарату впливали на кількість агрегатів, що спостерігалася при сушінні виморожуванням Fc-TMP. На базі сумарних результатів, одержаних за допомогою Е-мікрочіпу, концентрація Fc-TMP здійснювала найбільший вплив на ступінь агрегації, який спостерігався в нульовій точці часу, на другому місці знаходився показник рівня Твіну-20. Найвищий вміст агрегатів спостерігається в нульовій точці часу, в зразках з низькою концентрацією. Також, вищі кількості Твіну-20 здійснюють більш виражений захисний вплив з точки зору мінімізації агрегації в нульовій точці часу, хоча дана тенденція не є настільки ж значущою, як вплив концентрації білка. Вищі кількості агрегатів спостерігалися в даному дослідженні, в порівнянні з результатами попереднього дослідження, і приблизно 0,5 % агрегатів спостерігалось в деяких зразках, що містили нижчі концентрації білка і Твін-20.

Спостерігалось, що мінливість ступеня агрегації зменшується при збільшенні концентрації білка. При концентрації 0,5 мг/мл і вище, вміст агрегатів Fc-TMP в середньому є нижчим за величину, одержану для зразків з концентрацією 0,3 мг/мл або нижче.

Твін-20 в концентрації 0,004 % є ефективним з точки зору мінімізації вмісту агрегатів при зберіганні в умовах підвищеної температури

Дослідження статистичного дизайну також було здійснено з метою оцінки змін в умовах зберігання при підвищеній температурі. Ступінь агрегації порівнювали в різноманітних умовах після проходження 16 днів при температурі 37 °C, віднімаючи результати для підвищеної температури від початкових результатів (нульова точка часу) і нормалізуючи до часу в точці 1 місяць. Від'ємні значення, таким чином, означають очевидне зменшення досліджуваної властивості з перебігом часу. Змінні реакції (у відповідності до результатів аналізів) були визначені за методом обернено-фазової ВЕРХ (відсоток чистоти головного піку і відсоток перед піком), катіонообмінної ВЕРХ (відсоток чистоти головного піку), ексклюзивної ВЕРХ (агрегація та утворення димеру) і NIR-води (залишковий вміст вологи за даними спектроскопії в ІЧ-області, які корелювали з результатами титрування за методом Карла Фішера, здійсненого для деяких зразків з метою перевірки точності).

Результати порівняння ступеню зміни, одержаного для кожної техніки аналізу, демонструють, що зміни агрегації та окиснення за даними обернено-фазової ВЕРХ були статистично значущими по відношенню до квадратичної концентрації Fc-TMP і Твіну-20, в межах до двох стандартних відхилень. Термін квадратичної концентрації Твіну-20, ймовірно за все, є результатом квадратичної природи дослідження, де припускається реакція поверхні у формі кривої. В даному випадку, термін квадратичної концентрації Твіну-20 відповідає моделі краще, можливо, вказуючи на взаємодію з самим собою яка впливає на стабільність. Інші вимірні параметри реакції, такі як чистота основного піку за даними катіонообмінної ВЕРХ або варіюючі умови рН, наприклад, не демонстрували істотних реакцій з точки зору впливу на стабільність білка.

Як у випадку початкового масштабного дослідження, що обговорювалося раніше (зразки, що обертаються, не обертаються та струшуються), кількість агрегатів є нижчою після зберігання при високій температурі. Швидкість зміни в таких зразках досліджували, щоб зробити прогнози на базі статистичної моделі (квадратичне дослідження), з метою передбачування захисного впливу Твіну-20. Таблиця 44 демонструє прогнози щодо очікуваної кількості агрегатів на базі моделі статистичного дизайну, при збільшенні концентрації Твіну-20 від 0 до 0,008 %. Як показано, ступінь агрегації, нормалізований до 1 місяця при 37 °C, є від'ємним (вказує на зменшення агрегації в таких умовах), за винятком 0 % Твіну-20, коли за прогнозом агрегація буде зростати. Швидкість зменшення кількості агрегатів, схоже досягає фази плато при концентрації Твіну-20 0,002 % і вище: такі дані свідчать про те, що низькі рівні Твіну-20 (0,002-0,006 %) є достатніми з точки зору мінімізації фізичного розкладу. Швидкість зростання вмісту димерів, відповідно, є подібною у вказаних умовах, і не корелює статистично з будь-якою з допоміжних речовин препарату, як було згадано вище.

Таблиця 44

Прогноз у відповідності до статистичної квадратичної моделі  
Варіююча концентрація Твіну-20 та Fc-TMP на базі інкубації  
протягом 16 днів при температурі 37 °C (дані нормалізовані до 1 місяця)

% Твіну-20	Fc-TMP (мг/мл)	% агрегації за даними ексклюзивної ВЕРХ	Прогнозовані межі	% окиснення за даними обернено-фазової ВЕРХ	Прогнозовані межі
0	0,5	0,09	(-0,32, 0,50)	0,47	(-2,59, 1,65)
0,002	0,5	-0,35	(-0,69,-0,0)	-0,68	(-2,44, 1,08)
0,004	0,5	-0,53	(-0,87,-0,19)	-0,58	(-2,32, 1,17)
0,006	0,5	-0,45	(-0,78,-0,12)	-0,17	(-1,86, 1,52)
0,008	0,5	-0,12	(-0,46, 0,21)	0,54	(-1,18, 2,26)
0,004	0,3	-0,59	(-0,94,-0,25)	0,58	(-1,18, 2,34)
0,004	0,1	-0,63	(-1,10,-0,16)	2,69	(0,28, 5,09)

Швидкість зміни в окисненні за даними обернено-фазової ВЕРХ при концентрації 0,5 мг/мл, припускаючи, що це відповідає змінам в області перед піком кожної хроматограми, не є статистично значущою по відношенню до показника квадратичної концентрації Твіну-20. В даному випадку, модель (як показано в таблиці 44) передбачає, що оскільки концентрація Твіну-20 варіює, швидкість окиснення узгоджується з межами прогнозованих інтервалів. Концентрація білка впливає на окиснення, оскільки швидкість збільшення зростає з 0,58 до 2,69 по мірі того, як концентрація білка зменшується з 0,3 до 0,1 мг/мл (при збереженні постійної концентрації Твіну-20 0,004 %).

Одержані результати свідчать про те, що підтримання концентрації Твіну-20 в інтервалі від 0,002 до 0,006 % є бажаним з точки зору стабільності. Кількість білка також є важливою, оскільки стабільність є нижчою при концентраціях нижче 0,5 мг/мл.

Стабільність при зниженій температурі

З урахуванням вищевикладеного, наступний препарат використовували для оцінки стабільності ліофілізованого Fc-TMP при зниженій температурі: 0,5 мг/мл Fc-TMP в 10 мМ розчині гістидину, буферизованому при pH 5, 2 % сахарози, 4 % маніту і 0,004 % Твіну-20.

Стабільність препарату контролювали при зниженій температурі протягом періоду 1 рік. Таблиця 45 демонструє результати даного дослідження стабільності, з результатами для нульової точки часу, 3 місяців і 1 року в переліку. Як показано, відсоток чистоти основного піку, за даними обернено-фазової та катіонообмінної ВЕРХ, здається, не зменшується з перебігом часу. Незначні відмінності в чистоті основного піку з перебігом часу є типовими для нормальних варіацій розрізнення хроматографічних колонок, і також спостерігаються для замороженого стандарту. Відсоток агрегатів є систематичний і, здається, не зростає після проходження одного року.

Таблиця 45

Відсоток основного піку за даними обернено-фазової ВЕРХ

Концентрація	Точка часу		
	0	3 місяці	1 рік
0,3	81,0	82,5	82,4
0,5	69,0	82,7	83,4
1,0	80,6	82,4	83,2
Заморожений вихідний матеріал	82,4	84,0	84,5

Відсоток основного піку за даними катіонообмінної ВЕРХ

Концентрація	Точка часу		
	0	3 місяці	1 рік
0,3	67,0	71,8	81,8
0,5	73,5	83,1	80,0
1,0	74,2	79,7	80,5



Заморожений вихідний матеріал	75,3	77,0	83,6
Відсоток агрегації за даними ексклюзійної ВЕРХ			
Концентрація	Точка часу		
	0	3 місяці	1 рік
0,3	< 0,1	0,1	0,1
0,5	< 0,1	< 0,1	0,1
1,0	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Заморожений вихідний матеріал	0,1	0,1	< 0,1

Fc-TMP вводять в 10 мМ розчин гістидину, буферизований до pH 5,0, що містить 2 % сахарози, 4 % маніту і 0,004 % Твіну-20. Продemonстровано, що pH 5 є більш оптимальним з точки зору стабільності, і що співвідношення сахароза/маніт є критичним для мінімізації хімічного розкладу при зберіганні в умовах підвищеної температури для даної системи білка. Твін-20 необхідний в низькій концентрації для того, щоб мінімізувати кількість агрегатів, утворених в результаті процесу ліофілізації. Масштабні дослідження стабільності підтверджують зазначені висновки. Статистичні дослідження також розроблені, в ході яких валідують рівень кожної допоміжної речовини в препараті, зокрема, необхідну концентрацію білка, яка дорівнює 0,5 мг/мл. Стабільність рекомендованого препарату при зниженій температурі не демонструє суттєвого розкладу після зберігання протягом одного року при температурі 4 °C.

#### Приклад 8

Ліофілізований пептид, що зв'язується з Fc-Ang-2

Для того, щоб визначити оптимальний склад препарату ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Ang-2, здійснювали аналізи для оцінки агрегації пептиду, що зв'язується з Fc-Ang-2 і стабільності при різних значеннях pH, концентраціях допоміжних речовин і концентраціях білка. Пептид, що зв'язується з Fc-Ang-2, складається з двох молекул фармацевтично активного поліпептиду, приєднаного до C-кінця частини Fc молекули антитіла IgG1. Молекула складається з 574 залишків амінокислот із загальною молекулярною масою 63,511 Дальтон. рІ молекули становить 5,45. Два дисульфідні зв'язки присутні на кожному з активних поліпептидів. В молекулі загалом присутні 20 залишків цистеїну, більшість з яких окиснена в дисульфідних містках. Послідовність пептиду, що зв'язується з Fc-Ang-2, є такою як вказано нижче:

MDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGAQQEECEWDPWTCEHMGSGSATGGSGSTASSG  
SGSATHQEECEWDPWTCEHMLE (SEQ ID NO: 2)

Частина Fc IgG1 завершується в положенні K228. G229-G233 складають послідовність лінкера. Активний поліпептид розпочинається в положенні A234 і простягається до кінця послідовності.

Скринінг pH ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Ang-2

В ході скринінгу pH перевіряли стабільність пептиду, що зв'язується з Fc-Ang-2, при pH 4,0, 7,0 і 8,0. При pH 4,0 буфери для скринінгу містили глютамінову кислоту, натрію цитрат, і натрію сукцинат, кожен в концентрації 10 мМ. При pH 7,0 буфери для скринінгу містили гістидин і Трис, обидва в концентрації 10 мМ. Гістидин і Трис також піддавали скринінгу при pH 8,0, кожен в концентрації 10 мМ. Кожний з буферів містив 4 % маніту як агент затвердіння для ліофілізації і 2 % сахарози як допоміжну речовину. Крім того, гістидиновий буфер з pH 7,0 досліджували з вмістом поверхнево-активної речовини та без нього (0,01 % [мас.] Твіну-20). Білок розбавляли до концентрації 5 мг/мл кожним з буферів препарату. Одержаний розчин далі піддавали діалізу в кожному з буферів препарату із застосуванням тюбінг-діалізу з лімітом молекулярної маси 10 000 Да, де здійснювали загалом 6 сеансів обміну з мінімум 4 годинами врівноваження між сеансами обміну. Після діалізу відбирали аліквоти білка в скляні флакони об'ємом 3 см<sup>3</sup> з об'ємом наповнення 1 мл. Флакони далі ліофілізували з використанням приладу для сушіння виморожуванням лабораторного масштабу. Після ліофілізації флакони були закупорені і зберігалися (інкубація) при температурі 4 °C, 29 °C і 37 °C, причому окремі флакони витягали та здійснювали аналіз в різних точках часу, починаючи безпосередньо після ліофілізації і до 24 місяців. Зразки розбавляли відповідним об'ємом води та здійснювали аналіз стабільності білка із застосуванням ексклюзійної рідинної хроматографії та електрофорезу на гелі (для виявлення агрегатів, димеризації та протеолітичного розкладу), аніонообмінної рідинної хроматографії (для виявлення окиснення). Крім того, властивості ліофілізованої маси, наприклад, час

розчинення і вміст води, а також властивості розчину були проаналізовані (наприклад, pH).

Дослідження допоміжних речовин для ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Ang-2

Скринінг допоміжних речовин здійснювали в одному буфері, що містив 10 мМ гістидину, при pH 7,0. Дві допоміжні речовини порівнювали в даному дослідженні, 0,85 % аргініну та 1 % сахарози. Агент для затвердіння, використаний з аргініном, являв собою 4 % маніту, і агент для затвердіння, використаний з сахарозою, являв собою 2 % гліцину. Кожний з препаратів перевіряли з концентрацією білка 1 мг/мл, 30 мг/мл та 60 мг/мл. Крім того, один препарат, що містив комбінацію сахароза/маніт досліджували з концентрацією білка 30 мг/мл. Кожний з препаратів містив 0,01 % Твіну-20. Білок спочатку концентрували до 70 мг/мл та піддавали діалізу у відповідний препарат із застосуванням пристрою для ультрафільтрації/діалізації лабораторного масштабу. Білок далі розбавляли до кожної з трьох концентрацій відповідним буфером препарату. Далі відбирали аліквоту білка в скляні флакони об'ємом 3 см<sup>3</sup> з об'ємом наповнення 1 мл. Флакони ліофілізували з використанням приладу для сушіння виморожуванням лабораторного масштабу. Після ліофілізації флакони були закупорені і зберігалися (інкубація) при температурі 4 °C, 29 °C, 37 °C і 52 °C, причому окремі флакони витягали та здійснювали аналіз в різних точках часу, починаючи безпосередньо після ліофілізації і до 24 місяців. Здійснювали аналіз стабільності білка із застосуванням ексклюзивної рідинної хроматографії, аніонообмінної рідинної хроматографії та SDS-PAGE. Крім того, також здійснювали аналіз властивостей ліофілізованої маси і властивості розчину.

Скринінг концентрації ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Ang-2

Скринінг концентрації здійснювали в 10 мМ розчині гістидину, pH 7,2, що містить 4 % маніту як агент для затвердіння і 2 % сахарози як допоміжну речовину. Білок концентрували приблизно до 140 мг/мл та піддавали діалізу в препарат з використанням пристрою для ультрафільтрації/діалізації лабораторного масштабу. Далі діалізований білок розбавляли до 30 мг/мл, 60 мг/мл та 120 мг/мл буфером препарату. Після цього відбирали аліквоти розчинів в скляні флакони об'ємом 3 см<sup>3</sup> з об'ємом наповнення 1 мл. Флакони ліофілізували з використанням приладу для сушіння виморожуванням лабораторного масштабу. Після ліофілізації флакони були закупорені і зберігалися (інкубація) при температурі 4 °C, 29 °C, 37 °C і 52 °C, причому окремі флакони витягали та здійснювали аналіз в різних точках часу, починаючи безпосередньо після ліофілізації і до 24 місяців. Здійснювали аналіз стабільності білка із застосуванням ексклюзивної рідинної хроматографії, аніонообмінної рідинної хроматографії та SDS-PAGE. Крім того, також здійснювали аналіз властивостей ліофілізованої маси і властивості розчину.

Висновок

З урахуванням вищевикладеного, оптимальний препарат(и) містить 10 мМ гістидину, 4 % маніту, 2 % сахарози, 0,01 % Твіну-20, pH 7,0.

Приклад 9

Ліофілізований пептид, що зв'язується з Fc-Agr-3

Для того, щоб визначити оптимальний склад препарату ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Agr-3, здійснювали аналізи для оцінки агрегації пептиду, що зв'язується з Fc-Agr-3, і стабільності при різних значеннях pH, концентрації допоміжних речовин і концентрації білка. Пептид, що зв'язується з Fc-Agr-3, являє собою N-зв'язане пептидне антитіло проти фактору активації В-клітин (BAFF), спрямоване проти пов'язаних з В-клітинами захворювань. Пептидне антитіло конструюють з двох неглікозильованих, зв'язаних дисульфідними зв'язками поліпептидів загальною масою ~63,6 кДа. Ізоелектрична точка для даного пептидного антитіла була оцінена як така, що відповідає pH 7,36.

ПОСЛІДОВНІСТЬ Fc (SEQ ID NO: 1696):

V D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S  
H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L  
N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q  
V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L  
T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

ПОСЛІДОВНІСТЬ ПЕПТИДУ, ЩО ЗВ'ЯЗУЄТЬСЯ З Agr-3 (SEQ ID NO: 1697):

G C K W D L L I K Q W V C D P L G S G S A T G G S G S T A S S G S G S A T H M L P G C K W D  
L L I K Q W V C D P L G G G G G

Таким чином, послідовність пептиду, що зв'язується пептидом, який зв'язується з Fc-Agr-3, є наступною:

G C K W D L L I K Q W V C D P L G S G S A T G G S G S T A S S G S G S A T H M L P G C K W D  
L L I K Q W V C D P L G G G G G V D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L  
M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP  
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL  
SLSPGK (SEQ ID NO: 1698)

5 Скринінг ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Agr-3, в широкому інтервалі рН, при концентрації 10 мг/мл

Стабільність була оцінена перш за все методом ексклюзійної ВЕРХ, за допомогою якого досліджують стабільність при підвищеній температурі. Для оцінки стабільності і параметрів розведення ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Agr-3, в інтервалі рН 3,85-7,6, пептид, що зв'язується Fc-Agr-3, в концентрації з 10 мг/мл, був введений в різні 10 мМ буфери, що містили 2,5 % маніту і 2,0 % сахарози. Наступні буфери перевіряли із збільшенням рН приблизно на 0,5 одиниці: ацетатний, сукцинатний, гістидиновий, пірофосфатний, фосфатний і Трис.

15 Для розробки препарату, очищений матеріал одержували у вигляді замороженого рідкого препарату з концентрацією 30 мг/мл. Матеріал піддавали діалізу у відповідні буфери препарату та ліофілізували за допомогою ліофілізатора Virtis із застосуванням консервативного циклу. Стадію відпалювання здійснювали при температурі -20 °С і продовжували протягом 4 годин, щоб дозволити кристалізацію маніту. Первинне сушіння здійснювали при температурі полиці -25 °С протягом 20 годин. Первинне сушіння завершувалося при температурі -25 °С, оскільки сплесків вакууму не спостерігалось до тих пір, поки температуру полиці не збільшували до 0 °С. Вираженого падіння не спостерігалось, і зразки успішно проходили через вторинне сушіння, спочатку при температурі 0 °С, а потім 25 °С. Після розведення препарату з рН 7 або вище були злегка каламутними, тоді як решта препаратів були прозорими. Це було пояснено близькістю препаратів з високим рН до ізоелектричної точки пептиду, що зв'язується з Fc-Agr-3 (pI=7.36).  
25 Аналіз методом ексклюзійної ВЕРХ виявив димер як основну високомолекулярну форму. Спостерігалось, що відносний % димеру істотною мірою залежав від рН, з найнижчою акумуляцією при рН 5 і нижче. Кількість розчинних агрегатів також демонструвала деяку залежність від рН. Розчинні агрегати не спостерігалися в зразках до ліофілізації. І навпаки, невелика кількість димеру була присутня у всіх препаратах до ліофілізації, причому вона зростала після розведення зразків після ліофілізації. Істотного відсікання не спостерігалось у всіх препаратах. Найвища кількість не інтактного мономера спостерігалася у випадку ацетатних, сукцинатних і гістидинових препаратів при рН 5 і нижче.

Скринінг ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Agr-3, в широкому інтервалі рН в концентрації 30 мг/мл: стабілізуючий вплив сахарози і маніту

35 Стабільність була оцінена, перш за все, методом ексклюзійної ВЕРХ, за допомогою якого досліджують стабільність. Щоб оцінити вплив присутності 2,5 % маніту і 3,5 % сахарози на стабільність і параметри розведення ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Agr-3, в інтервалі рН 4,5-7,5, пептид, що зв'язується з Fc-Agr-3, був введений в концентрації 30 мг/мл в 10 мМ буферні розчини сукцинату, гістидину і фосфату. Пірофосфатний і Трис буфери були вилучені з даного дослідження внаслідок слабкого ефекту в ході попереднього скринінгу в широкому інтервалі рН. Ацетатний буфер був вилучений внаслідок можливості змін рН в розведених зразках в результаті сублімації ацетату в ході сушіння виморожуванням.

45 Для розробки препарату, очищений матеріал одержували у вигляді замороженого рідкого препарату з концентрацією 30 мг/мл. Матеріал піддавали діалізу у відповідні буфери препарату та ліофілізували за допомогою ліофілізатора Virtis із застосуванням консервативного циклу. Стадію відпалювання здійснювали при температурі -20 °С і продовжували протягом 5 годин, щоб дозволити кристалізацію маніту. Первинне сушіння здійснювали при температурі полиці -25 °С протягом 20 годин. Первинне сушіння завершувалося при температурі -25 °С, оскільки сплесків вакууму не спостерігалось до тих пір, поки температуру полиці не збільшували до 0 °С. Вираженого падіння не спостерігалось, і зразки успішно проходили через вторинне сушіння, спочатку при температурі 0 °С, а потім 25 °С. Після розведення препарату з рН 7 або вище були злегка каламутними, тоді як решта препаратів були прозорими. Це було пояснено близькістю препаратів з високим рН до ізоелектричної точки пептиду, що зв'язується з Fc-Agr-3. Аналіз методом ексклюзійної ВЕРХ виявив димер як основну високомолекулярну форму.  
55 Спостерігалось, що відносний % димеру істотною мірою залежав від рН, з найнижчою акумуляцією при рН 5 і нижче. Кількість розчинних агрегатів також не демонструвала чіткої залежності від рН. Розчинні агрегати не спостерігалися в зразках до ліофілізації. Вміст димеру в масі становив ~0.6 %, обробка якої не відповідала вимогам належної виробничої практики (GMP) до введення в препарат, причому цей показник зростав до 3,0 % для препаратів з високими значеннями рН до ліофілізації в результаті обміну буфера /концентрації.

Залежність акумуляції димеру від рН була також підтверджена тісною кореляцією відносної кількості димеру при даному рН незалежно від типу буфера. % димеру не зростав істотною мірою після ліофілізації, доказом чого служать зразки  $T = 0$ . Єдиним винятком були зразки, що не містять ані сахарози, ані маніту, які продемонстрували значуще збільшення % димеру, ~0,25-0,5 %. В присутності сахарози зменшення основного піку було мінімальним, навіть після обміну буфера/ліофілізації для препаратів сукцинату і гістидину з рН 4,1 і 4,7, відповідно. В порівнянні з ними, всі препарати фосфату демонстрували зменшення основного піку ~3 % до ліофілізації. Хоча ліофілізована маса утворювалася навіть за відсутності як сахарози, так і маніту, відповідний основний пік зменшувався на 0,5-0,7 % в порівнянні з препаратами, що містили цукор. Крім того, розведення препаратів, що не містили цукру, було набагато довшим (> 2 хвилини) і вимагало деякого струшування. Для того, щоб гарантувати стійкість ліофілізованої маси, маніт або гліцин включали як наповнювач у всі інші препарати, навіть якщо сахароза окремо продемонструвала здатність забезпечити достатню стабільність білка.

Скринінг ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Agr-3, у вузькому інтервалі рН в концентрації 30 мг/мл

Стабільність оцінювали, перш за все, методами ексклюзійної ВЕРХ та обернено-фазової ВЕРХ, які показують стабільність при підвищеній температурі. Оскільки % одержаного основного піку був більшим при рН 5 і нижче, фосфатний буфер був вилучений із скринінгу рН у вузькому інтервалі. На додаток до сукцинатного і гістидинового буферів, які продемонстрували ефективність в скринінгу з широким інтервалом рН, скринінг у вузькому інтервалі рН включав 10 мМ глутаматний буфер, рН 4-6. Препарати перевіряли при збільшенні рН на 0,2 одиниці. Вміст сахарози і маніту утримували постійним на рівні 3,5 % і 2,5 %, відповідно, за винятком двох препаратів сукцинату, рН 4,5, що містили 2,0 % і 5,0 % сахарози. Також, шість потенціальних генеричних рецептур ліофілізованих препаратів були перевірені із збільшенням рН на одиницю для кожного, наприклад:

- 1) 20 мМ гістидину, 2,0 % гліцину, 1,0 % сахарози при рН 5,0
- 2) 20 мМ гістидину, 2,0 % гліцину, 1,0 % сахарози при рН 6,0
- 3) 20 мМ гістидину, 2,0 % гліцину, 1,0 % сахарози при рН 7,0
- 4) 20 мМ гістидину, 4,0 % маніту, 2,0 % сахарози при рН 5,0
- 5) 20 мМ гістидину, 4,0 % маніту, 2,0 % сахарози при рН 6,0
- 6) 20 мМ гістидину, 4,0 % маніту, 2,0 % сахарози при рН 7,0

Для розробки препарату, очищений матеріал одержували у вигляді замороженого рідкого препарату з концентрацією 30 мг/мл. Матеріал піддавали діалізу у відповідні буфери препарату та ліофілізували за допомогою ліофілізатора Virtis із застосуванням консервативного циклу. Далі цикл ліофілізації був модифікований. Стадію відпалювання здійснювали при температурі -15 °C і продовжували протягом 5 годин, щоб дозволити кристалізацію гліцину. Первинне сушіння здійснювали при температурі полиці -30 °C протягом короткого періоду часу (4 години). Далі температуру полиці підвищували до -25 °C та утримували постійною протягом 24 годин. Однак, первинне сушіння не до кінця здійснювалося при -25 °C, доказом чого є невеликий сплеск вакууму, коли температуру полиці збільшували до 0 °C. Однак, вираженого падіння не спостерігалось, і зразки успішно проходили через вторинне сушіння, спочатку при температурі 0 °C, а потім 25 °C. До строку 6 місяців дані для ліофілізованого препарату одержували при температурі 37 °C, щоб оцінити стабільність пептиду, що зв'язується з Fc-Agr-3, при тривалому зберіганні. Збільшення рН призводить до зменшення основного піку для всіх препаратів гістидину. Тільки генеричні препарати контролювали до строку 6 місяців, перевага рН близько 5,0 була очевидною вже в точках часу 1 і 3 місяці. Крім того, дані генеричних препаратів в точці 6 місяців свідчать про те, що препарати маніту+сахарози є більш стабільними, ніж препарати гліцину+сахарози, особливо при рН 6 і вище.

У випадку препаратів глутамату і сукцинату також спостерігалось чітке рН-залежне збільшення в кількості димеру, основного продукту деградації, коли значення рН стало менш кислим. Подібна залежність від рН спостерігається для агрегатів. Найвищий вихід основного піку спостерігався при рН 5 і нижче. Початкове зменшення головного піку в точці  $T = 0$  може бути пояснене розкладом білка в ході обміну буфера і концентрації, доказом чого служить подібне зменшення для препаратів до ліофілізації. Однак, дані стабільності в точці 3 місяці свідчать про те, що препарати глутамату демонструють вищу фізичну стабільність, ніж їх сукцинатні аналоги (з таким же значенням рН). Слід відзначити, що в даному дослідженні нами також було перевірено вплив збільшених концентрацій сахарози на стабільність препаратів сукцинату. На додаток до 3,5 % сахарози, ми порівнювали препарати з вмістом 2,0 % і 5,0 % сахарози в розчині сукцинату, рН 4,5. Збільшення вмісту сахарози зменшувало вміст високомолекулярних форм до деякої міри, але це не впливало істотною мірою на площу

основного піку. Таким чином, 3,5 % сахарози вважалось оптимальним, оскільки такі препарати краще за все відповідали фізіологічним значенням тонічності.

Одна із вкорочених форм (clip) за даними обернено-фазової ВЕРХ демонструвала зростання при низьких значеннях рН. Істотна частина рН-залежного вкорочення (clipping) в ліофілізованих препаратах відбувалася до ліофілізації в результаті тривалих стадій обміну буфера і концентрації білка. Після ліофілізації істотного зростання кількості вкорочених форм (clip) не спостерігалось, навіть після зберігання протягом 3-6 місяців при температурі 37 °С. Загалом, дані вказують на використання препаратів з вищими значеннями рН, щоб зменшити вкорочення (clipping), оскільки воно не спостерігалось при рН 6 і вище. Однак, кількість димеру є суттєвою при вищих значеннях рН і може досягати 2,5-4,5 % при рН 6 і вище. Таким чином, може бути знайдений компроміс у рецептурі пептиду, що зв'язується з Fc-Agp-3, при рН 5, де вкорочення (clipping) є помірним, особливо в глутаматному і гістидиновому буферах, і де утворення димеру все ще достатньою мірою пригнічується.

#### Висновок

2,5 % маніту і 3,5 % сахарози забезпечують достатню стабільність ліофілізованої маси і білка, що підтверджується дослідженням із зберігання протягом 6 місяців при температурі 37 °С. Таким чином, 10 мМ гістидину, 2,5 % маніту, 3,5 % сахарози при рН 5,0, і 10 мМ глутамату, 2,5 % маніту, 3,5 % сахарози при рН 5,0 можна застосовувати для препаратів пептиду, що зв'язується з Fc-Agp-3, 30 мг/мл. Крім того, дане дослідження демонструє, що 20 мМ гістидину, 4,0 % маніту, 2,0 % сахарози при рН 5,0 також є ефективними і можуть розглядатися як можливий генеричний ліофілізований препарат для пептидного антитіла.

#### Приклад 10

Ліофілізований пептид, що зв'язується з Fc-Myo

Для того, щоб визначити оптимальний склад препарату ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Myo, здійснювали аналізи для оцінки агрегації пептиду, що зв'язується з Fc-Myo, і стабільності при різних значеннях рН, концентраціях допоміжних речовин і концентраціях білка.

Пептид, що зв'язується з Fc-Myo, являє собою С-зв'язане пептидне антитіло проти білка міостатину, спрямоване проти захворювань, пов'язаних з атрофією м'язів. Пептидне антитіло конструюють з двох неглікозильованих поліпептидів, зв'язаних дисульфідними зв'язками, загальною масою ~59,1 кДа. Ізоелектрична точка для даного пептидного антитіла оцінена як така, що відповідає рН 6,88.

ПОСЛІДОВНІСТЬ Fc (SEQ ID NO: 1699):

MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS  
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ  
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKL  
TVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

ПОСЛІДОВНІСТЬ ПЕПТИДУ, ЩО ЗВ'ЯЗУЄТЬСЯ З МІОСТАТИНОМ (SEQ ID NO: 1700):

GGGGGAQLADHGGQCIRWPWMCPREGWE

Таким чином, послідовність пептиду, що зв'язується з пептидом, який зв'язується з Fc-Myo, є такою, як вказано нижче:

MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS  
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ  
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKL  
TVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGAQLA  
DHGGQCIRWPWMCPREGWE (SEQ ID NO:1701)

Визначення умов рН для ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Myo

Стабільність була оцінена перш за все методом ексклюзійної ВЕРХ, за допомогою якого досліджують стабільність при підвищеній температурі. Скринінгове дослідження рН було розроблено і виконано таким чином, щоб визначити значення рН препарату в рідкому стані до ліофілізації. Білок був введений в препарат при рН 4,5, 4,75, 5,0, 5,5 і 6,0 з буферними агентами ацетатом і гістидином та сахарозою як стабілізатором (або ліопротекторним засобом). Флакони з препаратом зберігали при температурі 29 °С до 1 року. Стабільність контролювали із застосуванням ексклюзійної ВЕРХ. Константи швидкості агрегації були обчислені для кожного набору умов для препарату. Було знайдено, що швидкість агрегації при рН 4,5 є мінімальною, таким чином, значення рН 4,5 було вибрано як переважні умови рН для препарату.

Дослідження буферного агента для ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Myo, в концентрації 30 мг/мл.

Стабільність була оцінена перш за все методом ексклюзійної ВЕРХ, за допомогою якого досліджують стабільність при підвищеній температурі. Лікарську форму з концентрацією 30 мг/мл досліджували із застосуванням трьох різних буферних агентів: 10 мМ глутамату, 10 мМ гістидину і 10 мМ сукцинату при рН 4,5. Всі препарати містили 0,004 % полісорбату-20.

Для розробки препарату, очищений матеріал одержували у вигляді замороженого рідкого препарату з концентрацією 30 мг/мл. Матеріал піддавали діалізу у відповідні буфери препарату та ліофілізували за допомогою ліофілізатора Virtis із застосуванням консервативного циклу. Ліофілізований препарат білка показав прийнятну консистенцію ліофілізованої маси. Після розведення препарати були прозорими. Ліофілізований пептид, що зв'язується з Fc-Myo, зберігали при 4 °C, 29 °C, 37 °C і 52 °C. Дослідження стабільності в реальному часі здійснювали при температурі 4 °C, і результати були порівнянними для цих препаратів до строку 3 місяці. Однак, в точці 3 місяці зберігання при температурі 52 °C, показники препарату з вмістом гістидину були дещо кращими, ніж показники препарату з вмістом глутамату. Препарат з вмістом сукцинату був істотною мірою менш стабільним, ніж два інші препарати. На базі одержаних результатів, гістидин і глутамат розглядалися як переважні буферні агенти для кінцевого препарату пептиду, що зв'язується з Fc-Myo.

Дослідження допоміжних речовин для ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Myo, в концентрації 30 мг/мл: стабілізуючий вплив сахарози, трегалози і гідроксиетилкрохмалю

Стабільність була оцінена, перш за все, методом ексклюзійної ВЕРХ, за допомогою якого досліджують стабільність. Щоб оцінити вплив присутності трегалози, гідроксиетилкрохмалю і сахарози на стабільність і параметри розведення ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Myo, вказаний пептид був введений в концентрації 30 мг/мл в 10 мМ буферний розчин глутамату з вмістом 4 % маніту. Використана концентрація трегалози і сахарози становила 2,0 %, 1 % гідроксиетилкрохмалю додавали до препарату сахарози, щоб одержати кінцевий остаточний препарат (10 мМ глутамату, 4 % маніту, 2 % сахарози, 1 % гідроксиетилкрохмалю). Всі препарати містять 0,004 % полісорбату-20.

Для розробки препарату, очищений матеріал одержували у вигляді замороженого рідкого препарату з концентрацією 30 мг/мл. Матеріал піддавали діалізу у відповідні буфери препарату та ліофілізували за допомогою ліофілізатора Virtis із застосуванням консервативного циклу. Ліофілізований препарат білка показав прийнятну консистенцію ліофілізованої маси. Після розведення препарати були прозорими.

Стабільність одержаних препаратів контролювали із застосуванням методу ексклюзійної ВЕРХ.

Ліофілізований пептид, що зв'язується з Fc-Myo, зберігали при температурі 4 °C, 29 °C, 37 °C і 52 °C. Виявлено, що стабільність при зберіганні в умовах реального часу (4 °C) була порівнянною між вказаними препаратами до строку 3 місяці. Однак, в умовах зберігання при температурі 52 °C протягом 3 місяців, показники препарату, що містив сахарозу, були дещо кращими, ніж показники препарату, що містив трегалозу. Додавання гідроксиетилкрохмалю не здійснювало негативного впливу на стабільність. На базі одержаних результатів, сахароза розглядається як переважний стабілізатор для кінцевого препарату пептиду, що зв'язується з Fc-Myo.

Дослідження допоміжних речовин для ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Myo, в концентрації 30 мг/мл: стабілізуючий вплив сахарози і маніту

Стабільність була оцінена, перш за все, методом ексклюзійної ВЕРХ, за допомогою якого досліджують стабільність. Щоб оцінити вплив присутності варіюючих кількостей маніту і сахарози на стабільність і параметри розведення ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Myo, в інтервалі концентрації маніту 4,0-8 % та інтервалі концентрації сахарози 1,0-4,0 %, вказаний пептид був введений в концентрації 30 мг/мл в 10 мМ буферний розчин глутамату. Всі препарати містили 0,004 % полісорбату-20.

Для розробки препарату, очищений матеріал одержували у вигляді замороженого рідкого препарату з концентрацією 30 мг/мл. Матеріал піддавали діалізу у відповідні буфери препарату та ліофілізували за допомогою ліофілізатора Virtis із застосуванням консервативного циклу. Ліофілізований препарат білка показав прийнятну консистенцію ліофілізованої маси. Після розведення препарати були прозорими.

Стабільність одержаних препаратів контролювали із застосуванням методу ексклюзійної ВЕРХ.

Ліофілізований пептид, що зв'язується з Fc-Myo, зберігали при 4 °C, 29 °C, 37 °C і 52 °C. Виявлено, що стабільність при зберіганні в умовах реального часу (4 °C) була порівнянною між вказаними препаратами до строку 3 місяці. Однак, в умовах зберігання при температурі 52 °C протягом 3 місяців, було виявлено що збільшення кількості сахарози сприяє зростанню стійкості

до агрегації. Внаслідок необхідності підтримувати ізотонічний стан кінцевого препарату, що обмежує загальну кількість дисахаридів, і підтримувати відповідне співвідношення маніту і сахарози, щоб зберегти властивості ліофілізованої маси, маніт в концентрації 4,0 % і сахароза в концентрації 2,0 % були визнані переважними допоміжними речовинами для кінцевого препарату.

Дослідження допоміжних речовин для ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Муо, в концентрації 1, 30 і 85 мг/мл

Стабільність була оцінена перш за все методом ексклюзійної ВЕРХ, за допомогою якого досліджують стабільність при підвищеній температурі. Для оцінки впливу концентрації білка на стабільність і параметри розведення ліофілізованого пептиду, що зв'язується з Fc-Муо, вказаний пептид був введений в концентрації 1, 30 і 85 мг/мл в 10 мМ буфер глутамату з вмістом 4 % маніту і 2 % сахарози. Всі препарати містили 0,004 % полісорбату-20.

Для розробки препарату, очищений матеріал одержували у вигляді замороженого рідкого препарату з концентрацією 30 мг/мл. Для матеріалу здійснювали обмін буфера у відповідні буфери препарату із застосуванням пристрою для ультрафільтрації/діафільтрації та ліофілізували за допомогою ліофілізатора Virtis із застосуванням консервативного циклу. Ліофілізований препарат білка продемонстрував прийнятну консистенцію ліофілізованої маси. Після розведення препарати були прозорими.

Стабільність одержаних препаратів контролювали із застосуванням методу ексклюзійної ВЕРХ.

Ліофілізований пептид, що зв'язується з Fc-Муо, зберігали при 4 °C, 29 °C, і 37 °C. Виявлено, що стабільність при зберіганні в умовах реального часу (4 °C) була порівнянною між вказаними препаратами до строку 6 місяців. Стабільність, ймовірно, є прийнятною для всіх концентрацій, що вивчаються як рецептури комерційних препаратів.

#### Висновок

4,0 % маніту і 2,0 % сахарози забезпечують достатню стабільність ліофілізованої маси та білка, що підтверджено дослідженням зберігання протягом 12 місяців при температурі 4 °C. Таким чином, 10 мМ гістидину, 4,0 % маніту, 2,0 % сахарози при pH 4,5, і 10 мМ глутамату, 4,0 % маніту, 2,0 % сахарози при pH 4,5 можуть бути використані для введення в препарат 1-100 мг/мл пептиду, що зв'язується з Fc-Муо.

Даний винахід описаний в термінах конкретних варіантів, знайдених або запропонованих з метою включення переважних способів практики винаходу. Середньому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що в світлі даного розкриття, численні модифікації і зміни можуть бути здійснені для конкретних варіантів, що наведені як приклад, без виходу за межі контексту винаходу.

## ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

&lt;110&gt; АМГЕН ІНК.

&lt;120&gt; Ліофілізовані композиції терапевтичних пептидних антитіл

&lt;130&gt; A-1122-WO-PCT

&lt;160&gt; 1701

&lt;170&gt; Версія патенту 3.3

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 227

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Штучна послідовність

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Синтетичний пептид

&lt;400&gt; 1

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 165 170 175



Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
210 215 220

Pro Gly Lys  
225

<210> 2  
<211> 287  
<212> Вілок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 2

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

```

145                      150                      155                      160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                      165                      170                      175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                      180                      185                      190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
                      195                      200                      205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
                      210                      215                      220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gln Glu Glu Cys Glu
225                      230                      235                      240

Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly
                      245                      250                      255

Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Gln
                      260                      265                      270

Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Leu Glu
                      275                      280                      285

```

```

<210> 3
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

```

```

<220>
<223> Синтетичний пептид

```

```

<220>
<221> Misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa=Val, Leu, Ile, Glu, Pro, Gly, Tyr, Met, Thr або Asp

```

```

<220>
<221> Misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=Tyr, Trp або Phe

```

```

<220>
<221> Misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa=Glu, Phe, Val, Trp або Tyr

```

```

<220>
<221> Misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> Якщо залишок 5 не являє собою Pro, азетидин розташований між залишками
4 і 5

```

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa=Pro або відсутній

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa=Ser, Ala, Val або Leu

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa=Met, Phe, Val, Arg, Gln, Lys, Thr, Ser, Asp, Leu, Ile або Glu

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa=Glu, Leu, Trp, Val, His, Ile, Gly, Ala, Asp, Leu, Tyr, Asn, Gln або Pro

<400> 3

Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 4  
 <211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(2)  
 <223> Xaa може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Якщо залишок 4 не являє собою Pro, азетидин розташований між залишками 3 і 4

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa=Pro або відсутній

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa=Ser, Ala, Val або Leu

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Xaa може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<400> 4

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 5  
<211> 8  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa=Tyr, Trp або Phe

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (3)..(4)  
<223> Якщо залишок 4 не являє собою Pro, азетидин розташований між залишками 3 і 4

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa=Pro або відсутній

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa=Ser, Ala, Val або Leu

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (7)..(8)  
<223> Xaa може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<400> 5

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 6  
<211> 8  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature

<222> (1)..(1)  
 <223> Xaa=Tyr, Trp або Phe

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa=Glu, Phe, Val, Trp або Tyr

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Якщо залишок 4 не являє собою Pro, азетидин розташований між залишками 3 і 4

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa=Pro або відсутній

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa=Ser, Ala, Val або Leu

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa=Met, Phe, Val, Arg, Gln, Lys, Thr, Ser, Asp, Leu, Ile або Glu

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa=Glu, Leu, Trp, Val, His, Ile, Gly, Ala, Asp, Leu, Tyr, Asn, Gln або Pro

<400> 6

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 7  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa=Val, Leu, Ile, Glu, Pro, Gly, Tyr, Met, Thr або Asp

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa=Tyr, Trp або Phe

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

```

<223> Xaa=Glu, Phe, Val, Trp або Tyr

<220>
<221> Misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> Якщо залишок 5 не являє собою Pro, азетидин розташований між залишками
4 і 5

<220>
<221> Misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa=Pro або відсутній

<220>
<221> Misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa=Ser, Ala, Val або Leu

<220>
<221> Misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa=Met, Phe, Val, Arg, Gln, Lys, Thr, Ser, Asp, Leu, Ile або Glu

<220>
<221> Misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa=Glu, Leu, Trp, Val, His, Ile, Gly, Ala, Asp, Leu, Tyr, Asn,
Gln або Pro

<400> 7

Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa

1          5

<210> 8
<211> 21
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<220>
<221> Misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa=Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Gln, Ser, Thr або Tyr

<220>
<221> Misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=Ala, Asp, Gly, Ile, Asn, Pro, Ser, Thr, Val або Trp

<220>
<221> Misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa=Ala, Asp, Gly, Leu, Asn, Pro, Ser, Thr, Trp або Tyr

<220>
<221> Misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=Ala, Asp, Glu, Phe, Leu, Asn, Arg, Val або Tyr

```

```

<220>
<221> Misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa=Ala, Asp, Glu, Gln, Arg, Ser або Thr

<220>
<221> Misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa=His, Ile, Leu, Pro, Ser, Thr або Trp

<220>
<221> Misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa=Ala, Glu, Phe, Lys, Asn, Gln, Arg, Ser або Tyr

<220>
<221> Misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa=Asp, Glu, Phe, Gln, Arg, Thr або Trp

<220>
<221> Misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa=Ala, Asp, Pro, Ser, Thr або Trp

<220>
<221> Misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=Ala, Asp, Gly, Lys, Asn, Gln, Ser або Thr

<220>
<221> Misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa=Ala, Glu, Leu, Pro, Ser, Thr, Val або Tyr

<220>
<221> Misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa=Val, Leu, Ile, Glu, Pro, Gly, Tyr, Met, Thr або Asp

<220>
<221> Misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa=Tyr, Trp або Phe

<220>
<221> Misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Xaa=Glu, Phe, Val, Trp або Tyr

<220>
<221> Misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> Якщо залишок 16 не являє собою Pro, азетидин розташований між
залишками 15 і 16

<220>
<221> Misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=Pro або відсутній

<220>

```

```

<221> Misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Xaa=Ser, Ala, Val або Leu

<220>
<221> Misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Xaa=Met, Phe, Val, Arg, Gln, Lys, Thr, Ser, Asp, Leu, Ile або Glu

<220>
<221> Misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa=Glu, Leu, Trp, Val, His, Ile, Gly, Ala, Asp, Leu, Tyr, Asn,
      Gln або Pro

<400> 8

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Xaa
1      5      10      15

Tyr Xaa Xaa Xaa Leu
      20

<210> 9
<211> 11
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<220>
<221> Misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa=Asp або Tyr

<220>
<221> Misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa=Asp, Ser або Thr

<220>
<221> Misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=Ser, Thr або Ala

<220>
<221> Misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa=Ser або Trp

<220>
<221> Misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa=Ser або Tyr

<220>
<221> Misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa=Asp, Gln, Glu або Val

```



<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa=Asn, Ser, Lys, His або Trp

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa=Phe або Leu

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa=Asp, Asn, Ser або Leu

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Xaa=Leu, Ile, Gln, Met або Ala

<400> 9

Xaa	Asn	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5						10	

<210> 10  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 10

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

Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
				20

<210> 11  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 11

Ser	Trp	Thr	Asp	Tyr	Gly	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ile	Ser
1				5					10					15	

Gly	Leu
-----	-----

<210> 12  
 <211> 21

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 12

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 13  
<211> 21  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 13

Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 14  
<211> 21  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 14

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 15  
<211> 21  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 15

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 16  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 16

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr  
1 5 10

<210> 17  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 17

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln His Tyr  
1 5 10

<210> 18  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 18

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Tyr  
1 5 10

<210> 19  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетилований фенілаланін в положенні 1  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між положеннями 9 і 10

<400> 19

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 20  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Фосфорилування  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Фосфорильований Tyr В положенні 8

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (10)..(11)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 10 і 11

<400> 20

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Tyr Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 21  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 21

Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 22  
 <211> 10

<212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 22

Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 23  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 23

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 24  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 24

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 25  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Ацетилювання

<222> (1)..(1)

<223> Ацетилюваний фенілаланін в положенні 1

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 25

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 26

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 26

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Ala	Trp	Tyr	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 27

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa=Саркозин

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 27

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Xaa	Trp	Tyr	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 28  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 28

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr  
 1 5 10

<210> 29  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 29

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Trp Gln Pro Tyr  
 1 5 10

<210> 30  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 30

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr  
 1 5 10

<210> 31  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 31

Phe Glu Trp Thr Pro Val Tyr Trp Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 32  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(5)  
 <223> Піпеколінова кислота розташована між залишками 4 і 5

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(9)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 8 і 9

<400> 32

Phe Glu Trp Thr Gly Tyr Trp Gln Tyr  
 1 5

<210> 33  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Аміноізомасляна кислота розташована між залишками 5 і 6

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(9)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 8 і 9

<400> 33

Phe Glu Trp Thr Pro Tyr Trp Gln Tyr  
 1 5

<210> 34  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(5)



<223> Xaa=Саркозин

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 34

Phe	Glu	Trp	Thr	Xaa	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 35

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 35

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr
1				5						10

<210> 36

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 36

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	His	Tyr
1				5						10

<210> 37

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 37

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Trp	Tyr	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 38

<211> 10

<212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <220>  
 <221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1  
  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
 <400> 38  
  
 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Tyr  
 1 5 10  
  
 <210> 39  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <220>  
 <221> Фосфорилювання  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Фосфорильований Tyr в положенні 8  
  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
 <400> 39  
  
 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Tyr  
 1 5 10  
  
 <210> 40  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
 <400> 40

Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr  
1 5 10

<210> 41  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 41

Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr  
1 5 10

<210> 42  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 42

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr  
1 5 10

<210> 43  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 43

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr  
1 5 10

<210> 44  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 44

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 45  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> D-Ala

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 45

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 46  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa=Саркозин

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 46

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Xaa	Trp	Tyr	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 47

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 47

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gln	Pro	Tyr
1				5					10	

<210> 48

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 48

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Trp	Trp	Gln	Pro	Tyr
1				5					10	

<210> 49

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 49

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Asn	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr
1				5					10	

<210> 50

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> D-Val

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 50

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Val	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 51  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(5)  
 <223> Піпеколінова кислота розташована між залишками 4 і 5

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(9)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 8 і 9  
 <400> 51

Phe	Glu	Trp	Thr	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5				

<210> 52  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Аміноізомасляна кислота розташована між залишками 5 і 6

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(9)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 8 і 9  
 <400> 52

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5				

<210> 53  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa=Саркозин

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 53

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 54  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 54

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10 15

<210> 55  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ala, модифікований до 1-нафтилаланіну в положенні 1

<220>  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 55

Ala Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 56  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 56

Tyr Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 57  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 57

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Tyr Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 58  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> D-Ser

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 58

Phe Glu Trp Thr Pro Ser Tyr Tyr Gln Tyr



1	5	10
---	---	----

<210> 59  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> D-Asn  
  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
 <400> 59

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Asn	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 60  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 60

Thr	Lys	Pro	Arg
1			

<210> 61  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 61

Arg	Lys	Ser	Ser	Lys
1			5	

<210> 62  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 62

Arg Lys Gln Asp Lys  
1 5

<210> 63

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 63

Asn Arg Lys Gln Asp Lys  
1 5

<210> 64

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 64

Arg Lys Gln Asp Lys Arg  
1 5

<210> 65

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 65

Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe  
1 5

<210> 66

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 66

Val Thr Lys Phe Tyr Phe  
1 5

<210> 67

<211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 67

Val Thr Lys Phe Tyr  
 1 5

<210> 68  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 68

Val Thr Asp Phe Tyr  
 1 5

<210> 69  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 69

Ser His Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln  
 1 5 10

<210> 70  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 70

Thr Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Thr  
 1 5 10

<210> 71  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 71

Arg	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Ser
1				5					10		

<210> 72  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 72

Val	His	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Thr
1				5					10		

<210> 73  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 73

Arg	Leu	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Thr
1				5					10		

<210> 74  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 74

Ser	Arg	Val	Trp	Phe	Gln	Pro	Tyr	Ser	Leu	Gln	Ser
1				5					10		

<210> 75  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 75

Asn	Met	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Ile	Gln	Thr
1				5					10		

<210> 76  
 <211> 12  
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 76

Ser Val Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr  
1 5 10

<210> 77

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 77

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 78

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 78

Thr Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg  
1 5 10

<210> 79

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 79

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 80

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 80

Ser Pro Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Ile  
1 5 10

<210> 81  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 81

Trp Ile Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser  
1 5 10

<210> 82  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 82

Ser Leu Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Met  
1 5 10

<210> 83  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 83

Thr Arg Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 84  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 84

Arg Cys Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr  
1 5 10

<210> 85  
<211> 12

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 85

Met	Arg	Val	Phe	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Asn
1				5					10		

<210> 86  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 86

Lys	Ile	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Thr
1				5					10		

<210> 87  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 87

Arg	His	Leu	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 88  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 88

Ala	Leu	Val	Trp	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Glu	Gln	Ile
1				5					10		

<210> 89  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 89

Ser Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Ser  
1 5 10

<210> 90  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 90

Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Glu  
1 5 10

<210> 91  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 91

Gln Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 92  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 92

Asp Leu Arg Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val  
1 5 10

<210> 93  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 93

Glu Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Leu  
1 5 10

<210> 94  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність



<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 94

Asp Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Trp  
1 5 10

<210> 95

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 95

Asn Gly Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Phe Gln Val  
1 5 10

<210> 96

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 96

Glu Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg  
1 5 10

<210> 97

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 97

Glu Leu Met Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Glu  
1 5 10

<210> 98

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 98

Asn Leu Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Met Gln Asp

1 5 10

<210> 99  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 99

Gly Tyr Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
 1 5 10

<210> 100  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 100

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
 1 5 10

<210> 101  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 101

Leu Ser Glu Gln Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
 1 5 10

<210> 102  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 102

Gly Gly Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
 1 5 10

<210> 103  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 103

Val	Gly	Arg	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 104

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 104

Val	His	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 105

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 105

Gln	Ala	Arg	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 106

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 106

Val	His	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Thr
1				5					10		

<210> 107

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 107

Arg	Ser	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 108  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 108

Thr	Arg	Val	Trp	Phe	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 109  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 109

Gly	Arg	Ile	Trp	Phe	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 110  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 110

Gly	Arg	Val	Trp	Phe	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 111  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 111

Ala	Arg	Thr	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 112  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 112

Ala Arg Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met  
1 5 10

<210> 113

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 113

Arg Leu Met Phe Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 114

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 114

Glu Ser Met Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 115

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 115

His Phe Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val His Met  
1 5 10

<210> 116

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 116

Ala Arg Phe Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 117  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 117

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Pro Ile Tyr  
 1 5 10

<210> 118  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 118

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Tyr Gln Thr  
 1 5 10

<210> 119  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 119

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Pro Ile  
 1 5 10

<210> 120  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 120

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ala  
 1 5 10

<210> 121  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 121

Ser	Arg	Val	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Lys	Gly	Leu
1				5					10		

<210> 122

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 122

Ser	Arg	Val	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Gln	Gly	Leu
1				5					10		

<210> 123

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 123

Ser	Arg	Val	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Met	Pro	Leu
1				5					10		

<210> 124

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 124

Ser	Arg	Val	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Ala
1				5					10		

<210> 125

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 125

Ser	Arg	Val	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ser	Leu	Gly	Leu
1				5					10		

<210> 126  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 126

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Arg Glu Leu  
 1 5 10

<210> 127  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 127

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Arg Gln Pro  
 1 5 10

<210> 128  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 128

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Phe Val Gln Pro  
 1 5 10

<210> 129  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 129

Glu Tyr Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 130  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид



<400> 130

Ile Pro Glu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 131

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 131

Ser Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 132

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 132

Asp Pro Leu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 133

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 133

Ser Arg Gln Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 134

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 134

Ile Arg Ser Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 135

<211> 11

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 135

Arg Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 136  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 136

Arg Leu Leu Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 137  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 137

Glu Tyr Arg Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 138  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 138

Asp Ala Tyr Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 139  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 139

Trp Ser Gly Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 140  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 140

Asn Ile Glu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 141  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 141

Thr Arg Asp Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 142  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 142

Asp Ser Ser Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 143  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 143

Ile Gly Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 144  
<211> 12

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 144

Asn Leu Arg Trp Asp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 145  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 145

Leu Pro Glu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 146  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 146

Asp Ser Tyr Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 147  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 147

Arg Ser Gln Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 148  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 148

Ala Arg Phe Trp Leu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 149  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 149

Asn Ser Tyr Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 150  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 150

Arg Phe Met Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 151  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 151

Ala His Leu Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 152  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 152

Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5

<210> 153  
<211> 9

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 153

Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5

<210> 154  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 154

Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu  
1 5

<210> 155  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 155

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 156  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 156

Arg Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Thr Pro Leu  
1 5 10

<210> 157  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 157

Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Phe  
1 5 10

<210> 158

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 158

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu  
1 5 10

<210> 159

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 159

Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Met Pro Leu  
1 5 10

<210> 160

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 160

Ser Asn Met Gln Pro Tyr Gln Arg Leu Ser  
1 5 10

<210> 161

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 161

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

Thr Ala Cys Asn  
20

<210> 162  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 162

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met Thr Ile Thr Gly  
 1 5 10 15

Lys Val Thr Met  
 20

<210> 163  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (12)..(13)  
 <223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<400> 163

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ser His Xaa Xaa Val Pro Xaa  
 1 5 10 15

Gly Phe Pro Leu  
 20

<210> 164  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 164

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

His Val Arg His



20

<210> 165  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 165

Thr	Phe	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Val	Leu	Leu	Glu	Leu	Pro	Glu	Gly
1				5					10					15	

Ala	Val	Arg	Ala
			20

<210> 166  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 166

Thr	Phe	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Val	Asp	Tyr	Val	Trp	Pro	Ile	Pro
1				5					10					15	

Ile	Ala	Gln	Val
			20

<210> 167  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 167

Gly	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Val	Asp	Gly	Trp	Arg
1				5					10	

<210> 168  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 168

Arg Trp Glu Gln Pro Tyr Val Lys Asp Gly Trp Ser  
1 5 10

<210> 169  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 169

Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Trp Ala Arg  
1 5 10

<210> 170  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 170

Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Leu  
1 5 10

<210> 171  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 171

Leu Phe Glu Gln Pro Tyr Ala Lys Ala Leu Gly Leu  
1 5 10

<210> 172  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 172

Gly Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Leu Ala Gly  
1 5 10

<210> 173  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 173

Ala Trp Val Gln Pro Tyr Ala Thr Pro Leu Asp Glu  
1 5 10

<210> 174

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 174

Met Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Ser Gln Pro Ala Glu  
1 5 10

<210> 175

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 175

Gly Trp Thr Gln Pro Tyr Ser Gln Gln Gly Glu Val  
1 5 10

<210> 176

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 176

Asp Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Ser Asp Glu  
1 5 10

<210> 177

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 177

Pro Trp Ile Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Phe Gly  
1 5 10

<210> 178

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 178

Arg	Pro	Leu	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Val
1				5					10		

<210> 179

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 179

Thr	Leu	Ile	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Ile
1				5					10		

<210> 180

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 180

Arg	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Asp	Gln	Thr
1				5					10		

<210> 181

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 181

Trp	His	Gln	Phe	Val	Gln	Pro	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5					10		

<210> 182

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 182

Glu	Trp	Asp	Ser	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Thr	Leu	Leu
1				5					10					15	

Arg

<210> 183

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 183

Trp	Glu	Gln	Asn	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Ser	Phe	Ala
1				5					10					15	

Asp

<210> 184

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 184

Ser	Asp	Val	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Ser	Leu	Glu	Met
1				5					10					15	

<210> 185

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 185

Tyr	Tyr	Asp	Gly	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Val	Met	Pro
1				5					10					15	

Ala

<210> 186

<211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 186

Ser Asp Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 187  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 187

Gln Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 188  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 188

Ser Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 189  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 189

Arg Ser Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 190  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 190

Thr Ile Ile Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 191  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 191

Trp Glu Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 192  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 192

Ser Tyr Asp Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 193  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 193

Ser Arg Ile Trp Cys Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 194  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 194

Glu Ile Met Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 195  
<211> 12  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 195

Asp Tyr Val Trp Gln Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 196

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 196

Met Asp Leu Leu Val Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 197

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 197

Gly Ser Lys Val Ile Leu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 198

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 198

Arg Gln Gly Ala Asn Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 199

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 199

Gly Gly Gly Asp Glu Pro Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu



1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 200  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 200

Ser	Gln	Leu	Glu	Arg	Thr	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5					10					15

<210> 201  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 201

Glu	Thr	Trp	Val	Arg	Glu	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5					10					15

<210> 202  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 202

Lys	Lys	Gly	Ser	Thr	Gln	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5					10					15

<210> 203  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 203

Leu	Gln	Ala	Arg	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5					10					15

<210> 204  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 204

Glu Pro Arg Ser Gln Lys Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 205

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 205

Val Lys Gln Lys Trp Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 206

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 206

Leu Arg Arg His Asp Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 207

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 207

Arg Ser Thr Ala Ser Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 208

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 208

Glu Ser Lys Glu Asp Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 209  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 209

Glu Gly Leu Thr Met Lys Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10 15

<210> 210  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 210

Glu Gly Ser Arg Glu Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10 15

<210> 211  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 211

Val Ile Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 212  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 212

Val Trp Tyr Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 213  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 213

Ala Ser Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 214

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 214

Phe Tyr Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 215

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 215

Glu Gly Trp Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 216

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 216

Trp Gly Glu Trp Leu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 217

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 217

Asp Tyr Val Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 218  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 218

Ala His Thr Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 219  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 219

Phe Ile Glu Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 220  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 220

Trp Leu Ala Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 221  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 221

Val Met Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 222  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 222

Glu Arg Met Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 223

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (2)..(3)

<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(6)

<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<400> 223

Asn Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 224

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 224

Trp Gly Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 225

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 225

Thr Leu Tyr Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 226

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 226

Val Trp Arg Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 227

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 227

Leu Leu Trp Thr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 228

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(6)

<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<400> 228

Ser Arg Ile Trp Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 229

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 229

Ser Asp Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 230

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(6)

<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<400> 230

Trp Gly Tyr Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 231

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 231

Thr Ser Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 232

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(6)

<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<400> 232

Val His Pro Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 233

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 233

Glu His Ser Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 234



<211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(2)  
 <223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<400> 234

Xaa Xaa Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 235  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 235

Ala Gln Leu His Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 236  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 236

Trp Ala Asn Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 237  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 237

Ser Arg Leu Tyr Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 238  
 <211> 12

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 238

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

<210> 239  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 239

Ser Ile Val Trp Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 240  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 240

Ser Arg Asp Leu Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 241  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 241

His Trp Gly His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Asp Asp Leu  
1 5 10 15

Gly

<210> 242  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 242

Ser	Trp	His	Ser	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Ser	Val	Pro
1				5					10					15	

Glu

<210> 243

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 243

Trp	Arg	Asp	Ser	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Pro	Glu	Ser
1				5					10					15	

Ala

<210> 244

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 244

Thr	Trp	Asp	Ala	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Lys	Trp	Leu
1				5					10					15	

Asp

<210> 245

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 245

Thr	Pro	Pro	Trp	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Ser	Leu	Asp
1				5					10					15	

Pro

<210> 246  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 246

Tyr Trp Ser Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Val His  
 1 5 10 15

Ser

<210> 247  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 247

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu  
 1 5 10

<210> 248  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 248

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 249  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 249

Glu Trp Ile Gln Pro Tyr Ala Thr Gly Leu  
 1 5 10

<210> 250

<211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 250

Asn	Trp	Glu	Gln	Pro	Tyr	Ala	Lys	Pro	Leu
1				5					10

<210> 251  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 251

Ala	Phe	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5					10

<210> 252  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 252

Phe	Leu	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5					10

<210> 253  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 253

Val	Cys	Lys	Gln	Pro	Tyr	Leu	Glu	Trp	Cys
1				5					10

<210> 254  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 254

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 255

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 255

Gln Gly Trp Leu Thr Trp Gln Asp Ser Val Asp Met Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 256

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 256

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

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 257

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 257

Thr Glu Ser Pro Gly Gly Leu Asp Trp Ala Lys Ile Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 258  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 258

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 259  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 259

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

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 260  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 260

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 261  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 261

Met Asn Asp Gln Thr Ser Glu Val Ser Thr Phe Pro Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 262

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 262

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

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 263

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 263

Gln Tyr Ala Glu Pro Ser Ala Leu Asn Asp Trp Gly Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 264

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 264

Asn Gly Asp Trp Ala Thr Ala Asp Trp Ser Asn Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20



<210> 265  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 265

Thr His Asp Glu His Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10 15

<210> 266  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 266

Met Leu Glu Lys Thr Tyr Thr Thr Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 267  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 267

Trp Ser Asp Pro Leu Thr Arg Asp Ala Asp Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr  
 1 5 10 15

Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 268  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 268

Ser Asp Ala Phe Thr Thr Gln Asp Ser Gln Ala Met Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 269  
<211> 21  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 269

Gly Asp Asp Ala Ala Trp Arg Thr Asp Ser Leu Thr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 270  
<211> 21  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 270

Ala Ile Ile Arg Gln Leu Tyr Arg Trp Ser Glu Met Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 271  
<211> 21  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 271

Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 272  
<211> 21  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 272

Met	Asn	Asp	Gln	Thr	Ser	Glu	Val	Ser	Thr	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gln	Pro
1				5					10					15	

Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
				20

<210> 273

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 273

Ser	Val	Gly	Glu	Asp	His	Asn	Phe	Trp	Thr	Ser	Glu	Tyr	Trp	Gln	Pro
1				5					10					15	

Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
				20

<210> 274

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 274

Gln	Thr	Pro	Phe	Thr	Trp	Glu	Glu	Ser	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Trp	Gln	Pro
1				5					10					15	

Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
				20

<210> 275

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 275

Glu	Asn	Pro	Phe	Thr	Trp	Gln	Glu	Ser	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Trp	Gln	Pro
1				5					10					15	

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 276  
<211> 21  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 276

Val Thr Pro Phe Thr Trp Glu Asp Ser Asn Val Phe Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 277  
<211> 21  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 277

Gln Ile Pro Phe Thr Trp Glu Gln Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 278  
<211> 21  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 278

Gln Ala Pro Leu Thr Trp Gln Glu Ser Ala Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 279  
<211> 21  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 279

Glu Pro Thr Phe Thr Trp Glu Glu Ser Lys Ala Thr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 280

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 280

Thr Thr Thr Leu Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 281

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 281

Glu Ser Pro Leu Thr Trp Glu Glu Ser Ser Ala Leu Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 282

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 282

Glu Thr Pro Leu Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 283  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

&lt;400&gt; 283

Glu	Ala	Thr	Phe	Thr	Trp	Ala	Glu	Ser	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Trp	Gln	Pro
1				5					10					15	

Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
				20

<210> 284  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

&lt;400&gt; 284

Glu	Ala	Leu	Phe	Thr	Trp	Lys	Glu	Ser	Thr	Ala	Tyr	Tyr	Trp	Gln	Pro
1				5					10					15	

Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
				20

<210> 285  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

&lt;400&gt; 285

Ser	Thr	Pro	Thr	Trp	Glu	Glu	Ser	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr
1				5					10					15	

Ala	Leu	Pro	Leu
			20

<210> 286  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 286

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 287

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 287

Lys Ala Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Gln Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 288

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 288

Ser Thr Ser Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 289

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 289

Asp Ser Thr Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 290  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 290

Tyr Ile Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 291  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 291

Gln Thr Ala Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 292  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 292

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

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 293  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 293



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

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 294  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 294

Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5

<210> 295  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa=Невизначений

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (2)..(2)  
<223> Ala, модифікований до 1-нафтилаланіну в положенні 2

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (5)..(6)  
<223> Азетидин розташований між залишками 5 і 6

<400> 295

Xaa Ala Pro Tyr Gln Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 296  
<211> 21  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 296

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

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 297  
<211> 15  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 297

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 298  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 298

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 299  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 299

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 300  
<211> 21

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 300

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 301  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (12)..(13)  
<223> Азетидин розташований між залишками 12 і 13

<400> 301

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

Leu

<210> 302  
<211> 16  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 302

Ala Asp Val Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Pro Val Thr Leu Trp Val  
1 5 10 15

<210> 303  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 303

Gly Asp Val Ala Glu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Thr Ser  
1 5 10 15

Leu

<210> 304  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 304

Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser  
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 305  
<211> 15  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 305

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 306  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 306

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 307  
<211> 15  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 307

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Trp	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5				10					15	

<210> 308

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 308

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Trp	Tyr	Gln	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5				10					

<210> 309

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 309

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5				10					15	

<210> 310

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 310

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gln	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5				10					

<210> 311  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 311

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

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 312  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 312

Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Leu

<210> 313  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 313

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 314  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 314

Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 315

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 315

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 316

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 316

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 317

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 317

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 318

<211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 318

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr  
 1 5 10

<210> 319  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 319

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 320  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 320

Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr  
 1 5 10

<210> 321  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 321

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Tyr



1	5	10
---	---	----

<210> 322  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
 <400> 322

Ala	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 323  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
 <400> 323

Phe	Ala	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 324  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
 <400> 324

Phe	Glu	Ala	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 325  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 325

Phe	Glu	Trp	Ala	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 326  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 326

Phe	Glu	Trp	Thr	Ala	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 327  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 327

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Ala	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 328  
 <211> 10  
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 328

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Ala Trp Gln Tyr  
1 5 10

<210> 329

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 329

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Ala Gln Tyr  
1 5 10

<210> 330

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 330

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Ala  
1 5 10

<210> 331

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 331

Phe	Glu	Trp	Thr	Gly	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 332  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> D-Pro

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 332

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 333  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(5)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 4 і 5

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(9)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 8 і 9

<400> 333

Phe	Glu	Trp	Thr	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5				

<210> 334

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (4)..(5)

<223> Піпеколінова кислота розташована між залишками 4 і 5

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (8)..(9)

<223> Азетидин розташований між залишками 8 і 9

<400> 334

Phe Glu Trp Thr Gly Tyr Trp Gln Tyr  
1 5

<210> 335

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(6)

<223> Аміноізомасляна кислота розташована між залишками 5 і 6

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (8)..(9)

<223> Азетидин розташований між залишками 8 і 9

<400> 335

Phe Glu Trp Thr Pro Tyr Trp Gln Tyr  
1 5

<210> 336

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> Хаа=Саркозин

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 336

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Xaa	Trp	Tyr	Gln	Tyr
1				5				10	

<210> 337  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa=Саркозин

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 337

Phe	Glu	Trp	Thr	Xaa	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5				10	

<210> 338  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 338

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Asn	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5				10	

<210> 339  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 339

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Val	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5				10	

<210> 340

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 340

Phe	Glu	Trp	Thr	Val	Pro	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5				10	

<210> 341

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Ацетилювання

<222> (1)..(1)

<223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 341

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Trp	Tyr	Gln	Tyr
1				5				10	

<210> 342

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Ацетилювання  
<222> (1)..(1)  
<223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
<400> 342

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 343  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Ala, модифікований до 1-нафтилаланіну в положенні 1

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
<400> 343

Ala	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 344  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 344

Tyr	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
1				5					10



<210> 345  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 345

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Tyr Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 346  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 346

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 347  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 347

Phe Glu Trp Thr Pro Ser Tyr Tyr Gln Tyr  
 1 5 10

<210> 348  
 <211> 10  
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 348

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Asn	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 349

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> Ala, модифікований до 1-нафтилаланіну в положенні 5

<400> 349

Ser	His	Leu	Tyr	Ala	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Met
1				5						10	

<210> 350

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> Ala, модифікований до 1-нафтилаланіну в положенні 5

<400> 350

Thr	Leu	Val	Tyr	Ala	Gln	Pro	Tyr	Ser	Leu	Gln	Thr
1				5						10	

<210> 351

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (5)..(5)  
<223> Ala, модифікований до 1-нафтилаланіну в положенні 5

<400> 351

Arg Gly Asp Tyr Ala Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser  
1 5 10

<210> 352  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (5)..(5)  
<223> Ala, модифікований до 1-нафтилаланіну в положенні 5

<400> 352

Asn Met Val Tyr Ala Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Thr  
1 5 10

<210> 353  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 353

Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln  
1 5

<210> 354  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (3)..(3)  
<223> Ala, модифікований до 1-нафтилаланіну в положенні 5

<400> 354

Val Tyr Ala Gln Pro Tyr Ser Val Gln  
1 5

<210> 355

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (6)..(7)

<223> Азетидин розташований між залишками 6 і 7

<400> 355

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 356

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> Phe, модифікований до п-бензоіл-L-фенілаланіну в положенні 10

<400> 356

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Phe  
1 5 10

<210> 357

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Phe, модифікований до п-бензоїл-L-фенілаланіну в положенні 10  
 <400> 357

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gln	Phe
1				5					10

<210> 358  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa=п-бензоїл-L-фенілаланін

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 358

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Xaa	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 359  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Phe, модифікований до п-бензоїл-L-фенілаланіну в положенні 8

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між положеннями 9 і 10

<400> 359

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Phe Gln Tyr  
1 5 10

<210> 360  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (7)..(7)  
<223> Phe, модифікований до п-бензоїл-L-фенілаланіну в положенні 7

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 360

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Phe Tyr Gln Tyr  
1 5 10

<210> 361  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Ацетилювання  
<222> (1)..(1)  
<223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (7)..(7)  
<223> Phe, модифікований до п-бензоїл-L-фенілаланіну в положенні 7

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 361

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Phe Tyr Gln Tyr  
1 5 10

<210> 362  
<211> 10  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Ацетилювання

<222> (1)..(1)

<223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> Phe, модифікований до п-бензоїл-L-фенілаланіну в положенні 3

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 362

Phe	Glu	Phe	Thr	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 363

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Ацетилювання

<222> (1)..(1)

<223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> Phe, модифікований до п-бензоїл-L-фенілаланіну в положенні 3

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 363

Phe	Glu	Phe	Thr	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 364

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> Phe, модифікований до п-бензоіл-L-фенілаланіну в положенні 1

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 364

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
1				5				10	

<210> 365

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> Phe, модифікований до ацетильованого п-бензоіл-L-фенілаланіну в положенні 1

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 365

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
1				5				10	

<210> 366

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 366

Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln
1				5				

<210> 367

<211> 12

<212> Білок



<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 367

Arg	Leu	Val	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 368

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> Ala, модифікований до 1-нафтилаланіну в положенні 5

<400> 368

Arg	Leu	Val	Tyr	Ala	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 369

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 369

Arg	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 370

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 370

Arg	Leu	Val	Trp	Phe	Gln	Pro	Tyr	Ser	Val	Gln	Arg
1				5					10		

<210> 371

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 371

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg  
1 5 10

<210> 372

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 372

Asp Asn Ser Ser Trp Tyr Asp Ser Phe Leu Leu  
1 5 10

<210> 373

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 373

Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Ser Phe Leu Ala  
1 5 10

<210> 374

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 374

Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu  
1 5 10

<210> 375

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 375

Pro Ala Arg Glu Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Asp Ser Phe Leu Ile Trp

1 5 10 15

Cys

<210> 376  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 376

Thr Ser Glu Tyr Asp Asn Thr Thr Trp Tyr Glu Lys Phe Leu Ala Ser  
 1 5 10 15

Gln

<210> 377  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 377

Ser Gln Ile Pro Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Gln Ser Phe Leu Leu His  
 1 5 10 15

Gly

<210> 378  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 378

Ser Pro Phe Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr  
 1 5 10 15

Tyr

<210> 379  
 <211> 17  
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 379

Glu Gln Ile Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Asp His Phe Leu Leu Ser  
1 5 10 15

Tyr

<210> 380

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 380

Thr Pro Phe Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr  
1 5 10 15

Tyr

<210> 381

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 381

Thr Tyr Thr Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Met Ser  
1 5 10 15

Tyr

<210> 382

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 382

Thr Met Thr Gln Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Ser  
1 5 10 15

Tyr

<210> 383

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 383

Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Ala Asn Leu Val Gln Thr Tyr Pro  
1 5 10 15

Gln

<210> 384

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 384

Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Ala Gln Tyr Pro  
1 5 10 15

Asp

<210> 385

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 385

His Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr Tyr Thr  
1 5 10 15

Pro

<210> 386

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 386

Ser	Gln	Asp	Asn	Thr	Ala	Trp	Tyr	Glu	Asn	Phe	Leu	Leu	Ser	Tyr	Lys
1				5					10					15	

Ala

<210> 387

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 387

Gln	Ile	Asp	Asn	Thr	Ala	Trp	Tyr	Glu	Arg	Phe	Leu	Leu	Gln	Tyr	Asn
1				5					10					15	

Ala

<210> 388

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 388

Asn	Gln	Asp	Asn	Thr	Ala	Trp	Tyr	Glu	Ser	Phe	Leu	Leu	Gln	Tyr	Asn
1				5					10					15	

Thr

<210> 389

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 389

Thr	Ile	Asp	Asn	Thr	Ala	Trp	Tyr	Glu	Asn	Phe	Leu	Leu	Asn	His	Asn
1				5					10					15	

Leu

<210> 390  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 390

His Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Gln Gln Gly Trp  
 1 5 10 15

His

<210> 391  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 391

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 392  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 392

Tyr Ile Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 393  
 <211> 21  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 393

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 394

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Фосфорилювання

<222> (1)..(1)

<223> Фосфотирозин в положенні 1

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> Ala, модифікований до 1-нафтилаланіну в положенні 2

<220>

<221> Фосфорилювання

<222> (3)..(3)

<223> Фосфотирозин в положенні 3

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (4)..(5)

<223> Азетидин розташований між залишками 4 і 5

<400> 394

Tyr Ala Tyr Gln Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5

<210> 395

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 395

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

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20



<210> 396  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 396

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 397  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 397

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

Asp

<210> 398  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 398

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10

<210> 399  
 <211> 10

<212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 399

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 400  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <220>  
 <221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 400

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 401  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <220>  
 <221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 401

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Tyr  
1 5 10

<210> 402  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Ацетилювання  
<222> (1)..(1)  
<223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 402

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Tyr  
1 5 10

<210> 403  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Ацетилювання  
<222> (1)..(1)  
<223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 403

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Tyr  
1 5 10

<210> 404  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 404

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Ala	Trp	Tyr	Gln	Tyr
1				5				10	

<210> 405  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 405

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Ala	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
1				5				10	

<210> 406  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
 <400> 406

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gln	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5				10					

<210> 407  
 <211> 14  
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 407

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5					10				

<210> 408

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 408

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Trp	Tyr	Gln	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5					10				

<210> 409

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 409

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

Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
				20

<210> 410

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1  
  
 <220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
 <400> 410

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 411  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
 <400> 411

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Trp	Tyr	Gln	Tyr
1				5					10

<210> 412  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10  
  
 <400> 412

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Tyr  
1 5 10

<210> 413  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Ацетилювання  
<222> (1)..(1)  
<223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (6)..(6)  
<223> D-Ala

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 413

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Tyr  
1 5 10

<210> 414  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Ацетилювання  
<222> (1)..(1)  
<223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (6)..(6)  
<223> D-Ala

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(10)  
<223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 414

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Tyr  
1 5 10

<210> 415  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Ацетилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ацетильований фенілаланін в положенні 1

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> D-Ala

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Азетидин розташований між залишками 9 і 10

<400> 415

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Ala	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
1				5				10	

<210> 416  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(5)  
 <223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (13)..(13)



<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<400> 416

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro  
1 5 10

<210> 417

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (4)..(5)

<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<400> 417

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro  
1 5 10

<210> 418

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>

<221> Misc\_feature

```

<222> (4)..(5)
<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>
<221> Misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>
<221> Misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>
<221> Misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<400> 418

```

```

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
1          5          10

```

```

<210> 419
<211> 14
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

```

```

<220>
<223> Синтетичний пептид

```

```

<220>
<221> Misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

<220>
<221> Misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

```

```

<220>
<221> Misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

```

```

<220>
<221> Misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

```

```

<220>
<221> Misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Хаа може являти собою будь-яку природну амінокислоту

```

```

<400> 419

```

```

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
1          5          10

```

<210> 420  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 420

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
 1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly  
 20

<210> 421  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 421

Gly Gly Asp Tyr His Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
 1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly  
 20

<210> 422  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 422

Gly Gly Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Ser  
 1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly  
 20

<210> 423  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 423

Pro Gly Gly Gly  
20

<210> 424  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 424

Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly  
1 5 10 15

Tyr Lys Gly Gly  
20

<210> 425  
<211> 40  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 425

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr  
20 25 30

Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly  
35 40

<210> 426  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 426

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly

20

<210> 427  
 <211> 23  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 427

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
 1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys  
 20

<210> 428  
 <211> 23  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 428

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
 1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys  
 20

<210> 429  
 <211> 23  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 429

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
 1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys  
 20

<210> 430  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 430

Gly	Gly	Thr	Tyr	Ser	Cys	His	Phe	Gly	Pro	Leu	Thr	Trp	Val	Cys	Lys
1				5					10					15	

Pro	Gln	Gly	Gly	Ser	Ser
				20	

<210> 431

<211> 23

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 431

Gly	Gly	Thr	Tyr	Ser	Cys	His	Phe	Gly	Pro	Leu	Thr	Trp	Val	Cys	Lys
1				5					10					15	

Pro	Gln	Gly	Gly	Ser	Ser	Lys
				20		

<210> 432

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Arg, His, Leu або Trp

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa=Met, Phe або Ile

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa=Asp, Glu, Ile, Leu або Val

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 432

Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys  
1 5 10

<210> 433

<211> 19

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 433

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro  
1 5 10 15

Gln Gly Gly

<210> 434

<211> 19

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 434

Val Gly Asn Tyr Met Ala His Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg  
1 5 10 15

Pro Gly Gly

<210> 435

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 435

Gly Gly Pro His His Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp  
1 5 10 15

Ile Cys

<210> 436

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 436

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
1 5 10 15

Pro Gln

<210> 437

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 437

Gly Gly Leu Tyr Ala Cys His Met Gly Pro Met Thr Trp Val Cys Gln  
1 5 10 15

Pro Leu Arg Gly  
20

<210> 438

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 438

Thr Ile Ala Gln Tyr Ile Cys Tyr Met Gly Pro Glu Thr Trp Glu Cys  
1 5 10 15

Arg Pro Ser Pro Lys Ala  
20

<210> 439

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 439

Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
1 5 10



<210> 440  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 440

Tyr Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys  
 1 5 10

<210> 441  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Хаа=Cys, Ala або відсутній

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(2)  
 <223> Якщо залишок 1 не являє собою Cys або Ala, альфа-аміно-гама-броммасляна кислота або гомоцистеїн (НОС) розташовані перед залишком 2

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Хаа=Arg, His, Leu, або Trp

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Хаа=Met, Phe, або Ile

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Хаа=Asp, Glu, Ile, Leu, або Val

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Якщо залишок 10 не являє собою Cys або Ala, альфа-аміно-гама-броммасляна кислота або гомоцистеїн (НОС) розташовані після залишку 9

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Хаа=Cys, Ala або відсутній

<400> 441

Xaa Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Xaa  
1 5 10

<210> 442

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (2)..(3)

<223> Якщо залишок 3 не являє собою Cys або Ala, альфа-аміно-гамма-броммасляна кислота або гомоцистеїн (НОС) розташовані між залишками 2 і 3

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa=Cys, Ala або відсутній

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa=Arg, His, Leu, або Trp

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa=Met, Phe, або Ile

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa=Met, Phe, або Ile

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa=Asp, Glu, Ile, Leu, або Val

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> Якщо залишок 12 не являє собою Cys або Ala, альфа-аміно-гама-броммасляна кислота або гомоцистеїн (НОС) розташовані після залишку 11

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa=Cys, Ala або відсутній

<400> 442

Tyr	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Pro	Xaa	Thr	Trp	Xaa	Xaa
1				5					10		

<210> 443

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (3)..(4)

<223> Якщо залишок 4 не являє собою Cys або Ala, альфа-аміно-гама-броммасляна кислота або гомоцистеїн (НОС) розташовані між залишками 3 і 4

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa=Cys, Ala або відсутній

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa=Arg, His, Leu, або Trp

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa=Met, Phe, або Ile

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa=Asp, Glu, Ile, Leu, або Val

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (12)..(13)  
 <223> Якщо залишок 13 не являє собою Cys або Ala, альфа-аміно-гамма-броммасляна кислота або гомоцистеїн (НОС) розташовані між залишками 12 і 13

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Xaa=Cys, Ala або відсутній

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 443

Xaa	Tyr	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Pro	Xaa	Thr	Trp	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10					15	

<210> 444  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa=Arg, His, Leu або Trp

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa=Met, Phe або Ile

<220>  
 <221> misc\_feature

```

<222> (9)..(9)
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa=Asp, Glu, Ile, Leu або Val

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 444

Xaa Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

<210> 445
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<400> 445

Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly
1 5 10 15

Tyr Lys Gly Gly
20

<210> 446
<211> 20
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<400> 446

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly
20

```

<210> 447  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 447

Gly Gly Asp Tyr His Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
 1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly  
 20

<210> 448  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 448

Val Gly Asn Tyr Met Cys His Phe Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg  
 1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly  
 20

<210> 449  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 449

Gly Gly Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Ser  
 1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly  
 20

<210> 450  
 <211> 19  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 450

Pro Gly Gly

<210> 451  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 451

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
 1 5 10 15

Pro Gln

<210> 452  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 452

Gly Gly Leu Tyr Ala Cys His Met Gly Pro Met Thr Trp Val Cys Gln  
 1 5 10 15

Pro Leu Arg Gly  
 20

<210> 453  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 453

Thr Ile Ala Gln Tyr Ile Cys Tyr Met Gly Pro Glu Thr Trp Glu Cys  
 1 5 10 15

Arg Pro Ser Pro Lys Ala  
 20

<210> 454

<211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 454

Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
 1 5 10

<210> 455  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 455

Tyr Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys  
 1 5 10

<210> 456  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 456

Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
 1 5 10

<210> 457  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота за винятком тирозину

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(2)  
 <223> Якщо залишок 2 не являє собою Cys або Ala, альфа-аміно-гама-броммасляна кислота або гомоцистеїн (НОС) розташований між залишками 1 і 2

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(2)



```

<223> Xaa=Cys, Ala або відсутній

<220>
<221> Misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=Arg, His, Leu, або Trp

<220>
<221> Misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa=Met, Phe або Ile

<220>
<221> Misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>
<221> Misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa=Asp, Gly, Ile, Leu, або Val

<220>
<221> Misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Якщо залишок 12 не являє собою Cys або Ala, альфа-аміно-гама-
броммасляна кислота або гомоцистеїн (НОС)розташований після залишку 11

<220>
<221> Misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa=Cys, Ala або відсутній

<400> 457

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 458
<211> 17
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<220>
<221> Misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xn=Glu, Gly, Asn, Ser, Asp, Gln, Leu, Tyr, Ala або відсутній

<220>
<221> Misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xn=Phe, Val, Ala, Lys, Arg, Gly, Ser, Ile, Leu або відсутній

<220>
<221> Misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xn=His, Gln, Glu, Gly, Asp, Ala, або Val

<220>
<221> Misc_feature

```

```

<222> (4)..(4)
<223> Xn=Glu, Gly, Val, Ala, Pro, Asp, Thr, або Met

<220>
<221> Misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>
<221> Misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>
<221> Misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> Якщо залишок 12 не являє собою Cys або Ala, альфа-аміно-гама-
броммасляна кислота або гомоцистеїн (НОС) розташований між залишками 11 і 12

<220>
<221> Misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa=Cys, Ala або відсутній

<220>
<221> Misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Xaa=Arg, His, Leu, або Trp

<220>
<221> Misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa=Met, Phe, або Ile

<220>
<221> Misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Xaa=Leu, Ile, Pro, Phe, Met, Gln, або Gly

<400> 458

Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Gly Trp Val Gly Xaa Cys Xaa Xaa Trp
1 5 10 15

Xaa

<210> 459
<211> 14
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<400> 459

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 460

```

<211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 460

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Lys Ala  
 1 5 10

<210> 461  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 461

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
 1 5 10

<210> 462  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 462

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
 1 5 10

<210> 463  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 463

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Lys Ala  
 1 5 10

<210> 464  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 464

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala  
1 5 10

<210> 465  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 465

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
1 5 10

<210> 466  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 466

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
1 5 10

<210> 467  
<211> 28  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 467

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala Ile Glu  
1 5 10 15

Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
20 25

<210> 468  
<211> 28  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 468

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Ile Glu

1 5 10 15

Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala  
20 25

<210> 469  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (6)..(8)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 469

Val Arg Asp Gln Ile Xaa Xaa Xaa Leu  
1 5

<210> 470  
<211> 6  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 470

Thr Leu Arg Glu Trp Leu  
1 5

<210> 471  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 471

Gly Arg Val Arg Asp Gln Val Ala Gly Trp  
1 5 10

<210> 472  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 472

Gly Arg Val Lys Asp Gln Ile Ala Gln Leu  
1 5 10

<210> 473  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 473

Gly Val Arg Asp Gln Val Ser Trp Ala Leu  
1 5 10

<210> 474  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 474

Glu Ser Val Arg Glu Gln Val Met Lys Tyr  
1 5 10

<210> 475  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 475

Ser Val Arg Ser Gln Ile Ser Ala Ser Leu  
1 5 10

<210> 476  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 476

Gly Val Arg Glu Thr Val Tyr Arg His Met  
1 5 10

<210> 477  
<211> 11

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 477

Gly Val Arg Glu Val Ile Val Met His Met Leu  
1 5 10

<210> 478  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 478

Gly Arg Val Arg Asp Gln Ile Trp Ala Ala Leu  
1 5 10

<210> 479  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 479

Ala Gly Val Arg Asp Gln Ile Leu Ile Trp Leu  
1 5 10

<210> 480  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 480

Gly Arg Val Arg Asp Gln Ile Met Leu Ser Leu  
1 5 10

<210> 481  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(10)  
 <223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 481

Gly Arg Val Arg Asp Gln Ile Xaa Xaa Xaa Leu  
 1 5 10

<210> 482  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 482

Cys Thr Leu Arg Gln Trp Leu Gln Gly Cys  
 1 5 10

<210> 483  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 483

Cys Thr Leu Gln Glu Phe Leu Glu Gly Cys  
 1 5 10

<210> 484  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 484

Cys Thr Arg Thr Glu Trp Leu His Gly Cys  
 1 5 10

<210> 485  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 485

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu His Gly Gly Phe Cys  
 1 5 10



<210> 486  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 486

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Val Phe Ala Gly Leu Cys  
 1 5 10

<210> 487  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 487

Cys Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ile Leu Leu Gly Met Cys  
 1 5 10

<210> 488  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 488

Cys Thr Leu Ala Glu Phe Leu Ala Ser Gly Val Glu Gln Cys  
 1 5 10

<210> 489  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 489

Cys Ser Leu Gln Glu Phe Leu Ser His Gly Gly Tyr Val Cys  
 1 5 10

<210> 490  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 490

Cys Thr Leu Arg Glu Phe Leu Asp Pro Thr Thr Ala Val Cys  
1 5 10

<210> 491

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 491

Cys Thr Leu Lys Glu Trp Leu Val Ser His Glu Val Trp Cys  
1 5 10

<210> 492

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (8)..(11)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота або відсутній

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (12)..(13)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 492

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys  
1 5 10

<210> 493

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 493

Arg Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Met  
1 5 10

<210> 494

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 494

Glu	Gly	Pro	Thr	Leu	Arg	Gln	Trp	Leu	Ala
1				5					10

<210> 495

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 495

Glu	Arg	Gly	Pro	Phe	Trp	Ala	Lys	Ala	Cys
1				5					10

<210> 496

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 496

Arg	Glu	Gly	Pro	Arg	Cys	Val	Met	Trp	Met
1				5					10

<210> 497

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 497

Cys	Gly	Thr	Glu	Gly	Pro	Thr	Leu	Ser	Thr	Trp	Leu	Asp	Cys
1				5								10	

<210> 498

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 498

Cys Glu Gln Asp Gly Pro Thr Leu Leu Glu Trp Leu Lys Cys  
1 5 10

<210> 499  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 499

Cys Glu Leu Val Gly Pro Ser Leu Met Ser Trp Leu Thr Cys  
1 5 10

<210> 500  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 500

Cys Leu Thr Gly Pro Phe Val Thr Gln Trp Leu Tyr Glu Cys  
1 5 10

<210> 501  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 501

Cys Arg Ala Gly Pro Thr Leu Leu Glu Trp Leu Thr Leu Cys  
1 5 10

<210> 502  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 502

Cys Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Ile Ser Phe Cys  
1 5 10

<210> 503  
<211> 15  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (2)..(2)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота або відсутній

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (3)..(3)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (13)..(13)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота або відсутній

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (14)..(14)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 503

Cys	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Pro	Thr	Leu	Arg	Glu	Trp	Leu	Xaa	Xaa	Cys
1				5					10					15

<210> 504  
<211> 16  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 504

Gly	Gly	Cys	Thr	Leu	Arg	Glu	Trp	Leu	His	Gly	Gly	Phe	Cys	Gly	Gly
1				5					10					15	

<210> 505  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 505

Gly	Gly	Cys	Ala	Asp	Gly	Pro	Thr	Leu	Arg	Glu	Trp	Ile	Ser	Phe	Cys
1				5					10					15	

Gly Gly

<210> 506  
<211> 19

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 506

Gly Asn Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Glu Gly Arg Arg  
1 5 10 15

Pro Lys Asn

<210> 507  
<211> 19  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 507

Leu Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu His Gly Asn Gly  
1 5 10 15

Arg Asp Thr

<210> 508  
<211> 19  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 508

His Gly Arg Val Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Lys Thr Gln Val Ala  
1 5 10 15

Thr Lys Lys

<210> 509  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 509

Thr Ile Lys Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Lys Ser Arg Glu His

1 5 10 15

Thr Ser

<210> 510  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 510

Ile Ser Asp Gly Pro Thr Leu Lys Glu Trp Leu Ser Val Thr Arg Gly  
1 5 10 15

Ala Ser

<210> 511  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 511

Ser Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Thr Ser Arg Thr Pro  
1 5 10 15

His Ser

<210> 512  
<211> 5  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 512

Glu Glu Asp Cys Lys  
1 5

<210> 513  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature

<222> (1)..(5)  
<223> Димерний пептид

<400> 513

Glu Glu Asp Cys Lys  
1 5

<210> 514  
<211> 4  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (3)..(4)

<223> Неамінокислотний фрагмент між залишками 3 і 4

<400> 514

Glu Glu Asp Lys  
1

<210> 515  
<211> 4  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (1)..(5)  
<223> Димерний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (3)..(4)  
<223> Неамінокислотний фрагмент між залишками 3 і 4

<400> 515

Glu Glu Asp Lys  
1

<210> 516



<211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Фосфорилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Фосфорильований Glu в положенні 1

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Неамінокислотний фрагмент між залишками 3 і 4

<400> 516

Glu Glu Asp Lys  
 1

<210> 517  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Фосфорилювання  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Фосфорильований Glu в положенні 1

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(4)  
 <223> Димерний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Неамінокислотний фрагмент між залишками 3 і 4

<400> 517

Glu Glu Asp Lys  
 1

<210> 518  
 <211> 3  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Піпеколінова кислота розташована перед залишком 1

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(3)  
 <223> Неамінокислотний фрагмент між залишками 2 і 3

<400> 518

Ser Asp Lys  
 1

<210> 519  
 <211> 3  
 <212> Вілок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Піпеколінова кислота розташована перед залишком 1

<221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(3)  
 <223> Димерний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(3)  
 <223> Неамінокислотний фрагмент між залишками 2 і 3

<400> 519

Ser Asp Lys  
 1

<210> 520  
 <211> 5  
 <212> Вілок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(5)  
 <223> Димерний пептид

<221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Неамінокислотний фрагмент після залишку 5

<400> 520

Glu Glu Asp Cys Lys  
1 5

<210> 521  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<221> Misc\_feature  
<222> (1)..(5)  
<223> Димерний пептид

<221> Misc\_feature  
<222> (4)..(4)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<221> Misc\_feature  
<222> (5)..(5)  
<223> Неамінокислотний фрагмент після залишку 5

<400> 521

Glu Glu Asp Xaa Lys  
1 5

<210> 522  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 522

Tyr Cys Phe Thr Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr  
1 5 10

<210> 523  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 523

Tyr Cys Phe Thr Asn Ser Glu Asn His Cys Tyr  
1 5 10

<210> 524  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 524

Tyr Cys Phe Thr Arg Ser Glu Asn His Cys Tyr  
1 5 10

<210> 525

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 525

Phe Cys Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr  
1 5

<210> 526

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 526

Tyr Cys Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr  
1 5

<210> 527

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 527

Phe Cys Asn Ser Glu Asn His Cys Tyr  
1 5

<210> 528

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 528

Phe Cys Asn Ser Glu Asn Arg Cys Tyr  
1 5

<210> 529

<211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 529

Phe Cys Asn Ser Val Glu Asn Arg Cys Tyr  
 1 5 10

<210> 530  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 530

Tyr Cys Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Cys Phe  
 1 5 10

<210> 531  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 531

Phe Cys Val Ser Asn Asp Arg Cys Tyr  
 1 5

<210> 532  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 532

Tyr Cys Arg Lys Glu Leu Gly Gln Val Cys Tyr  
 1 5 10

<210> 533  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 533

Tyr Cys Lys Glu Pro Gly Gln Cys Tyr  
1 5

<210> 534  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 534

Tyr Cys Arg Lys Glu Met Gly Cys Tyr  
1 5

<210> 535  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 535

Phe Cys Arg Lys Glu Met Gly Cys Tyr  
1 5

<210> 536  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 536

Tyr Cys Trp Ser Gln Asn Leu Cys Tyr  
1 5

<210> 537  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 537

Tyr Cys Glu Leu Ser Gln Tyr Leu Cys Tyr  
1 5 10

<210> 538  
<211> 9  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 538

Tyr Cys Trp Ser Gln Asn Tyr Cys Tyr  
1 5

<210> 539

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 539

Tyr Cys Trp Ser Gln Tyr Leu Cys Tyr  
1 5

<210> 540

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 540

Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro  
1 5 10 15

<210> 541

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 541

Arg Xaa Glu Thr Xaa Trp Xaa  
1 5

<210> 542

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 542

Arg Xaa Glu Thr Xaa Trp Xaa  
1 5

<210> 543

<211> 5

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 543

Arg Gly Asp Gly Xaa  
1 5

<210> 544

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид



<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота  
 <400> 544

Cys Arg Gly Asp Gly Xaa Cys  
 1 5

<210> 545  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(3)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 545

Cys Xaa Xaa Arg Leu Asp Xaa Xaa Cys  
 1 5

<210> 546  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 546

Cys Ala Arg Arg Leu Asp Ala Pro Cys  
 1 5

<210> 547  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 547

Cys Pro Ser Arg Leu Asp Ser Pro Cys

1

5

<210> 548  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(3)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (7)..(9)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 548

Хаа Хаа Хаа Arg Gly Asp Хаа Хаа Хаа  
 1 5

<210> 549  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 549

Cys Хаа Cys Arg Gly Asp Cys Хаа Cys  
 1 5

<210> 550  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 550

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys

1 5

<210> 551  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 551

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Leu Cys  
 1 5

<210> 552  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 552

Cys Leu Cys Arg Gly Asp Cys Ile Cys  
 1 5

<210> 553  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(2)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(7)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(11)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота або відсутній

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (13)..(16)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота або відсутній

<400> 553

Хаа Хаа Asp Asp Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа  
1 5 10 15

<210> 554

<211> 19

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (1)..(3)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (6)..(9)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (10)..(13)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота або відсутній

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (15)..(19)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота або відсутній

<400> 554

Хаа Хаа Хаа Asp Asp Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа  
1 5 10 15

Хаа Хаа Хаа

<210> 555

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 555

Cys Trp Asp Asp Gly Trp Leu Cys  
1 5

<210> 556  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 556

Cys Trp Asp Asp Leu Trp Trp Leu Cys  
 1 5

<210> 557  
 <211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 557

Cys Trp Asp Asp Gly Leu Met Cys  
 1 5

<210> 558  
 <211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 558

Cys Trp Asp Asp Gly Trp Met Cys  
 1 5

<210> 559  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 559

Cys Ser Trp Asp Asp Gly Trp Leu Cys  
 1 5

<210> 560  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 560

Cys Pro Asp Asp Leu Trp Trp Leu Cys  
1 5

<210> 561

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 561

Cys Gly Arg Glu Cys Pro Arg Leu Cys Gln Ser Ser Cys  
1 5 10

<210> 562

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 562

Cys Asn Gly Arg Cys Val Ser Gly Cys Ala Gly Arg Cys  
1 5 10

<210> 563

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 563

Cys Leu Ser Gly Ser Leu Ser Cys  
1 5

<210> 564

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 564

Asn Gly Arg Ala His Ala  
1 5

<210> 565

<211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 565

Cys Asn Gly Arg Cys  
 1 5

<210> 566  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 566

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys  
 1 5

<210> 567  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 567

Cys Gly Ser Leu Val Arg Cys  
 1 5

<210> 568  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 568

Asp Leu Хаа Хаа Leu  
 1 5

<210> 569  
 <211> 12  
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 569

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Thr Leu  
1 5 10

<210> 570

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 570

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr  
1 5 10

<210> 571

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 571

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr  
1 5

<210> 572

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 572

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg  
1 5

<210> 573

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 573

Gly Asp Leu Asp Leu Leu Lys Leu Arg Leu Thr Leu



1 5 10

<210> 574  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 574

Gly Asp Leu His Ser Leu Arg Gln Leu Leu Ser Arg  
 1 5 10

<210> 575  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 575

Arg Asp Asp Leu His Met Leu Arg Leu Gln Leu Trp  
 1 5 10

<210> 576  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 576

Ser Ser Asp Leu His Ala Leu Lys Lys Arg Tyr Gly  
 1 5 10

<210> 577  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 577

Arg Gly Asp Leu Lys Gln Leu Ser Glu Leu Thr Trp  
 1 5 10

<210> 578  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 578

Arg Gly Asp Leu Ala Ala Leu Ser Ala Pro Pro Val  
1 5 10

<210> 579

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 579

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
1 5 10

<210> 580

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 580

Asp Ile Thr Trp Asp Glu Leu Trp Lys Ile Met Asn  
1 5 10

<210> 581

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 581

Asp Tyr Thr Trp Phe Glu Leu Trp Asp Met Met Gln  
1 5 10

<210> 582

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 582

Gln Ile Thr Trp Ala Gln Leu Trp Asn Met Met Lys

1	5	10
---	---	----

<210> 583  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 583  
  
 Asp Met Thr Trp His Asp Leu Trp Thr Leu Met Ser  
 1 5 10

<210> 584  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 584  
  
 Asp Tyr Ser Trp His Asp Leu Trp Glu Met Met Ser  
 1 5 10

<210> 585  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 585  
  
 Glu Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Glu Val Met Asn  
 1 5 10

<210> 586  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 586  
  
 His Val Ser Trp Glu Gln Leu Trp Asp Ile Met Asn  
 1 5 10

<210> 587  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 587

His Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Arg Ile Met Thr  
1 5 10

<210> 588

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 588

Arg Asn Met Ser Trp Leu Glu Leu Trp Glu His Met Lys  
1 5 10

<210> 589

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 589

Ala Glu Trp Thr Trp Asp Gln Leu Trp His Val Met Asn Pro Ala Glu  
1 5 10 15

Ser Gln

<210> 590

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 590

His Arg Ala Glu Trp Leu Ala Leu Trp Glu Gln Met Ser Pro  
1 5 10

<210> 591

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 591

Lys Lys Glu Asp Trp Leu Ala Leu Trp Arg Ile Met Ser Val  
1 5 10

<210> 592

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 592

Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
1 5 10

<210> 593

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 593

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
1 5 10

<210> 594

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 594

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
1 5 10

<210> 595

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 595

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
1 5 10

<210> 596

<211> 16

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 596

Cys Gln Asn Arg Tyr Thr Asp Leu Val Ala Ile Gln Asn Lys Asn Glu  
1 5 10 15

<210> 597  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 597

Ala Glu Asn Trp Ala Asp Asn Glu Pro Asn Asn Lys Arg Asn Asn Glu  
1 5 10 15

Asp

<210> 598  
<211> 19  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 598

Arg Lys Asn Asn Lys Thr Trp Thr Trp Val Gly Thr Lys Lys Ala Leu  
1 5 10 15

Thr Asn Glu

<210> 599  
<211> 13  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 599

Lys Lys Ala Leu Thr Asn Glu Ala Glu Asn Trp Ala Asp  
1 5 10

<210> 600  
<211> 16

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (3)..(3)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (15)..(15)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 600

Cys	Gln	Xaa	Arg	Tyr	Thr	Asp	Leu	Val	Ala	Ile	Gln	Asn	Lys	Xaa	Glu
1				5					10					15	

<210> 601  
<211> 19  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (3)..(3)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (5)..(6)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (13)..(13)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (15)..(15)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 601

Arg	Lys	Xaa	Asn	Xaa	Xaa	Trp	Thr	Trp	Val	Gly	Thr	Xaa	Lys	Xaa	Leu
1			5						10					15	

Thr Glu Glu

<210> 602  
<211> 17

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (13)..(13)  
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (15)..(15)  
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 602

Ala	Glu	Asn	Trp	Ala	Asp	Gly	Glu	Pro	Asn	Asn	Lys	Xaa	Asn	Xaa	Glu
1				5					10					15	

Asp

<210> 603  
<211> 16  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (2)..(4)  
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (15)..(15)  
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 603

Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Tyr	Thr	Xaa	Leu	Val	Ala	Ile	Gln	Asn	Lys	Xaa	Glu
1				5					10					15	

<210> 604  
<211> 19  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид



<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(6)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 604

Arg	Lys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Trp	Xaa	Trp	Val	Gly	Thr	Xaa	Lys	Xaa	Leu
1				5					10					15	

Thr Xaa Glu

<210> 605  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(7)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (12)..(14)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 605

Ala Xaa Asn Trp Xaa Xaa Xaa Glu Pro Asn Asn Xaa Xaa Xaa Glu Asp

1 5 10 15

<210> 606

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (12)..(13)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 606

Xaa Lys Xaa Lys Thr Xaa Glu Ala Xaa Asn Trp Xaa Xaa

1 5 10

<210> 607

<211> 33

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 607

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys

1 5 10 15

Thr Leu Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Leu Ser Ser Ser Gly Gly Gln

20 25 30

Gln

<210> 608  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 608

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys  
 1 5 10 15

Thr Leu Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Leu Ser Ser Ser Gly Gly Gln  
 20 25 30

Glu

<210> 609  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 609

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys  
 1 5 10 15

Thr Leu Leu Ser Ala Val  
 20

<210> 610  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 610

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys  
 1 5 10 15

Thr Leu Leu Ser Ala Val  
 20

<210> 611  
 <211> 23  
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 611

Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe  
1 5 10 15

Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val  
20

<210> 612

<211> 24

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 612

Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu  
1 5 10 15

Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val  
20

<210> 613

<211> 24

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 613

Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu  
1 5 10 15

Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val  
20

<210> 614

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 614

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser  
1 5 10

<210> 615  
 <211> 26  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 615

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu  
 1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln  
 20 25

<210> 616  
 <211> 26  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 616

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu  
 1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln  
 20 25

<210> 617  
 <211> 26  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 617

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu  
 1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln  
 20 25

<210> 618  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 618

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu  
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg  
20

<210> 619

<211> 19

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 619

Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu Ile Ser Trp  
1 5 10 15

Ile Lys Arg

<210> 620

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 620

Lys Leu Leu Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 621

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 621

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 622

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 622

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 623

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 623

Lys Lys Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Lys Lys  
1 5 10

<210> 624

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 624

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 625

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 625

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 626

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 626

Lys Leu Leu Leu Leu Lys  
1 5

<210> 627  
<211> 8  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 627

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5

<210> 628  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 628

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 629  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 629

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 630  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 630

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 631  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність



<220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 631  
 Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ala Lys  
 1 5 10  
 <210> 632  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 632  
 Lys Val Val Val Lys Val Val Val Lys Val Val Lys  
 1 5 10  
 <210> 633  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 633  
 Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Val Lys  
 1 5 10  
 <210> 634  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 634  
 Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Lys  
 1 5 10  
 <210> 635  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 635  
 Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Val Lys  
 1 5 10

<210> 636  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 636

Lys Leu Ile Leu Lys Leu  
 1 5

<210> 637  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 637

Lys Val Leu His Leu Leu  
 1 5

<210> 638  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 638

Leu Lys Leu Arg Leu Leu  
 1 5

<210> 639  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 639

Lys Pro Leu His Leu Leu  
 1 5

<210> 640  
 <211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 640

Lys Leu Ile Leu Lys Leu Val Arg  
1 5

<210> 641

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 641

Lys Val Phe His Leu Leu His Leu  
1 5

<210> 642

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 642

His Lys Phe Arg Ile Leu Lys Leu  
1 5

<210> 643

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 643

Lys Pro Phe His Ile Leu His Leu  
1 5

<210> 644

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 644

Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys  
1 5 10

<210> 645  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 645

Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys  
 1 5 10

<210> 646  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 646

Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys  
 1 5 10

<210> 647  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 647

Lys Ile Pro Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Pro Lys  
 1 5 10

<210> 648  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 648

Lys Ile Pro Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Val Lys  
 1 5 10

<210> 649  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 649

Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg  
1 5 10

<210> 650

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 650

Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg  
1 5 10

<210> 651

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 651

Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg  
1 5 10

<210> 652

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 652

Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg  
1 5 10

<210> 653

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 653

Arg Ile Ile Val Arg Ile Arg Leu Arg Ile Ile Arg  
1 5 10

<210> 654

<211> 12

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 654

Arg Ile Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg  
1 5 10

<210> 655  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 655

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg  
1 5 10

<210> 656  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 656

Arg Ile Ala Val Lys Trp Arg Leu Arg Phe Ile Lys  
1 5 10

<210> 657  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 657

Lys Ile Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg  
1 5 10

<210> 658  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 658

Lys Lys Ile Gly Trp Leu Ile Ile Arg Val Arg Arg  
1 5 10

<210> 659  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 659

Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg  
1 5 10

<210> 660  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 660

Arg Ile Ile Val Arg Ile Arg Leu Arg Ile Ile Arg Val Arg  
1 5 10

<210> 661  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 661

Arg Ile Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Arg Val  
1 5 10

<210> 662  
<211> 16  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 662

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ala Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg  
1 5 10 15

<210> 663  
<211> 16  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 663

Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
1 5 10 15

<210> 664

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 664

Lys Ile Gly Ile Lys Ala Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Ile  
1 5 10 15

<210> 665

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 665

Arg Ile Ile Val His Ile Arg Leu Arg Ile Ile His His Ile Arg Leu  
1 5 10 15

<210> 666

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 666

His Ile Gly Ile Lys Ala His Val Arg Ile Ile Arg Val His Ile Ile  
1 5 10 15

<210> 667

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 667

Arg Ile Tyr Val Lys Ile His Leu Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu



1 5 10 15

<210> 668  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 668

Lys Ile Gly His Lys Ala Arg Val His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile  
 1 5 10 15

<210> 669  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 669

Arg Ile Tyr Val Lys Pro His Pro Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
 1 5 10 15

<210> 670  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 670

Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile  
 1 5 10 15

<210> 671  
 <211> 19  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 671

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg  
 1 5 10 15

Lys Ile Val

<210> 672

<211> 19  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 672

Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
 1 5 10 15

Ile Lys Lys

<210> 673  
 <211> 19  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 673

Lys Ile Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Gly  
 1 5 10 15

Arg Leu Arg

<210> 674  
 <211> 25  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 674

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg  
 1 5 10 15

Lys Ile Val Lys Val Lys Arg Ile Arg  
 20 25

<210> 675  
 <211> 26  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 675

Arg Phe Ala Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
1 5 10 15

Ile Lys Lys Ile Arg Lys Arg Val Ile Lys  
20 25

<210> 676

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 676

Lys Ala Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Gly  
1 5 10 15

Arg Leu Arg Lys Ile Gly Trp Lys Lys Arg Val Arg Ile Lys  
20 25 30

<210> 677

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 677

Arg Ile Tyr Val Lys Pro His Pro Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
1 5 10 15

<210> 678

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 678

Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile  
1 5 10 15

<210> 679

<211> 19

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 679

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg  
1 5 10 15

Lys Ile Val

<210> 680

<211> 19

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 680

Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
1 5 10 15

Ile Lys Lys

<210> 681

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 681

Arg Ile Tyr Val Ser Lys Ile Ser Ile Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
1 5 10 15

<210> 682

<211> 19

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 682

Lys Ile Val Ile Phe Thr Arg Ile Arg Leu Thr Ser Ile Arg Ile Arg  
1 5 10 15

Ser Ile Val

<210> 683

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 683

Lys Pro Ile His Lys Ala Arg Pro Thr Ile Ile Arg Tyr Lys Met Ile  
1 5 10 15

<210> 684

<211> 25

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 684

Cys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu  
1 5 10 15

Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys  
20 25

<210> 685

<211> 26

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 685

Cys Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro  
1 5 10 15

Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys  
20 25

<210> 686

<211> 27

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 686

Cys Lys Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser  
1 5 10 15

Pro Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys  
20 25

<210> 687  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 687

Cys Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Cys  
 1 5 10 15

<210> 688  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 688

Cys Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile  
 1 5 10 15

Ile Cys

<210> 689  
 <211> 28  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 689

Cys Arg Phe Ala Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg  
 1 5 10 15

Leu Ile Lys Lys Ile Arg Lys Arg Val Ile Lys Cys  
 20 25

<210> 690  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 690

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys Cys  
 1 5 10

<210> 691  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 691

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys  
 1 5 10

<210> 692  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 692

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys Cys  
 1 5 10

<210> 693  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 693

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys  
 1 5 10

<210> 694  
 <211> 28  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 694

His Ser Asp Ala Val Phe Tyr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25

<210> 695  
 <211> 29

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Хаа=Норлейцин

<400> 695

Xaa His Ser Asp Ala Val Phe Tyr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys  
1 5 10 15

Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

<210> 696  
<211> 11  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Хаа=Ala, Val, Lys, D-Lys, Orn або відсутній

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (2)..(2)  
<223> Якщо залишок 1 являє собою Ala, Хаа=Val або відсутній; якщо залишок 1 являє собою Val, Хаа=Ala, Lys або відсутній; якщо залишок 1 не являє собою Ala або Val, Хаа=відсутній

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (3)..(3)  
<223> Якщо залишок 2 являє собою Val або Ala, Хаа=Lys або відсутній; якщо залишок 2 не являє собою Val або Ala, Хаа=відсутній

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (4)..(4)  
<223> Хаа=L-Lys, D-Lys, або Orn

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (5)..(5)  
<223> Хаа=L-Tyr, D-Tyr, Phe, Trp, або п-амінофенілаланін

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (6)..(6)  
<223> Хаа=Ala, D-Ala, Ile, D-Ile, Leu, D-Leu, Met, D-Met, Val, D-Val, Nva, D-Nva, Nle, або D-Nle



```

<220>
<221> Misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Хаа=Asn, Ser, Ile, Tyr, Leu, D-Ala, Nle або відсутній

<220>
<221> Misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Якщо залишок 7 являє собою Asn, Хаа=Ser або відсутній; якщо залишок 7
не являє собою Asn, Хаа=відсутній

<220>
<221> Misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Якщо залишок 8 являє собою Ser, Хаа=Ile, Tyr або відсутній; якщо
залишок 8 не являє собою Ser, Хаа=відсутній

<220>
<221> Misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Якщо залишок 9 являє собою Ile або Tyr, Хаа=Leu; якщо залишок 9 не
являє собою Ile або Tyr, Хаа=відсутній

<220>
<221> Misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Якщо залишок 10 являє собою Leu, Хаа=Asn; якщо залишок 10 не являє
собою Leu, Хаа=відсутній

<400> 696

Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5 10

<210> 697
<211> 11
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<220>
<221> Misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> Хаа=Asn, Ala, D-Ala, Ile, D-Ile, Leu, D-Leu, Met, D-Met, Val, D-Val,
Nva, D-Nva, Nle, D-Nle, Tyr, Lys або відсутній

<220>
<221> Misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Хаа=Asn, Ala, D-Ala, Ile, D-Ile, Leu, D-Leu, Met, D-Met, Val, D-Val,
Nva, D-Nva, Nle, D-Nle, Tyr або відсутній

<220>
<221> Misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Хаа=Ala, D-Ala, Ile, D-Ile, Leu, D-Leu, Met, D-Met, Val, D-Val, Nva,
D-Nva, Nle, D-Nle або відсутній

```

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa=Asn або відсутній

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa=Ile або Tyr

<400> 697

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Leu Asn  
 1 5 10

<210> 698

<400> 698  
 000

<210> 699  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 699

Lys Lys Tyr Leu  
 1

<210> 700  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 700

Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5

<210> 701  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 701

Lys Lys Tyr Leu  
 1

<210> 702  
 <211> 4

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 702

Lys Lys Tyr Ala  
1

<210> 703  
<211> 6  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 703

Ala Val Lys Lys Tyr Leu  
1 5

<210> 704  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 704

Asn Ser Ile Leu Asn

1 5

<210> 705  
<211> 4  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 705

Lys Lys Tyr Val  
1

<210> 706  
<211> 3  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(3)  
 <223> Лауроїльний залишок розташований між залишками 2 і 3  
 <400> 706

Ser Ile Asn  
 1

<210> 707  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Хаа=Норлейцин

<400> 707

Lys Lys Tyr Leu Хаа  
 1 5

<210> 708  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 708

Asn Ser Tyr Leu Asn  
 1 5

<210> 709  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 709

Asn Ser Ile Tyr Asn  
 1 5

<210> 710  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 710

Lys Lys Tyr Leu Pro Pro Asn Ser Ile Leu Asn  
1 5 10

<210> 711

<211> 4

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Зв'язування

<222> (1)..(1)

<223> Лауроїльний залишок приєднаний до залишку 1

<400> 711

Lys Lys Tyr Leu  
1

<210> 712

<211> 4

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Зв'язування

<222> (1)..(1)

<223> Капроїльний залишок приєднаний до залишку 1

<400> 712

Lys Lys Tyr Leu  
1

<210> 713

<211> 3

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 713

Lys Tyr Leu  
1

<210> 714  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Хаа=Норлейцин

<400> 714

Lys Lys Tyr Хаа  
 1

<210> 715  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 715

Val Lys Lys Tyr Leu  
 1 5

<210> 716  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 716

Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5

<210> 717  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 717

Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5

<210> 718

<211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 718

Lys Lys Tyr Leu Asn  
 1 5

<210> 719  
 <211> 6

<212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 719

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser  
 1 5

<210> 720  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 720

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5

<210> 721  
 <211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 721

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 1 5

<210> 722  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 722

Lys Lys Tyr Leu  
1

<210> 723

<211> 5

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 723

Lys Lys Tyr Asp Ala  
1 5

<210> 724

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 724

Ala Val Lys Lys Tyr Leu  
1 5

<210> 725

<211> 5

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 725

Asn Ser Ile Leu Asn  
1 5

<210> 726

<211> 4

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 726

Lys Lys Tyr Val  
1

<210> 727

<211> 3



```

<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<220>
<221> Misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Лауроїльний залишок розташований між залишками 2 і 3

<400> 727

Ser Ile Asn
1

<210> 728
<211> 5
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<400> 728

Asn Ser Tyr Leu Asn
1 5

<210> 729
<211> 5
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<400> 729

Asn Ser Ile Tyr Asn
1 5

<210> 730
<211> 5
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<220>
<221> Misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Хаа=Норлейцин

<400> 730

Lys Lys Tyr Leu Хаа
1 5

```

<210> 731  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 731

Lys Lys Tyr Leu Pro Pro Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10

<210> 732  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 732

Lys Lys Tyr Leu  
 1

<210> 733  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 733

Lys Lys Tyr Asp Ala  
 1 5

<210> 734  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 734

Ala Val Lys Lys Tyr Leu  
 1 5

<210> 735  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 735

Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5

<210> 736  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 736

Lys Lys Tyr Val  
 1

<210> 737  
 <211> 3  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(3)  
 <223> Лауроїльний залишок розташований між залишками 2 і 3  
 <400> 737

Ser Ile Asn  
 1

<210> 738  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Зв'язування  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Лауроїльний залишок приєднаний до залишку 1  
 <400> 738

Lys Lys Tyr Leu  
 1

<210> 739  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <220>  
 <221> Зв'язування  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Капроільний залишок приєднаний до залишку 1  
  
 <400> 739

Lys Lys Tyr Leu  
1

<210> 740  
 <211> 3  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 740

Lys Tyr Leu  
1

<210> 741  
 <211> 3  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
  
 <400> 741

Lys Tyr Leu  
1

<210> 742  
 <211> 4  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Хаа=Норлейцин  
  
 <400> 742

Lys Lys Tyr Xaa  
1

<210> 743  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 743

Val Lys Lys Tyr Leu  
1 5

<210> 744  
<211> 6  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 744

Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
1 5

<210> 745  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 745

Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
1 5

<210> 746  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa=Норлейцин

<400> 746

Lys Lys Tyr Leu Xaa  
1 5

<210> 747  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 747

Lys Lys Tyr Leu Asn  
 1 5

<210> 748  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 748

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser  
 1 5

<210> 749  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 749

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5

<210> 750  
 <211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 750

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 1 5

<210> 751  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 751

Lys Lys Lys Tyr Leu Asp  
1 5

<210> 752

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 752

Cys Lys Lys Tyr Leu Cys  
1 5

<210> 753

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 753

Cys Lys Lys Tyr Leu Lys  
1 5

<210> 754

<211> 4

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 754

Lys Lys Tyr Ala  
1

<210> 755

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 755

Trp Trp Thr Asp Thr Gly Leu Trp  
1 5

<210> 756  
 <211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 756

Trp Trp Thr Asp Asp Gly Leu Trp  
 1 5

<210> 757  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 757

Trp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Trp Thr Ile  
 1 5 10

<210> 758  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 758

Phe Trp Gly Asn Asp Gly Ile Trp Leu Glu Ser Gly  
 1 5 10

<210> 759  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 759

Asp Trp Asp Gln Phe Gly Leu Trp Arg Gly Ala Ala  
 1 5 10

<210> 760  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид



<400> 760

Arg	Trp	Asp	Asp	Asn	Gly	Leu	Trp	Val	Val	Val	Leu
1				5					10		

<210> 761

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 761

Ser	Gly	Met	Trp	Ser	His	Tyr	Gly	Ile	Trp	Met	Gly
1				5					10		

<210> 762

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 762

Gly	Gly	Arg	Trp	Asp	Gln	Ala	Gly	Leu	Trp	Val	Ala
1				5					10		

<210> 763

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 763

Lys	Leu	Trp	Ser	Glu	Gln	Gly	Ile	Trp	Met	Gly	Glu
1				5					10		

<210> 764

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 764

Cys	Trp	Ser	Met	His	Gly	Leu	Trp	Leu	Cys
1				5					10

<210> 765

<211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 765

Gly	Cys	Trp	Asp	Asn	Thr	Gly	Ile	Trp	Val	Pro	Cys
1				5					10		

<210> 766  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 766

Asp	Trp	Asp	Thr	Arg	Gly	Leu	Trp	Val	Tyr
1				5					10

<210> 767  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 767

Ser	Leu	Trp	Asp	Glu	Asn	Gly	Ala	Trp	Ile
1				5					10

<210> 768  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 768

Lys	Trp	Asp	Asp	Arg	Gly	Leu	Trp	Met	His
1				5					10

<210> 769  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 769

Gln Ala Trp Asn Glu Arg Gly Leu Trp Thr  
1 5 10

<210> 770  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 770

Gln Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Ala  
1 5 10

<210> 771  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 771

Trp Asn Val His Gly Ile Trp Gln Glu  
1 5

<210> 772  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 772

Ser Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Glu  
1 5 10

<210> 773  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 773

Asp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Ala  
1 5 10

<210> 774  
<211> 10  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 774

Ser Trp Gly Arg Asp Gly Leu Trp Ile Glu  
1 5 10

<210> 775

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 775

Glu Trp Thr Asp Asn Gly Leu Trp Ala Leu  
1 5 10

<210> 776

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 776

Ser Trp Asp Glu Lys Gly Leu Trp Ser Ala  
1 5 10

<210> 777

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 777

Ser Trp Asp Ser Ser Gly Leu Trp Met Asp  
1 5 10

<210> 778

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 778

Thr Phe Ser Asp Leu Trp  
1 5

<210> 779  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 779

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 780  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 780

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 781  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 781

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 782  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 782

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 783  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 783

Met Pro Arg Phe Met Asp Tyr Trp Glu Gly Leu Asn  
1 5 10

<210> 784

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 784

Val Gln Asn Phe Ile Asp Tyr Trp Thr Gln Gln Phe  
1 5 10

<210> 785

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 785

Thr Gly Pro Ala Phe Thr His Tyr Trp Ala Thr Phe  
1 5 10

<210> 786

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 786

Ile Asp Arg Ala Pro Thr Phe Arg Asp His Trp Phe Ala Leu Val  
1 5 10 15

<210> 787

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 787

Pro Arg Pro Ala Leu Val Phe Ala Asp Tyr Trp Glu Thr Leu Tyr

```

1              5              10              15

<210>  788
<211>  15
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  Синтетичний пептид

<400>  788

Pro Ala Phe Ser Arg Phe Trp Ser Asp Leu Ser Ala Gly Ala His
1              5              10              15

<210>  789
<211>  15
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  Синтетичний пептид

<400>  789

Pro Ala Phe Ser Arg Phe Trp Ser Lys Leu Ser Ala Gly Ala His
1              5              10              15

<210>  790
<211>  10
<212>  Білок
<213>  Штучна послідовність

<220>
<223>  Синтетичний пептид

<220>
<221>  Misc_feature
<222>  (2)..(2)
<223>  Хаа=будь-яка амінокислота

<220>
<221>  Misc_feature
<222>  (4)..(4)
<223>  Хаа=будь-яка амінокислота

<220>
<221>  Misc_feature
<222>  (8)..(9)
<223>  Хаа=будь-яка амінокислота

<400>  790

Pro Xaa Phe Xaa Asp Tyr Trp Xaa Xaa Leu
1              5              10

<210>  791
<211>  12
<212>  Білок

```

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 791

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 792

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 792

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 793

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 793

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 794

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 794

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 795

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 795

Ser Cys Val Lys Trp Gly Lys Lys Glu Phe Cys Gly Ser



1 5 10

<210> 796  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 796

Ser Cys Trp Lys Tyr Trp Gly Lys Glu Cys Gly Ser  
 1 5 10

<210> 797  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 797

Ser Cys Tyr Glu Trp Gly Lys Leu Arg Trp Cys Gly Ser  
 1 5 10

<210> 798  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 798

Ser Cys Leu Arg Trp Gly Lys Trp Ser Asn Cys Gly Ser  
 1 5 10

<210> 799  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 799

Ser Cys Trp Arg Trp Gly Lys Tyr Gln Ile Cys Gly Ser  
 1 5 10

<210> 800  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 800

Ser Cys Val Ser Trp Gly Ala Leu Lys Leu Cys Gly Ser  
1 5 10

<210> 801

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 801

Ser Cys Ile Arg Trp Gly Gln Asn Thr Phe Cys Gly Ser  
1 5 10

<210> 802

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 802

Ser Cys Trp Gln Trp Gly Asn Leu Lys Ile Cys Gly Ser  
1 5 10

<210> 803

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 803

Ser Cys Val Arg Trp Gly Gln Leu Ser Ile Cys Gly Ser  
1 5 10

<210> 804

<211> 21

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 804

Leu Lys Lys Phe Asn Ala Arg Arg Lys Leu Lys Gly Ala Ile Leu Thr  
1 5 10 15

Thr Met Leu Ala Lys  
20

<210> 805  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 805

Arg Arg Trp Lys Lys Asn Phe Ile Ala Val Ser Ala Ala Asn Arg Phe  
1 5 10 15

Lys Lys

<210> 806  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 806

Arg Lys Trp Gln Lys Thr Gly His Ala Val Arg Ala Ile Gly Arg Leu  
1 5 10 15

Ser Ser

<210> 807  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 807

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu  
1 5 10

<210> 808  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 808

Lys Ile Trp Ser Ile Leu Ala Pro Leu Gly Thr Thr Leu Val Lys Leu  
1 5 10 15

Val Ala

<210> 809  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 809

Leu Lys Lys Leu Leu Lys Leu Leu Lys Lys Leu Leu Lys Leu  
1 5 10

<210> 810  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 810

Leu Lys Trp Lys Lys Leu Leu Lys Leu Leu Lys Lys Leu Leu Lys Lys  
1 5 10 15

Leu Leu

<210> 811  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 811

Ala Glu Trp Pro Ser Leu Thr Glu Ile Lys Thr Leu Ser His Phe Ser  
1 5 10 15

Val

<210> 812  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 812

Ala Glu Trp Pro Ser Pro Thr Arg Val Ile Ser Thr Thr Tyr Phe Gly  
1 5 10 15

Ser

<210> 813  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 813

Ala Glu Leu Ala His Trp Pro Pro Val Lys Thr Val Leu Arg Ser Phe  
1 5 10 15

Thr

<210> 814  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 814

Ala Glu Gly Ser Trp Leu Gln Leu Leu Asn Leu Met Lys Gln Met Asn  
1 5 10 15

Asn

<210> 815  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 815

Ala Glu Trp Pro Ser Leu Thr Glu Ile Lys  
1 5 10

<210> 816

<211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 816

Ser Gly Ser Gly Val Leu Lys Arg Pro Leu Pro Ile Leu Pro Val Thr  
 1 5 10 15

Arg

<210> 817  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 817

Arg Trp Leu Ser Ser Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Leu Pro Pro Arg  
 1 5 10 15

Thr

<210> 818  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 818

Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Thr Leu Ala Leu Pro Ser Leu Pro Leu His  
 1 5 10 15

Pro Met Ser Ser  
 20

<210> 819  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 819

Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Thr Arg Ala Leu Pro Ser Leu Pro Leu His  
1 5 10 15

Pro Met Ser Ser  
20

<210> 820  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 820

Gly Ser Gly Ser Ser Gly Val Thr Met Tyr Pro Lys Leu Pro Pro His  
1 5 10 15

Trp Ser Met Ala  
20

<210> 821  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 821

Gly Ser Gly Ser Ser Gly Val Arg Met Tyr Pro Lys Leu Pro Pro His  
1 5 10 15

Trp Ser Met Ala  
20

<210> 822  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 822

Gly Ser Gly Ser Ser Ser Met Arg Met Val Pro Thr Ile Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ala Lys His Gly  
20

<210> 823  
<211> 6

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 823

Arg Asn Arg Gln Lys Thr  
1 5

<210> 824  
<211> 4  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 824

Arg Asn Arg Gln  
1

<210> 825  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 825

Arg Asn Arg Gln Lys  
1 5

<210> 826  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 826

Asn Arg Gln Lys Thr  
1 5

<210> 827  
<211> 4  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 827



Arg Gln Lys Thr

1

<210> 828

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 828

Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro

1

5

<210> 829

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 829

Arg Glu Leu Pro Pro Leu Pro

1

5

<210> 830

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 830

Ser Pro Leu Pro Pro Leu Pro

1

5

<210> 831

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 831

Gly Pro Leu Pro Pro Leu Pro

1

5

<210> 832

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 832

Arg Pro Leu Pro Ile Pro Pro  
 1 5

<210> 833  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 833

Arg Pro Leu Pro Ile Pro Pro  
 1 5

<210> 834  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 834

Arg Arg Leu Pro Pro Thr Pro  
 1 5

<210> 835  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 835

Arg Gln Leu Pro Pro Thr Pro  
 1 5

<210> 836  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 836

Arg Pro Leu Pro Ser Arg Pro  
 1 5

<210> 837  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 837

Arg Pro Leu Pro Thr Arg Pro  
 1 5

<210> 838  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 838

Ser Arg Leu Pro Pro Leu Pro  
 1 5

<210> 839  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 839

Arg Ala Leu Pro Ser Pro Pro  
 1 5

<210> 840  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 840

Arg Arg Leu Pro Arg Thr Pro  
 1 5

<210> 841  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 841

Arg Pro Val Pro Pro Ile Thr  
1 5

<210> 842

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 842

Ile Leu Ala Pro Pro Val Pro  
1 5

<210> 843

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 843

Arg Pro Leu Pro Met Leu Pro  
1 5

<210> 844

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 844

Arg Pro Leu Pro Ile Leu Pro  
1 5

<210> 845

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 845

Arg Pro Leu Pro Ser Leu Pro

1 5

<210> 846  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 846

Arg Pro Leu Pro Ser Leu Pro  
 1 5

<210> 847  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 847

Arg Pro Leu Pro Met Ile Pro  
 1 5

<210> 848  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 848

Arg Pro Leu Pro Leu Ile Pro  
 1 5

<210> 849  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 849

Arg Pro Leu Pro Pro Thr Pro  
 1 5

<210> 850  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Синтетичний пептид

&lt;400&gt; 850

Arg Ser Leu Pro Pro Leu Pro

1

5

&lt;210&gt; 851

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Штучна послідовність

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Синтетичний пептид

&lt;400&gt; 851

Arg Pro Gln Pro Pro Pro Pro

1

5

&lt;210&gt; 852

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Штучна послідовність

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Синтетичний пептид

&lt;400&gt; 852

Arg Gln Leu Pro Ile Pro Pro

1

5

&lt;210&gt; 853

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; Білок

&lt;213&gt; Штучна послідовність

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Синтетичний пептид

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; Misc\_feature

&lt;222&gt; (1)..(3)

&lt;223&gt; Хаа=будь-яка амінокислота

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; Misc\_feature

&lt;222&gt; (11)..(11)

&lt;223&gt; Хаа=будь-яка амінокислота

&lt;400&gt; 853

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro

1

5

10

&lt;210&gt; 854

<211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(3)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (11)..(12)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 854

Хаа Хаа Хаа Arg Pro Leu Pro Pro Ile Pro Хаа Хаа  
 1 5 10

<210> 855  
 <211> 12  
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(3)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (11)..(12)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 855

Хаа Хаа Хаа Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Хаа Хаа  
 1 5 10

<210> 856  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(3)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

```

<220>
<221> Misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 856

Arg Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro
1          5          10

<210> 857
<211> 12
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<220>
<221> Misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 857

Arg Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Pro Pro
1          5          10

<210> 858
<211> 12
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<220>
<221> Misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 858

Pro Pro Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Ile Pro Xaa Xaa
1          5          10

<210> 859
<211> 12
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний пептид

<220>
<221> Misc_feature
<222> (11)..(12)

```



Pro Pro Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Val Pro Xaa Xaa  
1 5 10

<210> 860  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (2)..(3)  
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (9)..(9)  
<223> Xaa=Ile, Val, Leu, Ala або Pro

<400> 860

Leu Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Xaa Xaa Pro  
1 5 10

<210> 861  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa=Ile, Val, Leu, Ala, або Pro

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (2)..(3)  
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 861

<210> 862  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa=Phe, Tyr, або Trp

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa=Ile, Val, Leu, Ala, або Pro

<400> 862

Pro Pro Xaa Xaa Xaa Pro Pro Pro Xaa Pro  
 1 5 10

<210> 863  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa=His, Lys, або Arg

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa=Ile, Val, Leu, Ala, або Pro

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>

<400> 863

Xaa Pro Pro Xaa Pro Xaa Lys Pro Xaa Trp Leu  
1 5 10

<210> 864

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa=Ile, Val, Leu, Ala, або Pro

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa=Ile, Val, Leu, Ala, або Pro

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa=His, Lys, або Arg

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 864

Arg Pro Xaa Xaa Pro Xaa Arg Xaa Ser Xaa Pro  
1 5 10

<210> 865

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (8)..(9)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 865

Pro Pro Val Pro Pro Arg Pro Xaa Xaa Thr Leu  
1 5 10

<210> 866

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa=Ile, Val, Leu, Ala, або Pro

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa=Ile, Val, Leu, Ala, або Pro

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa=Ile, Val, Leu, Ala, або Pro

<400> 866

Xaa Pro Xaa Leu Pro Xaa Lys  
1 5

<400> 866

Xaa Pro Xaa Leu Pro Xaa Lys  
1 5

<210> 867

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa=His, Lys, або Arg

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Phe, Tyr, або Trp

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 867

Хаа Хаа Asp Хаа Pro Leu Pro Хаа Leu Pro  
 1 5 10

<210> 868  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Хаа=Asp, Arg, Met, Pro, або Cys

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Якщо залишок 1 являє собою Asp, Хаа=Arg; якщо залишок 1 являє собою Arg, Хаа=Met; якщо залишок 1 являє собою Met, Хаа=Pro; якщо залишок 1 являє собою Pro, Хаа=Cys; якщо залишок 1 являє собою Cys, Хаа=відсутній

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Якщо залишок 1 являє собою Asp, Хаа=Met; якщо залишок 1 являє собою Arg, Хаа=Pro; якщо залишок 1 являє собою Met, Хаа=Cys; якщо залишок 1 являє собою Pro або Cys, Хаа=відсутній

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Якщо залишок 1 являє собою Asp, Хаа=Pro; якщо залишок 1 являє собою Arg, Хаа=Cys; якщо залишок 1 являє собою Met, Pro, або Cys, Хаа=відсутній

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Якщо залишок 1 являє собою Asp, Хаа=Cys; якщо залишок 1 являє собою Arg, Met, Pro, або Cys, Хаа=відсутній

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Хаа=Arg або Lys

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Хаа=Ser або Thr

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Xaa=Cys

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Xaa=Lys або відсутній

<400> 868

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Xaa	Ser	Xaa
1				5					10					15	

Xaa

<210> 869  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 869

Asp	Arg	Met	Pro	Cys	Arg	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys
1				5					10					15	

Lys

<210> 870  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 870

Met	Pro	Cys	Arg	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys	Lys
1				5					10					15

<210> 871  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 871

Cys	Arg	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys	Lys
1				5					10			

<210> 872  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 872

Asp	Arg	Met	Pro	Cys	Arg	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys
1				5					10					15	

<210> 873  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 873

Met	Pro	Cys	Arg	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys
1				5				10					

<210> 874  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 874

Cys	Arg	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys
1			5					10			

<210> 875  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 875

Asp	Arg	Met	Pro	Cys	Lys	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys
1				5					10					15	

<210> 876  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 876

Met	Pro	Cys	Lys	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys	Lys
1				5					10					15

<210> 877

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 877

Cys	Lys	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys	Lys
1				5					10			

<210> 878

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 878

Asp	Arg	Met	Pro	Cys	Lys	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys
1				5					10						15

<210> 879

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 879

Met	Pro	Cys	Lys	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys
1				5					10				

<210> 880

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 880

Cys	Lys	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Ser	Ser	Cys
1				5					10		



<210> 881  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 881

Asp	Arg	Met	Pro	Cys	Arg	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Thr	Ser	Cys
1				5					10					15	

Lys

<210> 882  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 882

Met	Pro	Cys	Arg	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Thr	Ser	Cys	Lys
1				5				10					15	

<210> 883  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 883

Cys	Arg	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Thr	Ser	Cys	Lys
1				5			10					

<210> 884  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 884

Asp	Arg	Met	Pro	Cys	Arg	Asn	Phe	Phe	Trp	Lys	Thr	Phe	Thr	Ser	Cys
1				5					10					15	

<210> 885  
 <211> 14  
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 885

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10

<210> 886

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 886

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10

<210> 887

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 887

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10 15

Lys

<210> 888

<211> 15

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 888

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys  
1 5 10 15

<210> 889

<211> 13

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 889

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys  
1 5 10

<210> 890

<211> 16

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 890

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10 15

<210> 891

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 891

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10

<210> 892

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 892

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10

<210> 893

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 893

Ala Glu Pro Met Pro His Ser Leu Asn Phe Ser Gln Tyr Leu Trp Tyr  
1 5 10 15

Thr

<210> 894  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 894

Ala Glu His Thr Tyr Ser Ser Leu Trp Asp Thr Tyr Ser Pro Leu Ala  
 1 5 10 15

Phe

<210> 895  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 895

Ala Glu Leu Asp Leu Trp Met Arg His Tyr Pro Leu Ser Phe Ser Asn  
 1 5 10 15

Arg

<210> 896  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 896

Ala Glu Ser Ser Leu Trp Thr Arg Tyr Ala Trp Pro Ser Met Pro Ser  
 1 5 10 15

Tyr

<210> 897  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 897

Ala Glu Trp His Pro Gly Leu Ser Phe Gly Ser Tyr Leu Trp Ser Lys  
1 5 10 15

Thr

<210> 898

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 898

Ala Glu Pro Ala Leu Leu Asn Trp Ser Phe Phe Phe Asn Pro Gly Leu  
1 5 10 15

His

<210> 899

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 899

Ala Glu Trp Ser Phe Tyr Asn Leu His Leu Pro Glu Pro Gln Thr Ile  
1 5 10 15

Phe

<210> 900

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 900

Ala Glu Pro Leu Asp Leu Trp Ser Leu Tyr Ser Leu Pro Pro Leu Ala  
1 5 10 15

Met

<210> 901  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 901

Ala	Glu	Pro	Thr	Leu	Trp	Gln	Leu	Tyr	Gln	Phe	Pro	Leu	Arg	Leu	Ser
1				5				10						15	

Gly

<210> 902  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 902

Ala	Glu	Ile	Ser	Phe	Ser	Glu	Leu	Met	Trp	Leu	Arg	Ser	Thr	Pro	Ala
1				5				10						15	

Phe

<210> 903  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 903

Ala	Glu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Leu	Trp	Thr	Thr	Trp	Phe	Gly	Met	Gly
1				5				10						15	

Ser

<210> 904  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 904

Ala Glu Ser Ser Leu Trp Arg Ile Phe Ser Pro Ser Ala Leu Met Met  
1 5 10 15

Ser

<210> 905  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 905

Ala Glu Ser Leu Pro Thr Leu Thr Ser Ile Leu Trp Gly Lys Glu Ser  
1 5 10 15

Val

<210> 906  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 906

Ala Glu Thr Leu Phe Met Asp Leu Trp His Asp Lys His Ile Leu Leu  
1 5 10 15

Thr

<210> 907  
<211> 17  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 907

Ala Glu Ile Leu Asn Phe Pro Leu Trp His Glu Pro Leu Trp Ser Thr  
1 5 10 15

Glu

<210> 908

<211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 908

Ala Glu Ser Gln Thr Gly Thr Leu Asn Thr Leu Phe Trp Asn Thr Leu  
 1 5 10 15

Arg

<210> 909  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 909

Ala Glu Pro Val Tyr Gln Tyr Glu Leu Asp Ser Tyr Leu Arg Ser Tyr  
 1 5 10 15

Tyr

<210> 910  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 910

Ala Glu Leu Asp Leu Ser Thr Phe Tyr Asp Ile Gln Tyr Leu Leu Arg  
 1 5 10 15

Thr

<210> 911  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 911

Ala Glu Phe Phe Lys Leu Gly Pro Asn Gly Tyr Val Tyr Leu His Ser



1 5 10 15

Ala

<210> 912  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(6)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 912

Phe Lys Leu Xaa Xaa Xaa Gly Tyr Val Tyr Leu  
 1 5 10

<210> 913  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 913

Ala Glu Ser Thr Tyr His His Leu Ser Leu Gly Tyr Met Tyr Thr Leu  
 1 5 10 15

Asn

<210> 914  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 914

Tyr His Xaa Leu Xaa Xaa Gly Tyr Met Tyr Thr  
1 5 10

<210> 915

<211> 19

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 915

Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe  
1 5 10 15

Glu Arg Leu

<210> 916

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 916

Gly Glu Arg Trp Cys Phe Asp Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Gly Glu  
1 5 10 15

Glu Ser

<210> 917

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 917

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Val Ala Asp Asp Asn Gly Met Cys Val  
1 5 10 15

Thr Glu Ala Gln  
20

<210> 918

<211> 19

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 918

Gly Trp Asp Glu Cys Asp Val Ala Arg Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe  
1 5 10 15

Ala Gly Val

<210> 919

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 919

Gly Glu Arg Trp Cys Phe Asp Gly Pro Arg Ala Trp Val Cys Gly Trp  
1 5 10 15

Glu Ile

<210> 920

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 920

Glu Glu Leu Trp Cys Phe Asp Gly Pro Arg Ala Trp Val Cys Gly Tyr  
1 5 10 15

Val Lys

<210> 921

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 921

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Ala Ala Asp Asp Tyr Gly Arg Cys Leu  
1 5 10 15

Thr Glu Ala Gln  
20

<210> 922  
<211> 16  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 922

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Glu Ser Asp Val Trp Gly Arg Cys Leu  
1 5 10 15

<210> 923  
<211> 16  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 923

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Glu Ser Asp Val Trp Gly Arg Cys Leu  
1 5 10 15

<210> 924  
<211> 19  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 924

Gly Gly Asn Glu Cys Asp Ile Ala Arg Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe  
1 5 10 15

Glu Arg Leu

<210> 925  
<211> 16  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 925

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Ala Ala Asp Asp Tyr Gly Arg Cys Leu  
1 5 10 15

<210> 926  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 926

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys  
1 5 10

<210> 927  
<211> 8  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (6)..(6)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 927

Cys Leu Arg Ser Gly Xaa Gly Cys  
1 5

<210> 928  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (2)..(3)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (8)..(9)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 928

Cys Xaa Xaa His Trp Gly Phe Xaa Xaa Cys  
1 5 10

<210> 929  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Хаа= будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Хаа= будь-яка амінокислота

<400> 929

Cys Хаа Pro Хаа Cys  
 1 5

<210> 930  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 930

Cys Arg Arg His Trp Gly Phe Glu Phe Cys  
 1 5 10

<210> 931  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 931

Ser Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Ser  
 1 5 10

<210> 932  
 <211> 10  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 932

Cys Ser Leu His Trp Gly Phe Trp Trp Cys

1 5 10

<210> 933  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 933

Gly Phe Val Cys Ser Gly Ile Phe Ala Val Gly Val Gly Arg Cys  
 1 5 10 15

<210> 934  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 934

Ala Pro Gly Val Arg Leu Gly Cys Ala Val Leu Gly Arg Tyr Cys  
 1 5 10 15

<210> 935  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 935

Leu Leu Gly Arg Met Lys  
 1 5

<210> 936  
 <211> 27  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 936

Ile Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Arg Cys Thr Ala Gly His  
 1 5 10 15

Met Ala Asn Leu Thr Ser His Ala Ser Ala Ile  
 20 25

<210> 937

<211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 937

Ile Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Arg Cys Thr  
 1 5 10

<210> 938  
 <211> 11  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 938

Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Ala Cys  
 1 5 10

<210> 939  
 <211> 27  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 939

Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Gly Val Ser  
 1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg  
 20 25

<210> 940  
 <211> 27  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 940

Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Arg Val Ser  
 1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg  
 20 25



<210> 941  
 <211> 30  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 941

Ser Arg Gly Val Asn Phe Ser Glu Trp Leu Tyr Asp Met Ser Ala Ala  
 1 5 10 15

Met Lys Glu Ala Ser Asn Val Phe Pro Ser Arg Arg Ser Arg  
 20 25 30

<210> 942  
 <211> 30  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 942

Ser Ser Gln Asn Trp Asp Met Glu Ala Gly Val Glu Asp Leu Thr Ala  
 1 5 10 15

Ala Met Leu Gly Leu Leu Ser Thr Ile His Ser Ser Ser Arg  
 20 25 30

<210> 943  
 <211> 31  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 943

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

Ala Thr Arg Ile Gln Asp Leu Leu Ile Ala Ser Arg Pro Ser Arg  
 20 25 30

<210> 944  
 <211> 31  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 944

Ser Ser Thr Gly Trp Val Asp Leu Leu Gly Ala Leu Gln Arg Ala Ala  
1 5 10 15

Asp Ala Thr Arg Thr Ser Ile Pro Pro Ser Leu Gln Asn Ser Arg  
20 25 30

<210> 945  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 945

Asp Val Tyr Thr Lys Lys Glu Leu Ile Glu Cys Ala Arg Arg Val Ser  
1 5 10 15

Glu Lys

<210> 946  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 946

Glu Lys Gly Ser Tyr Tyr Pro Gly Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile  
1 5 10 15

Asp Tyr Asn Asn Val Ser  
20

<210> 947  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 947

Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser Ser Ala  
1 5 10 15

Glu Gly Trp His Val Asn  
20

<210> 948  
<211> 34

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 948

Leu Val Thr Val Glu Lys Gly Ser Tyr Tyr Pro Gly Ser Gly Ile Ala  
1 5 10 15

Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser Ser Ala Glu Gly Trp His  
20 25 30

Val Asn

<210> 949  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 949

Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser  
1 5 10

<210> 950  
<211> 6  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 950

Leu Leu Gly Arg Met Lys  
1 5

<210> 951  
<211> 8  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 951

Ala Leu Leu Gly Arg Met Lys Gly  
1 5

<210> 952  
<211> 6

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 952

Leu Asp Pro Ala Phe Arg  
1 5

<210> 953  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (2)..(3)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 953

Cys Xaa Xaa Arg Gly Asp Cys  
1 5

<210> 954  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 954

Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro  
1 5

<210> 955  
<211> 6  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 955

Pro Pro Val Pro Pro Arg  
1 5

<210> 956  
<211> 11

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa= будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa= будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa= будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (7)..(8)  
<223> Xaa= будь-яка амінокислота

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (10)..(11)  
<223> Xaa= будь-яка амінокислота

<400> 956

Xaa	Phe	Xaa	Asp	Xaa	Trp	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Xaa
1				5					10	

<210> 957  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 957

Lys	Ala	Cys	Arg	Arg	Leu	Phe	Gly	Pro	Val	Asp	Ser	Glu	Gln	Leu	Ser
1				5					10					15	

Arg	Asp	Cys	Asp
			20

<210> 958  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 958

Arg Glu Arg Trp Asn Phe Asp Phe Val Thr Glu Thr Pro Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Asp Phe Ala Trp  
20

<210> 959

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 959

Lys Arg Arg Gln Thr Ser Met Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg  
1 5 10 15

Leu Ile Phe Ser  
20

<210> 960

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 960

Thr Ser Met Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg Leu Ile Phe Ser  
1 5 10 15

Lys Arg Lys Pro  
20

<210> 961

<211> 5

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 961

Arg Arg Leu Ile Phe  
1 5

<210> 962

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 962

Lys Arg Arg Gln Thr Ser Ala Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg  
1 5 10 15

Leu Ile Phe Ser Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met  
20 25 30

Lys Trp Lys Lys  
35

<210> 963

<211> 24

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 963

Lys Arg Arg Leu Ile Phe Ser Lys Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln  
1 5 10 15

Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys  
20

<210> 964

<211> 24

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 964

Asn Gln Gly Arg His Phe Cys Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val  
1 5 10 15

Met Thr Ala Ala Ser Cys Phe Gln  
20

<210> 965

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 965

Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr  
1 5 10 15

Ala Ala Ser Cys  
20

<210> 966  
<211> 27  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 966

Gly Thr Arg Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly Ser Gln Arg Ser Gly Gly  
1 5 10 15

Arg Leu Ser Arg Phe Pro Arg Phe Val Asn Val  
20 25

<210> 967  
<211> 15  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 967

Trp His Trp Arg His Arg Ile Pro Leu Gln Leu Ala Ala Gly Arg  
1 5 10 15

<210> 968  
<211> 6  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 968

Leu Lys Thr Pro Arg Val  
1 5

<210> 969  
<211> 8  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид



<400> 969

Asn Thr Leu Lys Thr Pro Arg Val  
1 5

<210> 970

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 970

Asn Thr Leu Lys Thr Pro Arg Val Gly Gly Cys  
1 5 10

<210> 971

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 971

Lys Asp Lys Ala Thr Phe  
1 5

<210> 972

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 972

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Gly Cys His Asp  
1 5 10

<210> 973

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 973

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Gly Cys His Asp Gly Cys  
1 5 10

<210> 974

<211> 6

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 974

Thr Leu Arg Val Tyr Lys  
1 5

<210> 975  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 975

Ala Thr Leu Arg Val Tyr Lys Gly Gly  
1 5

<210> 976  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 976

Cys Ala Thr Leu Arg Val Tyr Lys Gly Gly  
1 5 10

<210> 977  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 977

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu  
1 5 10

<210> 978  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 978

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly  
1 5 10

<210> 979  
<211> 27  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 979

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu  
1 5 10 15

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu  
20 25

<210> 980  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 980

Cys Val His Ala Tyr Arg Ser  
1 5

<210> 981  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 981

Cys Val His Ala Tyr Arg Ala  
1 5

<210> 982  
<211> 7  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 982

Cys Val His Ala Pro Arg Ser  
1 5

<210> 983  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 983

Cys Val His Ala Pro Arg Ala  
 1 5

<210> 984  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 984

Cys Val His Ser Tyr Arg Ser  
 1 5

<210> 985  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 985

Cys Val His Ser Tyr Arg Ala  
 1 5

<210> 986  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 986

Cys Val His Ser Pro Arg Ser  
 1 5

<210> 987  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 987

Cys Val His Ser Pro Arg Ala  
1 5

<210> 988

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 988

Cys Val His Thr Tyr Arg Ser  
1 5

<210> 989

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 989

Cys Val His Thr Tyr Arg Ala  
1 5

<210> 990

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 990

Cys Val His Thr Pro Arg Ser  
1 5

<210> 991

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 991

Cys Val His Thr Pro Arg Ala  
1 5

<210> 992  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 992

His Trp Ala Trp Phe Lys  
 1 5

<210> 993  
 <211> 32  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 993

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Pro  
 1 5 10 15

Asn Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
 20 25 30

<210> 994  
 <211> 36  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 994

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu  
 20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
 35

<210> 995  
 <211> 36  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 995

<400> 998

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 999

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 999

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 1000

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1000

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 1001

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1001

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 1002

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1002

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Asn Gly Ser Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 1003

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1003

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 1004

<211> 36



<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1004

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 1005  
<211> 32  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1005

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Pro  
1 5 10 15

Asn Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
20 25 30

<210> 1006  
<211> 32  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1006

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Pro  
1 5 10 15

Asn Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
20 25 30

<210> 1007  
<211> 36  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1007

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 1008

<211> 34

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1008

Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
1 5 10 15

Gly Pro Asn Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala  
20 25 30

Arg Ala

<210> 1009

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1009

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 1010

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1010

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 1011

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1011

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 1012

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1012

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Ala Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Ala Leu  
20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
35

<210> 1013  
 <211> 36  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1013

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
 20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
 35

<210> 1014  
 <211> 36  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1014

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
 20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
 35

<210> 1015  
 <211> 36  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1015

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Gly Asn Gly Ser Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
 20 25 30

Ala Ala Arg Ala

35

<210> 1016  
 <211> 36  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1016

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
 20 25 30

Ala Ala Arg Ala  
 35

<210> 1017  
 <211> 41  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1017

Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala  
 1 5 10 15

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr  
 20 25 30

Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
 35 40

<210> 1018  
 <211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1018

Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly  
 1 5

<210> 1019  
 <211> 8

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1019

Gly Gly Gly Asn Gly Ser Gly Gly  
1 5

<210> 1020

<211> 8  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1020

Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly  
1 5

<210> 1021  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1021

Gly Pro Asn Gly Gly  
1 5

<210> 1022  
<211> 29  
<212> ДНК  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1022

Cys Cys Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly  
1 5 10 15

Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Gly Ala  
20 25

<210> 1023  
<211> 18  
<212> ДНК  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1023

Cys Thr Ala Gly Thr Thr Ala Thr Thr Gly Cys Thr Cys Ala Gly Cys  
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1024

<211> 29

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1024

Cys Cys Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly  
1 5 10 15

Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Gly Ala  
20 25

<210> 1025

<211> 30

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1025

Cys Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Ala Cys  
1 5 10 15

Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly  
20 25 30

<210> 1026

<211> 25

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1026

Cys Gly Thr Ala Cys Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala Cys Gly Cys Ala  
1 5 10 15

Ala Gly Ala Ala Ala Ala Thr Gly Gly

20

25

<210> 1027  
<211> 30  
<212> ДНК  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1027

Cys Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Ala Cys  
1 5 10 15

Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly  
20 25 30

<210> 1028  
<211> 25  
<212> ДНК  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1028

Cys Gly Thr Ala Cys Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala Cys Gly Cys Ala  
1 5 10 15

Ala Gly Ala Ala Ala Ala Thr Gly Gly  
20 25

<210> 1029  
<211> 30  
<212> ДНК  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1029

Cys Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Ala Cys  
1 5 10 15

Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly  
20 25 30

<210> 1030  
<211> 25  
<212> ДНК  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид



<400> 1030

Cys Gly Thr Ala Cys Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala Cys Gly Cys Ala  
1 5 10 15

Ala Gly Ala Ala Ala Ala Thr Gly Gly  
20 25

<210> 1031

<211> 18

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1031

Cys Thr Ala Gly Thr Thr Ala Thr Thr Gly Cys Thr Cys Ala Gly Cys  
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 1032

<211> 847

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1032

Gly Ala Thr Thr Thr Gly Ala Thr Thr Cys Thr Ala Gly Ala Thr Thr  
1 5 10 15

Thr Gly Thr Thr Thr Thr Ala Ala Cys Thr Ala Ala Thr Thr Ala Ala  
20 25 30

Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Thr Ala Ala Cys Ala Thr Ala Thr  
35 40 45

Gly Gly Thr Cys Gly Ala Cys Gly Gly Thr Thr Gly Thr Ala Ala Gly  
50 55 60

Cys Cys Ala Thr Gly Cys Ala Thr Thr Thr Gly Thr Ala Cys Ala Gly  
65 70 75 80

Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Cys  
85 90 95

Thr Gly Thr Cys Thr Thr Cys Ala Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys

100										105										110									
Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Gly	Cys	Cys	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Thr	Gly														
		115					120					125																	
Thr	Gly	Cys	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala	Thr	Thr	Ala	Cys	Thr	Cys	Thr														
	130					135					140																		
Gly	Ala	Cys	Thr	Cys	Cys	Thr	Ala	Ala	Gly	Gly	Thr	Cys	Ala	Cys	Gly														
145					150					155					160														
Thr	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Gly	Ala	Cys	Ala														
				165					170					175															
Thr	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Thr	Cys	Cys														
			180					185					190																
Cys	Gly	Ala	Gly	Gly	Thr	Cys	Cys	Ala	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Gly	Cys														
		195					200					205																	
Thr	Gly	Gly	Thr	Thr	Thr	Gly	Thr	Ala	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly														
	210					215					220																		
Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Cys	Ala	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys														
225					230					235					240														
Thr	Cys	Ala	Gly	Ala	Cys	Gly	Cys	Ala	Ala	Cys	Cys	Cys	Cys	Gly	Gly														
				245					250					255															
Gly	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Ala	Cys	Ala														
			260					265					270																
Gly	Cys	Ala	Cys	Thr	Thr	Thr	Cys	Cys	Gly	Cys	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr														
		275					280					285																	
Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Ala	Ala	Cys	Thr	Thr	Cys	Cys	Cys	Ala	Thr	Cys														
	290					295					300																		
Ala	Thr	Gly	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala	Gly	Gly	Ala	Cys	Thr	Gly	Gly	Cys														
305					310					315					320														
Thr	Cys	Ala	Ala	Thr	Gly	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr														
				325					330					335															
Cys	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly	Thr	Cys	Ala	Ala	Cys														
			340					345					350																

Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Thr Thr Cys Cys Cys Thr Gly  
355 360 365

Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly Ala Ala Ala Cys  
370 375 380

Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala Cys Cys Ala Ala Ala  
385 390 395 400

Gly Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys Gly Ala Ala Gly Gly Cys Thr Cys  
405 410 415

Cys Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys Cys Ala Thr  
420 425 430

Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly  
435 440 445

Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Thr Ala  
450 455 460

Ala Ala Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly  
465 470 475 480

Cys Ala Thr Gly Ala Thr Ala Ala Cys Ala Gly Ala Cys Thr Thr Cys  
485 490 495

Thr Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Cys Ala Thr Thr Ala  
500 505 510

Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly  
515 520 525

Gly Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly  
530 535 540

Gly Ala Gly Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala  
545 550 555 560

Cys Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr Gly Gly Ala  
565 570 575

Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Cys Thr Cys Thr Thr Ala Cys  
580 585 590

Thr Thr Cys Gly Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Cys  
595 600 605

Thr Cys Ala Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly  
 610 615 620  
 Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala  
 625 630 635 640  
 Ala Ala Thr Ala Cys Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr  
 645 650 655  
 Cys Thr Gly Thr Gly Thr Thr Ala Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly Gly  
 660 665 670  
 Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Thr  
 675 680 685  
 Ala Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr  
 690 695 700  
 Cys Cys Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly Thr Ala Ala  
 705 710 715 720  
 Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr  
 725 730 735  
 Ala Thr Cys Gly Ala Ala Gly Gly Thr Cys Cys Gly Ala Cys Thr Cys  
 740 745 750  
 Thr Gly Cys Gly Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys  
 755 760 765  
 Thr Gly Cys Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr  
 770 775 780  
 Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly  
 785 790 795 800  
 Gly Thr Ala Thr Thr Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Ala Cys  
 805 810 815  
 Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Thr Thr  
 820 825 830  
 Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Gly Cys Gly Cys Ala Thr Ala Ala  
 835 840 845

<210> 1033  
 <211> 266  
 <212> Білок

&lt;213&gt; Штучна послідовність

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Синтетичний пептид

&lt;400&gt; 1033

```

Met Val Asp Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
1      5      10      15

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
      20      25      30

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
      35      40      45

Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
      50      55      60

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
65      70      75      80

Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
      85      90      95

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
      100     105     110

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
      115     120     125

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

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
145     150     155     160

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
      165     170     175

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
      180     185     190

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
      195     200     205

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
      210     215     220

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu

```

225 230 235 240

Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro

245 250 255

Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
260 265

```
<210> 1034
<211> 847
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
```

<223> Синтетичний пептид

<400> 1034

Gly Ala Thr Thr Thr Gly Ala Thr Thr Cys Thr Ala Gly Ala Thr Thr  
1 5 10 15

Thr Gly Thr Thr Thr Thr Ala Ala Cys Thr Ala Ala Thr Thr Ala Ala  
20 25 30

Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Thr Ala Ala Cys Ala Thr Ala Thr  
35 40 45

Gly Gly Thr Cys Gly Ala Cys Gly Gly Thr Thr Gly Thr Ala Ala Gly  
50 55 60

Cys Cys Ala Thr Gly Cys Ala Thr Thr Thr Gly Thr Ala Cys Ala Gly  
65 70 75 80

Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Cys  
85 90 95

Thr Gly Thr Cys Thr Thr Cys Ala Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys  
100 105 110

Cys Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Thr Gly  
115 120 125

Thr Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Thr Ala Cys Thr Cys Thr  
130 135 140

Gly Ala Cys Thr Cys Cys Thr Ala Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Gly  
145 150 155 160

Thr Gly Thr Gly Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Ala Gly Ala Cys Ala  
165 170 175

Thr Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Thr Gly Ala Thr Cys Cys  
180 185 190

Cys Gly Ala Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys  
195 200 205

Thr Gly Gly Thr Thr Thr Gly Thr Ala Gly Ala Thr Gly Ala Thr Gly  
210 215 220

Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Cys Ala Cys Ala Gly Cys  
225 230 235 240

Thr Cys Ala Gly Ala Cys Gly Cys Ala Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly  
245 250 255

Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala  
260 265 270

Gly Cys Ala Cys Thr Thr Thr Cys Cys Gly Cys Thr Cys Ala Gly Thr  
275 280 285

Cys Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Thr Cys  
290 295 300

Ala Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Cys  
305 310 315 320

Thr Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Thr Thr  
325 330 335

Cys Ala Ala Ala Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Thr Cys Ala Ala Cys  
340 345 350

Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Thr Thr Cys Cys Cys Thr Gly  
355 360 365

Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly Ala Ala Ala Cys  
370 375 380

Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Ala Ala  
385 390 395 400

Gly Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys Gly Ala Ala Gly Gly Cys Thr Cys  
405 410 415

Cys Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys Cys Ala Thr  
420 425 430

Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly  
 435 440 445  
 Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Thr Ala  
 450 455 460  
 Ala Ala Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly  
 465 470 475 480  
 Cys Ala Thr Gly Ala Thr Ala Ala Cys Ala Gly Ala Cys Thr Thr Cys  
 485 490 495  
 Thr Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Cys Ala Thr Thr Ala  
 500 505 510  
 Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly  
 515 520 525  
 Gly Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly  
 530 535 540  
 Gly Ala Gly Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala  
 545 550 555 560  
 Cys Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr Gly Gly Ala  
 565 570 575  
 Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Cys Thr Cys Thr Thr Ala Cys  
 580 585 590  
 Thr Thr Cys Gly Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Cys  
 595 600 605  
 Thr Cys Ala Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly  
 610 615 620  
 Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala  
 625 630 635 640  
 Ala Ala Thr Ala Cys Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr  
 645 650 655  
 Cys Thr Gly Thr Gly Thr Thr Ala Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly Gly  
 660 665 670  
 Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Thr  
 675 680 685



Ala Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr  
690 695 700

Cys Cys Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly Thr Ala Ala  
705 710 715 720

Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr  
725 730 735

Ala Thr Cys Gly Ala Ala Gly Gly Thr Cys Cys Gly Ala Cys Thr Cys  
740 745 750

Thr Gly Cys Gly Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys  
755 760 765

Thr Gly Cys Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr  
770 775 780

Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly  
785 790 795 800

Gly Thr Ala Thr Thr Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Ala Cys  
805 810 815

Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Thr Thr  
820 825 830

Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Gly Cys Gly Cys Ala Thr Ala Ala  
835 840 845

<210> 1035

<211> 266

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1035

Met Val Asp Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser  
1 5 10 15

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr  
20 25 30

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp  
35 40 45

Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr  
50 55 60

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser  
65 70 75 80

Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
85 90 95

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
100 105 110

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr  
115 120 125

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

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln  
145 150 155 160

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met  
165 170 175

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys  
180 185 190

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu  
195 200 205

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly  
210 215 220

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu  
225 230 235 240

Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro  
245 250 255

Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
260 265

<210> 1036  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1036

Lys Asp Lys Cys Lys Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Pro  
1 5 10

<210> 1037

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1037

Lys Asp Leu Cys Ala Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Pro  
1 5 10

<210> 1038

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1038

Lys Asp Leu Cys Lys Met Trp Lys Trp Met Cys Lys Pro Pro  
1 5 10

<210> 1039

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1039

Lys Asp Leu Cys Lys Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Lys  
1 5 10

<210> 1040

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1040

Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Phe His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu  
1 5 10

<210> 1041

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1041

Trp	Tyr	Pro	Cys	Tyr	Glu	Gly	His	Phe	Trp	Cys	Tyr	Asp	Leu
1				5					10				

<210> 1042

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1042

Ile	Phe	Gly	Cys	Lys	Trp	Trp	Asp	Val	Gln	Cys	Tyr	Gln	Phe
1				5					10				

<210> 1043

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1043

Ile	Phe	Gly	Cys	Lys	Trp	Trp	Asp	Val	Asp	Cys	Tyr	Gln	Phe
1				5					10				

<210> 1044

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1044

Ala	Asp	Trp	Cys	Val	Ser	Pro	Asn	Trp	Phe	Cys	Met	Val	Met
1				5					10				

<210> 1045

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1045

His Lys Phe Cys Pro Trp Trp Ala Leu Phe Cys Trp Asp Phe  
1 5 10

<210> 1046

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1046

Lys Asp Leu Cys Lys Met Trp His Trp Met Cys Lys Pro Pro  
1 5 10

<210> 1047

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1047

Ile Asp Lys Cys Ala Ile Trp Gly Trp Met Cys Pro Pro Leu  
1 5 10

<210> 1048

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1048

Trp Tyr Pro Cys Gly Glu Phe Gly Met Trp Cys Leu Asn Val  
1 5 10

<210> 1049

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1049

Trp Phe Thr Cys Leu Trp Asn Cys Asp Asn Glu  
1 5 10

<210> 1050  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1050

His Thr Pro Cys Pro Trp Phe Ala Pro Leu Cys Val Glu Trp  
 1 5 10

<210> 1051  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1051

Lys Glu Trp Cys Trp Arg Trp Lys Trp Met Cys Lys Pro Glu  
 1 5 10

<210> 1052  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1052

Phe Glu Thr Cys Pro Ser Trp Ala Tyr Phe Cys Leu Asp Ile  
 1 5 10

<210> 1053  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1053

Ala Tyr Lys Cys Glu Ala Asn Asp Trp Gly Cys Trp Trp Leu  
 1 5 10

<210> 1054  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1054

Asn Ser Trp Cys Glu Asp Gln Trp His Arg Cys Trp Trp Leu  
1 5 10

<210> 1055

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1055

Trp Ser Ala Cys Tyr Ala Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu  
1 5 10

<210> 1056

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1056

Ala Asn Trp Cys Val Ser Pro Asn Trp Phe Cys Met Val Met  
1 5 10

<210> 1057

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1057

Trp Thr Glu Cys Tyr Gln Gln Glu Phe Trp Cys Trp Asn Leu  
1 5 10

<210> 1058

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1058

Glu Asn Thr Cys Glu Arg Trp Lys Trp Met Cys Pro Pro Lys  
1 5 10

<210> 1059  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1059

Trp Leu Pro Cys His Gln Glu Gly Phe Trp Cys Met Asn Phe  
 1 5 10

<210> 1060  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1060

Ser Thr Met Cys Ser Gln Trp His Trp Met Cys Asn Pro Phe  
 1 5 10

<210> 1061  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1061

Ile Phe Gly Cys His Trp Trp Asp Val Asp Cys Tyr Gln Phe  
 1 5 10

<210> 1062  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1062

Ile Tyr Gly Cys Lys Trp Trp Asp Ile Gln Cys Tyr Asp Ile  
 1 5 10

<210> 1063  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид



<400> 1063

Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys Phe Trp  
1 5 10

<210> 1064

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1064

Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Tyr  
1 5 10

<210> 1065

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1065

Trp Gln Glu Cys Tyr Arg Glu Gly Phe Trp Cys Leu Gln Thr  
1 5 10

<210> 1066

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1066

Trp Phe Asp Cys Tyr Gly Pro Gly Phe Lys Cys Trp Ser Pro  
1 5 10

<210> 1067

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1067

Gly Val Arg Cys Pro Lys Gly His Leu Trp Cys Leu Tyr Pro  
1 5 10

<210> 1068

<211> 14

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1068

His Trp Ala Cys Gly Tyr Trp Pro Trp Ser Cys Lys Trp Val  
1 5 10

<210> 1069  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1069

Gly Pro Ala Cys His Ser Pro Trp Trp Trp Cys Val Phe Gly  
1 5 10

<210> 1070  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1070

Thr Thr Trp Cys Ile Ser Pro Met Trp Phe Cys Ser Gln Gln  
1 5 10

<210> 1071  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1071

His Lys Phe Cys Pro Pro Trp Ala Ile Phe Cys Trp Asp Phe  
1 5 10

<210> 1072  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1072

Pro Asp Trp Cys Val Ser Pro Arg Trp Tyr Cys Asn Met Trp  
1 5 10

<210> 1073  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1073

Val Trp Lys Cys His Trp Phe Gly Met Asp Cys Glu Pro Thr  
1 5 10

<210> 1074  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1074

Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala Pro Lys  
1 5 10

<210> 1075  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1075

Trp Phe Gln Cys Gly Ser Thr Leu Phe Trp Cys Tyr Asn Leu  
1 5 10

<210> 1076  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1076

Trp Ser Pro Cys Tyr Asp His Tyr Phe Tyr Cys Tyr Thr Ile  
1 5 10

<210> 1077  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1077

Ser Trp Met Cys Gly Phe Phe Lys Glu Val Cys Met Trp Val  
1 5 10

<210> 1078

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1078

Glu Met Leu Cys Met Ile His Pro Val Phe Cys Asn Pro His  
1 5 10

<210> 1079

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1079

Leu Lys Thr Cys Asn Leu Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Leu  
1 5 10

<210> 1080

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1080

Val Val Gly Cys Lys Trp Tyr Glu Ala Trp Cys Tyr Asn Lys  
1 5 10

<210> 1081

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1081

Pro Ile His Cys Thr Gln Trp Ala Trp Met Cys Pro Pro Thr  
1 5 10

<210> 1082  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1082

Asp Ser Asn Cys Pro Trp Tyr Phe Leu Ser Cys Val Ile Phe  
 1 5 10

<210> 1083  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1083

His Ile Trp Cys Asn Leu Ala Met Met Lys Cys Val Glu Met  
 1 5 10

<210> 1084  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1084

Asn Leu Gln Cys Ile Tyr Phe Leu Gly Lys Cys Ile Tyr Phe  
 1 5 10

<210> 1085  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1085

Ala Trp Arg Cys Met Trp Phe Ser Asp Val Cys Thr Pro Gly  
 1 5 10

<210> 1086  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1086

Trp Phe Arg Cys Phe Leu Asp Ala Asp Trp Cys Thr Ser Val  
1 5 10

<210> 1087

<211> 14

<212> Вілок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1087

Glu Lys Ile Cys Gln Met Trp Ser Trp Met Cys Ala Pro Pro  
1 5 10

<210> 1088

<211> 14

<212> Вілок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1088

Trp Phe Tyr Cys His Leu Asn Lys Ser Glu Cys Thr Glu Pro  
1 5 10

<210> 1089

<211> 14

<212> Вілок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1089

Phe Trp Arg Cys Ala Ile Gly Ile Asp Lys Cys Lys Arg Val  
1 5 10

<210> 1090

<211> 14

<212> Вілок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1090

Asn Leu Gly Cys Lys Trp Tyr Glu Val Trp Cys Phe Thr Tyr  
1 5 10

<210> 1091

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1091

Ile Asp Leu Cys Asn Met Trp Asp Gly Met Cys Tyr Pro Pro  
1 5 10

<210> 1092

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1092

Glu Met Pro Cys Asn Ile Trp Gly Trp Met Cys Pro Pro Val  
1 5 10

<210> 1093

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1093

Trp Phe Arg Cys Val Leu Thr Gly Ile Val Asp Trp Ser Glu Cys Phe  
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 1094

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1094

Gly Phe Ser Cys Thr Phe Gly Leu Asp Glu Phe Tyr Val Asp Cys Ser  
1 5 10 15

Pro Phe

<210> 1095

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1095

Leu Pro Trp Cys His Asp Gln Val Asn Ala Asp Trp Gly Phe Cys Met  
1 5 10 15

Leu Trp

<210> 1096

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1096

Tyr Pro Thr Cys Ser Glu Lys Phe Trp Ile Tyr Gly Gln Thr Cys Val  
1 5 10 15

Leu Trp

<210> 1097

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1097

Leu Gly Pro Cys Pro Ile His His Gly Pro Trp Pro Gln Tyr Cys Val  
1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 1098

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид



<400> 1098

Pro Phe Pro Cys Glu Thr His Gln Ile Ser Trp Leu Gly His Cys Leu  
1 5 10 15

Ser Phe

<210> 1099

<211> 18

<212> Вілок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1099

His Trp Gly Cys Glu Asp Leu Met Trp Ser Trp His Pro Leu Cys Arg  
1 5 10 15

Arg Pro

<210> 1100

<211> 18

<212> Вілок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1100

Leu Pro Leu Cys Asp Ala Asp Met Met Pro Thr Ile Gly Phe Cys Val  
1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 1101

<211> 18

<212> Вілок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1101

Ser His Trp Cys Glu Thr Thr Phe Trp Met Asn Tyr Ala Lys Cys Val  
1 5 10 15

His Ala

<210> 1102  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1102

Leu Pro Lys Cys Thr His Val Pro Phe Asp Gln Gly Gly Phe Cys Leu  
 1 5 10 15

Trp Tyr

<210> 1103  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1103

Phe Ser Ser Cys Trp Ser Pro Val Ser Arg Gln Asp Met Phe Cys Val  
 1 5 10 15

Phe Tyr

<210> 1104  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1104

Ser His Lys Cys Glu Tyr Ser Gly Trp Leu Gln Pro Leu Cys Tyr Arg  
 1 5 10 15

Pro

<210> 1105  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1105

Pro Trp Trp Cys Gln Asp Asn Tyr Val Gln His Met Leu His Cys Asp  
1 5 10 15

Ser Pro

<210> 1106  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1106

Trp Phe Arg Cys Met Leu Met Asn Ser Phe Asp Ala Phe Gln Cys Val  
1 5 10 15

Ser Tyr

<210> 1107  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1107

Pro Asp Ala Cys Arg Asp Gln Pro Trp Tyr Met Phe Met Gly Cys Met  
1 5 10 15

Leu Gly

<210> 1108  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1108

Phe Leu Ala Cys Phe Val Glu Phe Glu Leu Cys Phe Asp Ser  
1 5 10

<210> 1109  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1109

Ser Ala Tyr Cys Ile Ile Thr Glu Ser Asp Pro Tyr Val Leu Cys Val  
1 5 10 15

Pro Leu

<210> 1110

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1110

Pro Ser Ile Cys Glu Ser Tyr Ser Thr Met Trp Leu Pro Met Cys Gln  
1 5 10 15

His Asn

<210> 1111

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1111

Trp Leu Asp Cys His Asp Asp Ser Trp Ala Trp Thr Lys Met Cys Arg  
1 5 10 15

Ser His

<210> 1112

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1112

Tyr Leu Asn Cys Val Met Met Asn Thr Ser Pro Phe Val Glu Cys Val  
1 5 10 15

Phe Asn

<210> 1113  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1113

Tyr Pro Trp Cys Asp Gly Phe Met Ile Gln Gln Gly Ile Thr Cys Met  
 1 5 10 15

Phe Tyr

<210> 1114  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1114

Phe Asp Tyr Cys Thr Trp Leu Asn Gly Phe Lys Asp Trp Lys Cys Trp  
 1 5 10 15

Ser Arg

<210> 1115  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1115

Leu Pro Leu Cys Asn Leu Lys Glu Ile Ser His Val Gln Ala Cys Val  
 1 5 10 15

Leu Phe

<210> 1116  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1116

Ser Pro Glu Cys Ala Phe Ala Arg Trp Leu Gly Ile Glu Gln Cys Gln  
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 1117

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1117

Tyr Pro Gln Cys Phe Asn Leu His Leu Leu Glu Trp Thr Glu Cys Asp  
1 5 10 15

Trp Phe

<210> 1118

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1118

Arg Trp Arg Cys Glu Ile Tyr Asp Ser Glu Phe Leu Pro Lys Cys Trp  
1 5 10 15

Phe Phe

<210> 1119

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1119

Leu Val Gly Cys Asp Asn Val Trp His Arg Cys Lys Leu Phe  
1 5 10

<210> 1120

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1120

Ala	Gly	Trp	Cys	His	Val	Trp	Gly	Glu	Met	Phe	Gly	Met	Gly	Cys	Ser
1				5					10					15	

Ala Leu

<210> 1121

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1121

His	His	Glu	Cys	Glu	Trp	Met	Ala	Arg	Trp	Met	Ser	Leu	Asp	Cys	Val
1				5					10					15	

Gly Leu

<210> 1122

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1122

Phe	Pro	Met	Cys	Gly	Ile	Ala	Gly	Met	Lys	Asp	Phe	Asp	Phe	Cys	Val
1				5					10					15	

Trp Tyr

<210> 1123

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1123

Arg	Asp	Asp	Cys	Thr	Phe	Trp	Pro	Glu	Trp	Leu	Trp	Lys	Leu	Cys	Glu
1				5					10					15	

Arg Pro

<210> 1124  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1124

Tyr Asn Phe Cys Ser Tyr Leu Phe Gly Val Ser Lys Glu Ala Cys Gln  
 1 5 10 15

Leu Pro

<210> 1125  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1125

Ala His Trp Cys Glu Gln Gly Pro Trp Arg Tyr Gly Asn Ile Cys Met  
 1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 1126  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1126

Asn Leu Val Cys Gly Lys Ile Ser Ala Trp Gly Asp Glu Ala Cys Ala  
 1 5 10 15

Arg Ala

<210> 1127  
 <211> 18  
 <212> Білок



<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1127

His Asn Val Cys Thr Ile Met Gly Pro Ser Met Lys Trp Phe Cys Trp  
1 5 10 15

Asn Asp

<210> 1128

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1128

Asn Asp Leu Cys Ala Met Trp Gly Trp Arg Asn Thr Ile Trp Cys Gln  
1 5 10 15

Asn Ser

<210> 1129

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1129

Pro Pro Phe Cys Gln Asn Asp Asn Asp Met Leu Gln Ser Leu Cys Lys  
1 5 10 15

Leu Leu

<210> 1130

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1130

Trp Tyr Asp Cys Asn Val Pro Asn Glu Leu Leu Ser Gly Leu Cys Arg  
1 5 10 15

Leu Phe

<210> 1131  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1131

Tyr Gly Asp Cys Asp Gln Asn His Trp Met Trp Pro Phe Thr Cys Leu  
 1 5 10 15

Ser Leu

<210> 1132  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1132

Gly Trp Met Cys His Phe Asp Leu His Asp Trp Gly Ala Thr Cys Gln  
 1 5 10 15

Pro Asp

<210> 1133  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1133

Tyr Phe His Cys Met Phe Gly Gly His Glu Phe Glu Val His Cys Glu  
 1 5 10 15

Ser Phe

<210> 1134  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1134

Ala Tyr Trp Cys Trp His Gly Gln Cys Val Arg Phe  
1 5 10

<210> 1135

<211> 19

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1135

Ser Glu His Trp Thr Phe Thr Asp Trp Asp Gly Asn Glu Trp Trp Val  
1 5 10 15

Arg Pro Phe

<210> 1136

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1136

Met Glu Met Leu Asp Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Asp Met Val Pro  
1 5 10 15

Ile Ser Lys Ala  
20

<210> 1137

<211> 19

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1137

Ser Pro Pro Glu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Gly Trp Gln Tyr Gly  
1 5 10 15

Lys Phe Thr

<210> 1138  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1138

Ser Pro Glu Asn Leu Leu Asn Asp Leu Tyr Ile Leu Met Thr Lys Gln  
 1 5 10 15

Glu Trp Tyr Gly  
 20

<210> 1139  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1139

Phe His Trp Glu Glu Gly Ile Pro Phe His Val Val Thr Pro Tyr Ser  
 1 5 10 15

Tyr Asp Arg Met  
 20

<210> 1140  
 <211> 19  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1140

Lys Arg Leu Leu Glu Gln Phe Met Asn Asp Leu Ala Glu Leu Val Ser  
 1 5 10 15

Gly His Ser

<210> 1141  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1141

Asp Thr Arg Asp Ala Leu Phe Gln Glu Phe Tyr Glu Phe Val Arg Ser  
1 5 10 15

Arg Leu Val Ile  
20

<210> 1142  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1142

Arg Met Ser Ala Ala Pro Arg Pro Leu Thr Tyr Arg Asp Ile Met Asp  
1 5 10 15

Gln Tyr Trp His  
20

<210> 1143  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1143

Asn Asp Lys Ala His Phe Phe Glu Met Phe Met Phe Asp Val His Asn  
1 5 10 15

Phe Val Glu Ser  
20

<210> 1144  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1144

Gln Thr Gln Ala Gln Lys Ile Asp Gly Leu Trp Glu Leu Leu Gln Ser  
1 5 10 15

Ile Arg Asn Gln  
20

<210> 1145  
<211> 18

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1145

Met Leu Ser Glu Phe Glu Glu Phe Leu Gly Asn Leu Val His Arg Gln  
1 5 10 15

Glu Ala

<210> 1146  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1146

Tyr Thr Pro Lys Met Gly Ser Glu Trp Thr Ser Phe Trp His Asn Arg  
1 5 10 15

Ile His Tyr Leu  
20

<210> 1147  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1147

Leu Asn Asp Thr Leu Leu Arg Glu Leu Lys Met Val Leu Asn Ser Leu  
1 5 10 15

Ser Asp Met Lys  
20

<210> 1148  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1148

Phe Asp Val Glu Arg Asp Leu Met Arg Trp Leu Glu Gly Phe Met Gln  
1 5 10 15

Ser Ala Ala Thr  
20

<210> 1149  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1149

His His Gly Trp Asn Tyr Leu Arg Lys Gly Ser Ala Pro Gln Trp Phe  
1 5 10 15

Glu Ala Trp Val  
20

<210> 1150  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1150

Val Glu Ser Leu His Gln Leu Gln Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu Ala  
1 5 10 15

Ser Gly Pro His  
20

<210> 1151  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1151

Arg Ala Thr Leu Leu Lys Asp Phe Trp Gln Leu Val Glu Gly Tyr Gly  
1 5 10 15

Asp Asn

<210> 1152  
<211> 16  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1152

Glu Glu Leu Leu Arg Glu Phe Tyr Arg Phe Val Ser Ala Phe Asp Tyr  
1 5 10 15

<210> 1153

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1153

Gly Leu Leu Asp Glu Phe Ser His Phe Ile Ala Glu Gln Phe Tyr Gln  
1 5 10 15

Met Pro Gly Gly  
20

<210> 1154

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1154

Tyr Arg Glu Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg  
1 5 10 15

Leu Gln His Tyr  
20

<210> 1155

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1155

His Asn Ser Ser Gln Met Leu Leu Ser Glu Leu Ile Met Leu Val Gly  
1 5 10 15

Ser Met Met Gln  
20



<210> 1156  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1156

Trp Arg Glu His Phe Leu Asn Ser Asp Tyr Ile Arg Asp Lys Leu Ile  
 1 5 10 15

Ala Ile Asp Gly  
 20

<210> 1157  
 <211> 19  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1157

Gln Phe Pro Phe Tyr Val Phe Asp Asp Leu Pro Ala Gln Leu Glu Tyr  
 1 5 10 15

Trp Ile Ala

<210> 1158  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1158

Glu Phe Phe His Trp Leu His Asn His Arg Ser Glu Val Asn His Trp  
 1 5 10 15

Leu Asp Met Asn  
 20

<210> 1159  
 <211> 19  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1159

Glu Ala Leu Phe Gln Asn Phe Phe Arg Asp Val Leu Thr Leu Ser Glu  
1 5 10 15

Arg Glu Tyr

<210> 1160

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1160

Gln Tyr Trp Glu Gln Gln Trp Met Thr Tyr Phe Arg Glu Asn Gly Leu  
1 5 10 15

His Val Gln Tyr  
20

<210> 1161

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1161

Asn Gln Arg Met Met Leu Glu Asp Leu Trp Arg Ile Met Thr Pro Met  
1 5 10 15

Phe Gly Arg Ser  
20

<210> 1162

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1162

Phe Leu Asp Glu Leu Lys Ala Glu Leu Ser Arg His Tyr Ala Leu Asp  
1 5 10 15

Asp Leu Asp Glu  
20

<210> 1163  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1163

Gly Lys Leu Ile Glu Gly Leu Leu Asn Glu Leu Met Gln Leu Glu Thr  
 1 5 10 15

Phe Met Pro Asp  
 20

<210> 1164  
 <211> 15  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1164

Ile Leu Leu Leu Asp Glu Tyr Lys Lys Asp Trp Lys Ser Trp Phe  
 1 5 10 15

<210> 1165  
 <211> 50  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1165

Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Tyr Gly Ser  
 1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly  
 20 25 30

Ser Ala Thr Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro  
 35 40 45

Pro Tyr  
 50

<210> 1166  
 <211> 43  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1166

Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Trp Tyr Pro  
20 25 30

Cys Tyr Glu Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu  
35 40

<210> 1167

<211> 50

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1167

His Thr Pro Cys Pro Trp Phe Ala Pro Leu Cys Val Glu Trp Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Ala Thr Gly His Thr Pro Cys Pro Trp Phe Ala Pro Leu Cys Val  
35 40 45

Glu Trp  
50

<210> 1168

<211> 50

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1168

Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys Phe Trp Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys  
35 40 45

Phe Trp  
50

<210> 1169  
<211> 50  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1169

Ala Asn Trp Cys Val Ser Pro Asn Trp Phe Cys Met Val Met Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Ala Asn Trp Cys Val Ser Pro Asn Trp Phe Cys Met  
35 40 45

Val Met  
50

<210> 1170  
<211> 50  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1170

Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys Phe Trp Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Pro Asp Trp Cys Ile Asp Pro Asp Trp Trp Cys Lys  
35 40 45

Phe Trp  
50

<210> 1171  
<211> 50  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1171

His Trp Ala Cys Gly Tyr Trp Pro Trp Ser Cys Lys Trp Val Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Ala Thr Gly His Trp Ala Cys Gly Tyr Trp Pro Trp Ser Cys Lys  
35 40 45

Trp Val  
50

<210> 1172

<211> 50

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1172

Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala Pro Lys Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro  
35 40 45

Pro Tyr  
50

<210> 1173

<211> 50

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1173

Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Tyr Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala  
35 40 45

Pro Lys  
50

<210> 1174  
<211> 50  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1174

Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala Pro Lys Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly  
20 25 30

Ser Ala Thr Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro  
35 40 45

Pro Tyr  
50

<210> 1175  
<211> 36  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1175

Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala Pro Lys Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met  
20 25 30

Cys Pro Pro Tyr  
35

<210> 1176  
<211> 34  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1176

Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Tyr Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Lys Lys His Cys Gln Ile Trp Thr Trp Met Cys Ala  
20 25 30

Pro Lys

<210> 1177  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1177

Val Ala Leu His Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Arg Glu Gly  
20

<210> 1178  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1178

Tyr Pro Glu Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Ala  
20

<210> 1179  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1179

Gly Leu Asn Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Asp Ser Asn



20

<210> 1180  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1180

Met Ile Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
 1 5 10 15

Gln Pro Ser Gly  
 20

<210> 1181  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1181

Ala Gly Ala Gln Glu His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Ala Pro  
 1 5 10 15

Asn Asp Trp Ile  
 20

<210> 1182  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1182

Gly Val Asn Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Arg Trp Met Cys Pro Pro  
 1 5 10 15

Asn Gly Trp Glu  
 20

<210> 1183  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1183

Leu Ala Asp His Gly Gln Cys Ile Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Glu Gly Trp Glu  
20

<210> 1184

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1184

Ile Leu Glu Gln Ala Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Arg Gly Gly  
20

<210> 1185

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1185

Thr Gln Thr His Ala Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Trp Glu Gly  
20

<210> 1186

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1186

Val Val Thr Gln Gly His Cys Thr Leu Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Arg Trp Arg  
20

<210> 1187

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1187

Ile	Tyr	Pro	His	Asp	Gln	Cys	Thr	Arg	Trp	Pro	Trp	Met	Cys	Pro	Pro
1				5					10					15	

Gln	Pro	Tyr	Pro
			20

<210> 1188

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1188

Ser	Tyr	Trp	Gln	Gly	Gln	Cys	Thr	Arg	Trp	Pro	Trp	Met	Cys	Pro	Pro
1				5					10					15	

Gln	Trp	Arg	Gly
			20

<210> 1189

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1189

Met	Trp	Gln	Gln	Gly	His	Cys	Thr	Arg	Trp	Pro	Trp	Met	Cys	Pro	Pro
1				5					10					15	

Gln	Gly	Trp	Gly
			20

<210> 1190

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1190

Glu Phe Thr Gln Trp His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Arg Ser Gln  
20

<210> 1191

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1191

Leu Asp Asp Gln Trp Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Gly Phe Ser  
20

<210> 1192

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1192

Tyr Gln Thr Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Ser Gln Arg  
20

<210> 1193

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1193

Glu Ser Asn Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Gly Gly Trp  
20

<210> 1194  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1194

Trp Thr Asp Arg Gly Pro Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
 1 5 10 15

Gln Ala Asn Gly  
 20

<210> 1195  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1195

Val Gly Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
 1 5 10 15

Tyr Glu Thr Gly  
 20

<210> 1196  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1196

Pro Tyr Glu Gln Gly Lys Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
 1 5 10 15

Tyr Glu Val Glu  
 20

<210> 1197  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1197

Ser Glu Tyr Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Gly Trp Lys  
20

<210> 1198  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1198

Thr Phe Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly  
20

<210> 1199  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1199

Pro Gly Ala His Asp His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Ser Arg Tyr  
20

<210> 1200  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1200

Val Ala Glu Glu Trp His Cys Arg Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Asp Trp Arg  
20

<210> 1201  
<211> 20

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1201

Val Gly Thr Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Pro Ala Gly  
20

<210> 1202  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1202

Glu Glu Asp Gln Ala His Cys Arg Ser Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Gly Trp Val  
20

<210> 1203  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1203

Ala Asp Thr Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln His Trp Phe  
20

<210> 1204  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1204

Ser Gly Pro Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Ala Pro  
1 5 10 15

<210> 1205  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1205

Thr Leu Val Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
 1 5 10 15

Gln Arg Trp Val  
 20

<210> 1206  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1206

Gly Met Ala His Gly Lys Cys Thr Arg Trp Ala Trp Met Cys Pro Pro  
 1 5 10 15

Gln Ser Trp Lys  
 20

<210> 1207  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1207

Glu Leu Tyr His Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
 1 5 10 15

Gln Ser Trp Ala  
 20

<210> 1208  
 <211> 20  
 <212> Білок



<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1208

Val Ala Asp His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly  
20

<210> 1209

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1209

Pro Glu Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly  
20

<210> 1210

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1210

Ile Pro Ala His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Arg Trp Arg  
20

<210> 1211

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1211

Phe Thr Val His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Tyr Gly Trp Val  
20

<210> 1212  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1212

Pro Asp Phe Pro Gly His Cys Thr Arg Trp Arg Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Gly Trp Glu  
20

<210> 1213  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1213

Gln Leu Trp Gln Gly Pro Cys Thr Gln Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Lys Gly Arg Tyr  
20

<210> 1214  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1214

His Ala Asn Asp Gly His Cys Thr Arg Trp Gln Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Trp Gly Gly  
20

<210> 1215  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1215

Glu Thr Asp His Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Tyr Gly Ala Arg  
20

<210> 1216

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1216

Gly Thr Trp Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gln  
20

<210> 1217

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1217

Val Ala Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Gly Trp Gly  
20

<210> 1218

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1218

Val Ala Thr Gln Gly Gln Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro  
1 5 10 15

Gln Arg Trp Gly  
20

<210> 1219  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1219

Gln Arg Glu Trp Tyr Pro Cys Tyr Gly Gly His Leu Trp Cys Tyr Asp  
1 5 10 15

Leu His Lys Ala  
20

<210> 1220  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1220

Ile Ser Ala Trp Tyr Ser Cys Tyr Ala Gly His Phe Trp Cys Trp Asp  
1 5 10 15

Leu Lys Gln Lys  
20

<210> 1221  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1221

Trp Thr Gly Trp Tyr Gln Cys Tyr Gly Gly His Leu Trp Cys Tyr Asp  
1 5 10 15

Leu Arg Arg Lys  
20

<210> 1222  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1222

Lys Thr Phe Trp Tyr Pro Cys Tyr Asp Gly His Phe Trp Cys Tyr Asn  
1 5 10 15

Leu Lys Ser Ser  
20

<210> 1223

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1223

Glu Ser Arg Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His Leu Trp Cys Phe Asp  
1 5 10 15

Leu Thr Glu Thr  
20

<210> 1224

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1224

Met Glu Met Leu Asp Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Asp Met Val Pro  
1 5 10 15

Ile Ser Lys Ala  
20

<210> 1225

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1225

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val  
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Gly

20

<210> 1226  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1226

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val  
 1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Arg  
 20

<210> 1227  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1227

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val  
 1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Pro Ser  
 20

<210> 1228  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1228

Gly Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Phe Glu Leu Leu Gln Glu Ile Val  
 1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Pro  
 20

<210> 1229  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1229

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val  
1 5 10 15

Pro Ile Ser Asn Pro Pro  
20

<210> 1230

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1230

Arg Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Gln Glu Ile Val  
1 5 10 15

Pro Ile Ser Lys Ala Glu  
20

<210> 1231

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1231

Arg Met Glu Met Leu Gln Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val  
1 5 10 15

Pro Met Ser Asn Ala Arg  
20

<210> 1232

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1232

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val  
1 5 10 15

Pro Thr Ser Asn Gly Thr  
20

<210> 1233  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1233

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val  
 1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Gly  
 20

<210> 1234  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1234

Arg Met Glu Met Leu Gly Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val  
 1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Arg  
 20

<210> 1235  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1235

Gln Met Glu Leu Leu Asp Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val  
 1 5 10 15

Pro Lys Ser Gln Pro Ala  
 20

<210> 1236  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид



<400> 1236

Arg Met Glu Met Leu Asp Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val  
1 5 10 15

Pro Met Ser Asn Ala Arg  
20

<210> 1237

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1237

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu His Glu Ile Val  
1 5 10 15

Pro Met Ser Gln Ala Gly  
20

<210> 1238

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1238

Gln Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Gln Leu Leu Lys Glu Ile Val  
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Ser  
20

<210> 1239

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1239

Arg Met Glu Met Leu Asp Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Met Val  
1 5 10 15

Pro Met Thr Thr Gly Ala  
20

<210> 1240  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1240

Arg Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Met Val  
 1 5 10 15

Pro Met Ala Asn Ala Ser  
 20

<210> 1241  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1241

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Gln Leu Leu Asn Glu Ile Val  
 1 5 10 15

Pro Met Ser Arg Ala Arg  
 20

<210> 1242  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1242

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Phe Asp Leu Leu Lys Glu Leu Val  
 1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Gly Val  
 20

<210> 1243  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1243

Arg Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val  
1 5 10 15

Pro Ile Gln Lys Ala Arg  
20

<210> 1244

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1244

Arg Met Glu Leu Leu Glu Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Asp Met Val  
1 5 10 15

Pro Met Ser Asp Ser Ser  
20

<210> 1245

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1245

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Val Leu Gln Glu Ile Val  
1 5 10 15

Pro Arg Ala Lys Gly Ala  
20

<210> 1246

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1246

Arg Met Glu Met Leu Asp Ser Leu Leu Gln Leu Leu Asn Glu Ile Val  
1 5 10 15

Pro Met Ser His Ala Arg  
20

<210> 1247  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1247

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ile Val  
 1 5 10 15

Pro Met Ser Asn Ala Gly  
 20

<210> 1248  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1248

Arg Met Glu Met Leu Gln Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Gly Met Val  
 1 5 10 15

Pro Ile Ser Lys Ala Gly  
 20

<210> 1249  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1249

Arg Met Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val  
 1 5 10 15

Pro Asn Ser Thr Ala Ala  
 20

<210> 1250  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1250

Arg Met Glu Met Leu Gln Ser Leu Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Val  
1 5 10 15

Pro Ile Ser Lys Ala Gly  
20

<210> 1251  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1251

Arg Ile Glu Met Leu Asp Ser Leu Leu Glu Leu Leu Asn Glu Leu Val  
1 5 10 15

Pro Met Ser Lys Ala Arg  
20

<210> 1252  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1252

His His Gly Trp Asn Tyr Leu Arg Lys Gly Ser Ala Pro Gln Trp Phe  
1 5 10 15

Glu Ala Trp Val  
20

<210> 1253  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1253

Gln Val Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Gly  
20

<210> 1254

<211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1254

Arg Met Glu Leu Leu Glu Ser Leu Phe Glu Leu Leu Lys Glu Met Val  
 1 5 10 15

Pro Arg Ser Lys Ala Val  
 20

<210> 1255  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1255

Gln Ala Val Ser Leu Gln His Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln His  
 20

<210> 1256  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1256

Asp Glu Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Leu  
 20

<210> 1257  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1257

Pro Val Ala Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Trp Leu Asp Gln Lys Leu

1 5 10 15

Ala Gln Gly Pro His Ala  
20

<210> 1258  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1258

Glu Val Asp Glu Leu Gln Gln Leu Leu Asn Trp Leu Asp His Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Leu Gln  
20

<210> 1259  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1259

Asp Val Glu Ser Leu Glu Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp His Gln Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro His Gly  
20

<210> 1260  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1260

Gln Val Asp Ser Leu Gln Gln Val Leu Leu Trp Leu Glu His Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Leu Gly Pro Gln Val  
20

<210> 1261  
<211> 22  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1261

Gly Asp Glu Ser Leu Gln His Leu Leu Met Trp Leu Glu Gln Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Leu Gly Pro His Gly  
20

<210> 1262

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1262

Gln Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Asp Leu Leu Arg Asp Met Val  
1 5 10 15

Pro Met Ser Asn Ala Phe  
20

<210> 1263

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1263

Glu Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Ala  
20

<210> 1264

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1264

Glu Asp Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Asp Lys Met Leu



1 5 10 15

Ser Ser Gly Pro Gln Val  
20

<210> 1265  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність  
  
<220>  
<223> Синтетичний пептид  
  
<400> 1265

Ala Met Asp Gln Leu His Gln Leu Leu Ile Trp Leu Asp His Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Ala  
20

<210> 1266  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність  
  
<220>  
<223> Синтетичний пептид  
  
<400> 1266

Arg Ile Glu Met Leu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Leu Asp Glu Ile Ala  
1 5 10 15

Leu Ile Pro Lys Ala Trp  
20

<210> 1267  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність  
  
<220>  
<223> Синтетичний пептид  
  
<400> 1267

Glu Val Val Ser Leu Gln His Leu Leu Met Trp Leu Glu His Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Asp Gly  
20

<210> 1268  
<211> 22  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1268

Gly Gly Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Gln Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Arg  
20

<210> 1269

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1269

Gly Val Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Phe Leu Asp His Met Leu  
1 5 10 15

Val Ser Gly Pro His Asp  
20

<210> 1270

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1270

Asn Val Glu Ser Leu Glu His Leu Met Met Trp Leu Glu Arg Leu Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Tyr Ala  
20

<210> 1271

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1271

Gln Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Trp Leu Asp His Gln Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Lys Arg  
20

<210> 1272  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1272

Glu Val Glu Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Glu His Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Gln Gly Pro Gln Gly  
20

<210> 1273  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1273

Glu Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro His Ala  
20

<210> 1274  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1274

Glu Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Gln Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Lys  
20

<210> 1275  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1275

Gly Val Glu Gln Leu Pro Gln Leu Leu Met Trp Leu Glu Gln Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Arg  
20

<210> 1276

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1276

Gly Glu Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Gln Gln Leu  
1 5 10 15

Ala Ala Gly Pro Gln Val  
20

<210> 1277

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1277

Ala Asp Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Met Trp Leu Asp Arg Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro His Val  
20

<210> 1278

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1278

Pro Val Asp Ser Leu Gln Gln Leu Leu Ile Trp Leu Asp Gln Lys Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Gly Pro Gln Gly  
20

<210> 1279  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1279

Arg Ala Thr Leu Leu Lys Asp Phe Trp Gln Leu Val Glu Gly Tyr Gly  
1 5 10 15

Asp Asn

<210> 1280  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1280

Asp Trp Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Glu Gly  
1 5 10 15

Leu Gly Asp Asn Leu Val  
20

<210> 1281  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1281

Gln Ser Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Glu Gly  
1 5 10 15

Leu Gly Asp Lys Gln Ala  
20

<210> 1282  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1282

Asp	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Thr	Glu	Phe	Trp	Gln	Leu	Val	Gln	Gly
1				5					10					15	

Leu	Gly	Gln	Lys	Glu	Ala
			20		

<210> 1283

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1283

Leu	Ala	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Lys	Glu	Phe	Trp	Gln	Leu	Val	Glu	Gly
1				5					10					15	

Leu	Gly	Glu	Lys	Val	Val
			20		

<210> 1284

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1284

Gly	Ser	Arg	Asp	Thr	Leu	Leu	Lys	Glu	Phe	Trp	Gln	Leu	Val	Val	Gly
1				5					10					15	

Leu	Gly	Asp	Met	Gln	Thr
			20		

<210> 1285

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1285

Asp	Ala	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Lys	Glu	Phe	Trp	Gln	Leu	Val	Asp	Ala
1				5					10					15	

Tyr	Gly	Asp	Arg	Met	Val
			20		

<210> 1286  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1286

Asn Asp Arg Ala Gln Leu Leu Arg Asp Phe Trp Gln Leu Val Asp Gly  
 1 5 10 15

Leu Gly Val Lys Ser Trp  
 20

<210> 1287  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1287

Gly Val Arg Glu Thr Leu Leu Tyr Glu Leu Trp Tyr Leu Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Leu Gly Ala Asn Gln Gly  
 20

<210> 1288  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1288

Gln Ala Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Cys Gln Leu Val Gly Cys  
 1 5 10 15

Gln Gly Asp Lys Leu Ser  
 20

<210> 1289  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1289

Gln Glu Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Gly Gln Asn Met Arg  
20

<210> 1290

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1290

Ser Gly Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Gln Gly  
1 5 10 15

Leu Gly Glu Tyr Arg Trp  
20

<210> 1291

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1291

Thr Met Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Leu Phe Val Asp Gly  
1 5 10 15

Gln Arg Glu Met Gln Trp  
20

<210> 1292

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1292

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Leu Asn Asp Phe Trp Gln Leu Val Asp Gly  
1 5 10 15

Gln Gly Asp Asn Thr Gly  
20



<210> 1293  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1293

Asp Glu Arg Glu Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val His Gly  
 1 5 10 15

Trp Gly Asp Asn Val Ala  
 20

<210> 1294  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1294

Gly Gly Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Leu Trp Gln Leu Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Gly Ala Asn Leu Val  
 20

<210> 1295  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1295

Thr Ala Arg Ala Thr Leu Leu Asn Glu Leu Val Gln Leu Val Lys Gly  
 1 5 10 15

Tyr Gly Asp Lys Leu Val  
 20

<210> 1296  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1296

Gly Met Arg Ala Thr Leu Leu Gln Glu Phe Trp Gln Leu Val Gly Gly  
1 5 10 15

Gln Gly Asp Asn Trp Met  
20

<210> 1297  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1297

Ser Thr Arg Ala Thr Leu Leu Asn Asp Leu Trp Gln Leu Met Lys Gly  
1 5 10 15

Trp Ala Glu Asp Arg Gly  
20

<210> 1298  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1298

Ser Glu Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Leu Trp Gln Leu Val Gly Gly  
1 5 10 15

Trp Gly Asp Asn Phe Gly  
20

<210> 1299  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1299

Val Gly Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Glu Gly  
1 5 10 15

Leu Val Gly Gln Ser Arg  
20

<210> 1300

<211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1300

Glu Ile Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Asp Glu  
 1 5 10 15

Trp Arg Glu Gln Pro Asn  
 20

<210> 1301  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1301

Gln Leu Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Leu Gln Leu Val His Gly  
 1 5 10 15

Leu Gly Glu Thr Asp Ser  
 20

<210> 1302  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1302

Thr Gln Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Ile Glu Gly  
 1 5 10 15

Leu Gly Gly Lys His Val  
 20

<210> 1303  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1303

His Tyr Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Gln Leu Val Asp Gly  
1 5 10 15

Leu Arg Glu Gln Gly Val  
20

<210> 1304  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1304

Gln Ser Arg Val Thr Leu Leu Arg Glu Phe Trp Gln Leu Val Glu Ser  
1 5 10 15

Tyr Arg Pro Ile Val Asn  
20

<210> 1305  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1305

Leu Ser Arg Ala Thr Leu Leu Asn Glu Phe Trp Gln Phe Val Asp Gly  
1 5 10 15

Gln Arg Asp Lys Arg Met  
20

<210> 1306  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1306

Trp Asp Arg Ala Thr Leu Leu Asn Asp Phe Trp His Leu Met Glu Glu  
1 5 10 15

Leu Ser Gln Lys Pro Gly  
20

<210> 1307

<211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1307

Gln Glu Arg Ala Thr Leu Leu Lys Glu Phe Trp Arg Met Val Glu Gly  
 1 5 10 15

Leu Gly Lys Asn Arg Gly  
 20

<210> 1308  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1308

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

Tyr Gly Val Asn Gln Arg  
 20

<210> 1309  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1309

Tyr Arg Glu Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg  
 1 5 10 15

Leu Gln His Tyr  
 20

<210> 1310  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1310

His Gln Arg Asp Met Ser Met Leu Trp Glu Leu Leu Asp Val Leu Asp  
1 5 10 15

Gly Leu Arg Gln Tyr Ser  
20

<210> 1311  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1311

Thr Gln Arg Asp Met Ser Met Leu Asp Gly Leu Leu Glu Val Leu Asp  
1 5 10 15

Gln Leu Arg Gln Gln Arg  
20

<210> 1312  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1312

Thr Ser Arg Asp Met Ser Leu Leu Trp Glu Leu Leu Glu Glu Leu Asp  
1 5 10 15

Arg Leu Gly His Gln Arg  
20

<210> 1313  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1313

Met Gln His Asp Met Ser Met Leu Tyr Gly Leu Val Glu Leu Leu Glu  
1 5 10 15

Ser Leu Gly His Gln Ile  
20

<210> 1314  
<211> 22

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1314

Trp Asn Arg Asp Met Arg Met Leu Glu Ser Leu Phe Glu Val Leu Asp  
1 5 10 15

Gly Leu Arg Gln Gln Val  
20

<210> 1315  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1315

Gly Tyr Arg Asp Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Ala Val Leu Asp  
1 5 10 15

Arg Leu Gly Pro Gln Leu  
20

<210> 1316  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1316

Thr Gln Arg Asp Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Glu Val Leu Asp  
1 5 10 15

Arg Leu Gly Gln Gln Arg  
20

<210> 1317  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1317

Trp Tyr Arg Asp Met Ser Met Leu Glu Gly Leu Leu Glu Val Leu Asp  
1 5 10 15

Arg Leu Gly Gln Gln Arg  
20

<210> 1318  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1318

His Asn Ser Ser Gln Met Leu Leu Ser Glu Leu Ile Met Leu Val Gly  
1 5 10 15

Ser Met Met Gln  
20

<210> 1319  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1319

Thr Gln Asn Ser Arg Gln Met Leu Leu Ser Asp Phe Met Met Leu Val  
1 5 10 15

Gly Ser Met Ile Gln Gly  
20

<210> 1320  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1320

Met Gln Thr Ser Arg His Ile Leu Leu Ser Glu Phe Met Met Leu Val  
1 5 10 15

Gly Ser Ile Met His Gly  
20

<210> 1321  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність



<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1321

His Asp Asn Ser Arg Gln Met Leu Leu Ser Asp Leu Leu His Leu Val  
1 5 10 15

Gly Thr Met Ile Gln Gly  
20

<210> 1322

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1322

Met Glu Asn Ser Arg Gln Asn Leu Leu Arg Glu Leu Ile Met Leu Val  
1 5 10 15

Gly Asn Met Ser His Gln  
20

<210> 1323

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1323

Gln Asp Thr Ser Arg His Met Leu Leu Arg Glu Phe Met Met Leu Val  
1 5 10 15

Gly Glu Met Ile Gln Gly  
20

<210> 1324

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1324

Asp Gln Asn Ser Arg Gln Met Leu Leu Ser Asp Leu Met Ile Leu Val  
1 5 10 15

Gly Ser Met Ile Gln Gly  
20

<210> 1325  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1325

Glu Phe Phe His Trp Leu His Asn His Arg Ser Glu Val Asn His Trp  
1 5 10 15

Leu Asp Met Asn  
20

<210> 1326  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1326

Asn Val Phe Phe Gln Trp Val Gln Lys His Gly Arg Val Val Tyr Gln  
1 5 10 15

Trp Leu Asp Ile Asn Val  
20

<210> 1327  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1327

Phe Asp Phe Leu Gln Trp Leu Gln Asn His Arg Ser Glu Val Glu His  
1 5 10 15

Trp Leu Val Met Asp Val  
20

<210> 1328

<400> 1328  
000

<210> 1329

<211> 54  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1329

Ala Gln Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His Phe Trp Cys Tyr Asp Leu  
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly  
 20 25 30

Ser Gly Ser Ala Thr Gly Trp Tyr Pro Cys Tyr Glu Gly His Phe Trp  
 35 40 45

Cys Tyr Asp Leu Leu Glu  
 50

<210> 1330  
 <211> 56  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1330

Met Gly Ala Gln Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Gln Cys Tyr  
 1 5 10 15

Gln Phe Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp  
 35 40 45

Val Gln Cys Tyr Gln Phe Leu Glu  
 50 55

<210> 1331  
 <211> 54  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1331

Ala Gln Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Gln Cys Tyr Gln Phe  
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly  
20 25 30

Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Gln  
35 40 45

Cys Tyr Gln Phe Leu Glu  
50

<210> 1332  
<211> 56  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1332

Met Gly Ala Gln Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Asp Cys Tyr  
1 5 10 15

Gln Phe Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser  
20 25 30

Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp  
35 40 45

Val Asp Cys Tyr Gln Phe Leu Glu  
50 55

<210> 1333  
<211> 54  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1333

Ala Gln Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Asp Cys Tyr Gln Phe  
1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly  
20 25 30

Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ile Phe Gly Cys Lys Trp Trp Asp Val Asp  
35 40 45

Cys Tyr Gln Phe Leu Glu  
50

<210> 1334  
 <211> 68  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1334

Ala Gln Leu Ala Asp His Gly Gln Cys Ile Arg Trp Pro Trp Met Cys  
 1 5 10 15

Pro Pro Glu Gly Trp Glu Leu Glu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly  
 20 25 30

Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Leu Ala  
 35 40 45

Asp His Gly Gln Cys Ile Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Glu Gly  
 50 55 60

Trp Glu Leu Glu  
 65

<210> 1335  
 <211> 64  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1335

Ala Gln Leu Ala Asp His Gly Gln Cys Ile Arg Trp Pro Trp Met Cys  
 1 5 10 15

Pro Pro Glu Gly Trp Glu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly  
 20 25 30

Gly Gly Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Leu Ala Asp His  
 35 40 45

Gly Gln Cys Ile Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Glu Gly Trp Glu  
 50 55 60

<210> 1336  
 <211> 68  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1336

Ala Gln Ser Glu Tyr Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys  
1 5 10 15

Pro Pro Gln Gly Trp Lys Leu Glu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly  
20 25 30

Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ser Glu  
35 40 45

Tyr Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Gln Gly  
50 55 60

Trp Lys Leu Glu  
65

<210> 1337

<211> 64

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1337

Ala Gln Ser Glu Tyr Gln Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys  
1 5 10 15

Pro Pro Gln Gly Trp Lys Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly  
20 25 30

Gly Gly Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Ser Glu Tyr Gln  
35 40 45

Gly Leu Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Gln Gly Trp Lys  
50 55 60

<210> 1338

<211> 67

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1338

Ala Gln Thr Phe Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys  
1 5 10 15

Pro Pro Gln Gly Trp Gly Leu Glu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Thr Phe  
35 40 45

Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Gln Gly  
50 55 60

Trp Gly Leu  
65

<210> 1339  
<211> 68  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1339

Ala Gln Val Ala Asp His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys  
1 5 10 15

Pro Pro Gln Gly Trp Gly Leu Glu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly  
20 25 30

Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Val Ala  
35 40 45

Asp His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Gln Gly  
50 55 60

Trp Gly Leu Glu  
65

<210> 1340  
<211> 64  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1340

Ala Gln Val Ala Asp His Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys  
1 5 10 15

Pro Pro Gln Gly Trp Gly Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly  
20 25 30

Gly Gly Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Val Ala Asp His  
35 40 45

Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Val Cys Pro Pro Gln Gly Trp Gly  
50 55 60

<210> 1341  
<211> 68  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1341

Ala Gln Pro Glu Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys  
1 5 10 15

Pro Pro Gln Gly Trp Gly Leu Glu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly  
20 25 30

Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Pro Glu  
35 40 45

Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Gln Gly  
50 55 60

Trp Gly Leu Glu  
65

<210> 1342  
<211> 64  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1342

Ala Gln Pro Glu Ser Gln Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys  
1 5 10 15

Pro Pro Gln Gly Trp Gly Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly  
20 25 30

Gly Gly Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Pro Glu Ser Gln  
35 40 45

Gly His Cys Thr Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Gln Gly Trp Gly  
50 55 60



<210> 1343

<400> 1343  
000

<210> 1344

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1344

Cys Leu Cys Arg Gly Asp Cys Ile Cys  
1 5

<210> 1345

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1345

Cys Trp Asp Asp Gly Trp Leu Cys  
1 5

<210> 1346

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1346

Cys Trp Asp Asp Leu Trp Trp Leu Cys  
1 5

<210> 1347

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1347

Cys Trp Asp Asp Gly Leu Met Cys  
1 5

<210> 1348

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1348

Cys Trp Asp Asp Gly Trp Met Cys  
1 5

<210> 1349

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1349

Cys Ser Trp Asp Asp Gly Trp Leu Cys  
1 5

<210> 1350

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1350

Cys Pro Asp Asp Leu Trp Trp Leu Cys  
1 5

<210> 1351

<211> 3

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1351

Asn Gly Arg  
1

<210> 1352

<211> 3

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1352

Gly Ser Leu

1

<210> 1353  
 <211> 3  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1353

Arg Gly Asp  
 1

<210> 1354  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1354

Cys Gly Arg Glu Cys Pro Arg Leu Cys Gln Ser Ser Cys  
 1 5 10

<210> 1355  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1355

Cys Asn Gly Arg Cys Val Ser Gly Cys Ala Gly Arg Cys  
 1 5 10

<210> 1356  
 <211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1356

Cys Leu Ser Gly Ser Leu Ser Cys  
 1 5

<210> 1357  
 <211> 3  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 1357  
 Gly Ser Leu  
 1  
 <210> 1358  
 <211> 6  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 1358  
 Asn Gly Arg Ala His Ala  
 1 5  
 <210> 1359  
 <211> 5  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 1359  
 Cys Asn Gly Arg Cys  
 1 5  
 <210> 1360  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 1360  
 Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys  
 1 5  
 <210> 1361  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність  
 <220>  
 <223> Синтетичний пептид  
 <400> 1361  
 Cys Gly Ser Leu Val Arg Cys

1 5

<210> 1362  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (3)..(4)  
<223> Xaa=будь-яка амінокислота

<400> 1362

Asp Leu Xaa Xaa Leu  
1 5

<210> 1363  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1363

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Thr Leu  
1 5 10

<210> 1364  
<211> 10  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1364

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr  
1 5 10

<210> 1365  
<211> 9  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1365

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr

1

5

<210> 1366  
 <211> 8  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1366

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg  
 1 5

<210> 1367  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1367

Gly Asp Leu Asp Leu Leu Lys Leu Arg Leu Thr Leu  
 1 5 10

<210> 1368  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1368

Gly Asp Leu His Ser Leu Arg Gln Leu Leu Ser Arg  
 1 5 10

<210> 1369  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1369

Arg Asp Asp Leu His Met Leu Arg Leu Gln Leu Trp  
 1 5 10

<210> 1370  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1370

Ser Ser Asp Leu His Ala Leu Lys Lys Arg Tyr Gly  
1 5 10

<210> 1371

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1371

Arg Gly Asp Leu Lys Gln Leu Ser Glu Leu Thr Trp  
1 5 10

<210> 1372

<211> 7

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (2)..(3)

<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 1372

Cys Хаа Хаа Arg Gly Asp Cys  
1 5

<210> 1373

<211> 27

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1373

Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Gly Val Ser  
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg  
20 25

<210> 1374  
 <211> 27  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1374

Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Arg Val Ser  
 1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg  
 20 25

<210> 1375  
 <211> 30  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1375

Ser Arg Gly Val Asn Phe Ser Glu Trp Leu Tyr Asp Met Ser Ala Ala  
 1 5 10 15

Met Lys Glu Ala Ser Asn Val Phe Pro Ser Arg Arg Ser Arg  
 20 25 30

<210> 1376  
 <211> 30  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1376

Ser Ser Gln Asn Trp Asp Met Glu Ala Gly Val Glu Asp Leu Thr Ala  
 1 5 10 15

Ala Met Leu Gly Leu Leu Ser Thr Ile His Ser Ser Ser Arg  
 20 25 30

<210> 1377  
 <211> 31  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1377



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

Ala Thr Arg Ile Gln Asp Leu Leu Ile Ala Ser Arg Pro Ser Arg  
20 25 30

<210> 1378  
<211> 31  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1378

Ser Ser Thr Gly Trp Val Asp Leu Leu Gly Ala Leu Gln Arg Ala Ala  
1 5 10 15

Asp Ala Thr Arg Thr Ser Ile Pro Pro Ser Leu Gln Asn Ser Arg  
20 25 30

<210> 1379  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1379

Asp Val Tyr Thr Lys Lys Glu Leu Ile Glu Cys Ala Arg Arg Val Ser  
1 5 10 15

Glu Lys

<210> 1380  
<211> 5  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<220>  
<221> Misc\_feature  
<222> (5)..(5)  
<223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 1380

Arg Gly Asp Gly Хаа  
1 5

<210> 1381  
 <211> 7  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 1381

Cys Arg Gly Asp Gly Хаа Cys  
 1 5

<210> 1382  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1382

Cys Ala Arg Arg Leu Asp Ala Pro Cys  
 1 5

<210> 1383  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1383

Cys Pro Ser Arg Leu Asp Ser Pro Cys  
 1 5

<210> 1384  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1384

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys  
 1 5

<210> 1385  
 <211> 9  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1385

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Leu Cys  
 1 5

<210> 1386  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1386

Arg Gly Asp Leu Ala Ala Leu Ser Ala Pro Pro Val  
 1 5 10

<210> 1387  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1387

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
 1 5 10

<210> 1388  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1388

Asp Ile Thr Trp Asp Glu Leu Trp Lys Ile Met Asn  
 1 5 10

<210> 1389  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<210> 1390  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1390

Gln Ile Thr Trp Ala Gln Leu Trp Asn Met Met Lys  
 1 5 10

<210> 1391  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1391

Asp Met Thr Trp His Asp Leu Trp Thr Leu Met Ser  
 1 5 10

<210> 1392  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1392

Asp Tyr Ser Trp His Asp Leu Trp Glu Met Met Ser  
 1 5 10

<210> 1393  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1393

Glu Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Glu Val Met Asn  
 1 5 10

<210> 1394  
 <211> 12

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1394

His Val Ser Trp Glu Gln Leu Trp Asp Ile Met Asn  
1 5 10

<210> 1395  
<211> 12  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1395

His Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Arg Ile Met Thr  
1 5 10

<210> 1396  
<211> 13  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1396

Arg Asn Met Ser Trp Leu Glu Leu Trp Glu His Met Lys  
1 5 10

<210> 1397  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1397

Ala Glu Trp Thr Trp Asp Gln Leu Trp His Val Met Asn Pro Ala Glu  
1 5 10 15

Ser Gln

<210> 1398  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1398

His Arg Ala Glu Trp Leu Ala Leu Trp Glu Gln Met Ser Pro  
1 5 10

<210> 1399

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1399

Lys Lys Glu Asp Trp Leu Ala Leu Trp Arg Ile Met Ser Val  
1 5 10

<210> 1400

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1400

Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
1 5 10

<210> 1401

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1401

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
1 5 10

<210> 1402

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1402

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
1 5 10

<210> 1403  
 <211> 12  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1403

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
 1 5 10

<210> 1404  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1404

Cys Gln Asn Arg Tyr Thr Asp Leu Val Ala Ile Gln Asn Lys Asn Glu  
 1 5 10 15

<210> 1405  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1405

Ala Glu Asn Trp Ala Asp Asn Glu Pro Asn Asn Lys Arg Asn Asn Glu  
 1 5 10 15

Asp

<210> 1406  
 <211> 19  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1406

Arg Lys Asn Asn Lys Thr Trp Thr Trp Val Gly Thr Lys Lys Ala Leu  
 1 5 10 15

Thr Asn Glu

<210> 1407  
 <211> 13  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1407

Lys Lys Ala Leu Thr Asn Glu Ala Glu Asn Trp Ala Asp  
 1 5 10

<210> 1408  
 <211> 16  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 1408

Cys Gln Xaa Arg Tyr Thr Asp Leu Val Ala Ile Gln Asn Lys Xaa Glu  
 1 5 10 15

<210> 1409  
 <211> 17  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Хаа=будь-яка амінокислота

<400> 1409

Ala Glu Asn Trp Ala Asp Gly Glu Pro Asn Asn Lys Xaa Asn Xaa Glu  
 1 5 10 15



Asp

<210> 1410  
 <211> 30  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1410

Ser Ser Gln Asn Trp Asp Met Glu Ala Gly Val Glu Asp Leu Thr Ala  
 1 5 10 15

Ala Met Leu Gly Leu Leu Ser Thr Ile His Ser Ser Ser Arg  
 20 25 30

<210> 1411  
 <211> 31  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1411

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

Ala Thr Arg Ile Gln Asp Leu Leu Ile Ala Ser Arg Pro Ser Arg  
 20 25 30

<210> 1412  
 <211> 31  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1412

Ser Ser Thr Gly Trp Val Asp Leu Leu Gly Ala Leu Gln Arg Ala Ala  
 1 5 10 15

Asp Ala Thr Arg Thr Ser Ile Pro Pro Ser Leu Gln Asn Ser Arg  
 20 25 30

<210> 1413  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1413

Asp Val Tyr Thr Lys Lys Glu Leu Ile Glu Cys Ala Arg Arg Val Ser  
1 5 10 15

Glu Lys

<210> 1414

<211> 27

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1414

Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Gly Val Ser  
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg  
20 25

<210> 1415

<211> 27

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1415

Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Arg Val Ser  
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg  
20 25

<210> 1416

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1416

Ser Arg Gly Val Asn Phe Ser Glu Trp Leu Tyr Asp Met Ser Ala Ala  
1 5 10 15

Met Lys Glu Ala Ser Asn Val Phe Pro Ser Arg Arg Ser Arg

20

25

30

<210> 1417  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1417

Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr  
 1 5 10 15

Ile Gly Ser Arg  
 20

<210> 1418  
 <211> 45  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1418

Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr  
 1 5 10 15

Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile  
 20 25 30

Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg  
 35 40 45

<210> 1419  
 <211> 80  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1419

Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr  
 1 5 10 15

Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile  
 20 25 30

Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly  
 35 40 45

Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser  
50 55 60

Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg  
65 70 75 80

<210> 1420

<211> 125

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1420

Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr  
1 5 10 15

Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile  
20 25 30

Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly  
35 40 45

Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser  
50 55 60

Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg  
65 70 75 80

Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr  
85 90 95

Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile  
100 105 110

Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg  
115 120 125

<210> 1421

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1421

Ile Pro Cys Asn Asn Lys Gly Ala His Ser Val Gly Leu Met Trp Trp  
1 5 10 15

Met Leu Ala Arg  
20

<210> 1422  
<211> 19  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1422

Tyr Ile Gly Ser Arg Arg Glu Asp Val Glu Ile Leu Asp Val Pro Asp  
1 5 10 15

Ser Gly Arg

<210> 1423  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1423

Arg Gly Asp Arg Gly Asp Tyr Ile Gly Ser Arg Arg Gly Asp  
1 5 10

<210> 1424  
<211> 25  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1424

Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg Tyr  
1 5 10 15

Ile Gly Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Arg  
20 25

<210> 1425  
<211> 19  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1425

Arg Glu Asp Val Glu Ile Leu Asp Val Tyr Ile Gly Ser Arg Pro Asp  
1 5 10 15

Ser Gly Arg

<210> 1426  
<211> 19  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1426

Tyr Ile Gly Ser Arg Arg Glu Asp Val Glu Ile Leu Asp Val Pro Asp  
1 5 10 15

Ser Gly Arg

<210> 1427  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1427

Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Thr Glu Glu Trp Pro Met Gly Phe Gly Tyr  
1 5 10 15

Gln Trp Ser Phe  
20

<210> 1428  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1428

Thr Asp Trp Leu Ser Asp Phe Pro Phe Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Leu  
1 5 10 15

Met Pro Pro Gly  
20

<210> 1429  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1429

Phe Met Arg Phe Pro Asn Pro Trp Lys Leu Val Glu Pro Pro Gln Gly  
 1 5 10 15

Trp Tyr Tyr Gly  
 20

<210> 1430  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1430

Val Val Lys Ala Pro His Phe Glu Phe Leu Ala Pro Pro His Phe His  
 1 5 10 15

Glu Phe Pro Phe  
 20

<210> 1431  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1431

Phe Ser Tyr Ile Trp Ile Asp Glu Thr Pro Ser Asn Ile Asp Arg Tyr  
 1 5 10 15

Met Leu Trp Leu  
 20

<210> 1432  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1432

Val Asn Phe Pro Lys Val Pro Glu Asp Val Glu Pro Trp Pro Trp Ser  
1 5 10 15

Leu Lys Leu Tyr  
20

<210> 1433  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1433

Thr Trp His Pro Lys Thr Tyr Glu Glu Phe Ala Leu Pro Phe Phe Val  
1 5 10 15

Pro Glu Ala Pro  
20

<210> 1434  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1434

Trp His Phe Gly Thr Pro Tyr Ile Gln Gln Gln Pro Gly Val Tyr Trp  
1 5 10 15

Leu Gln Ala Pro  
20

<210> 1435  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1435

Val Trp Asn Tyr Gly Pro Phe Phe Met Asn Phe Pro Asp Ser Thr Tyr  
1 5 10 15

Phe Leu His Glu  
20

<210> 1436



<211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1436

Trp Arg Ile His Ser Lys Pro Leu Asp Tyr Ser His Val Trp Phe Phe  
 1 5 10 15

Pro Ala Asp Phe  
 20

<210> 1437  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1437

Phe Trp Asp Gly Asn Gln Pro Pro Asp Ile Leu Val Asp Trp Pro Trp  
 1 5 10 15

Asn Pro Pro Val  
 20

<210> 1438  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1438

Phe Tyr Ser Leu Glu Trp Leu Lys Asp His Ser Glu Phe Phe Gln Thr  
 1 5 10 15

Val Thr Glu Trp  
 20

<210> 1439  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1439

Gln Phe Met Glu Leu Leu Lys Phe Phe Asn Ser Pro Gly Asp Ser Ser  
1 5 10 15

His His Phe Leu  
20

<210> 1440  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1440

Thr Asn Val Asp Trp Ile Ser Asn Asn Trp Glu His Met Lys Ser Phe  
1 5 10 15

Phe Thr Glu Asp  
20

<210> 1441  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1441

Pro Asn Glu Lys Pro Tyr Gln Met Gln Ser Trp Phe Pro Pro Asp Trp  
1 5 10 15

Pro Val Pro Tyr  
20

<210> 1442  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1442

Trp Ser His Thr Glu Trp Val Pro Gln Val Trp Trp Lys Pro Pro Asn  
1 5 10 15

His Phe Tyr Val  
20

<210> 1443

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1443

Trp Gly Glu Trp Ile Asn Asp Ala Gln Val His Met His Glu Gly Phe  
1 5 10 15

Ile Ser Glu Ser  
20

<210> 1444

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1444

Val Pro Trp Glu His Asp His Asp Leu Trp Glu Ile Ile Ser Gln Asp  
1 5 10 15

Trp His Ile Ala  
20

<210> 1445

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1445

Val Leu His Leu Gln Asp Pro Arg Gly Trp Ser Asn Phe Pro Pro Gly  
1 5 10 15

Val Leu Glu Leu  
20

<210> 1446

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1446

Ile His Gly Cys Trp Phe Thr Glu Glu Gly Cys Val Trp Gln  
1 5 10

<210> 1447  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1447

Tyr Met Gln Cys Gln Phe Ala Arg Asp Gly Cys Pro Gln Trp  
1 5 10

<210> 1448  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1448

Lys Leu Gln Cys Gln Tyr Ser Glu Ser Gly Cys Pro Thr Ile  
1 5 10

<210> 1449  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1449

Phe Leu Gln Cys Glu Ile Ser Gly Gly Ala Cys Pro Ala Pro  
1 5 10

<210> 1450  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1450

Lys Leu Gln Cys Glu Phe Ser Thr Ser Gly Cys Pro Asp Leu  
1 5 10

<210> 1451  
<211> 14

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1451

Lys Leu Gln Cys Glu Phe Ser Thr Gln Gly Cys Pro Asp Leu  
1 5 10

<210> 1452  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1452

Lys Leu Gln Cys Glu Phe Ser Thr Ser Gly Cys Pro Trp Leu  
1 5 10

<210> 1453  
<211> 14  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1453

Ile Gln Gly Cys Trp Phe Thr Glu Glu Gly Cys Pro Trp Gln  
1 5 10

<210> 1454  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1454

Ser Phe Asp Cys Asp Asn Pro Trp Gly His Val Leu Gln Ser Cys Phe  
1 5 10 15

Gly Phe

<210> 1455  
<211> 18  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1455

Ser Phe Asp Cys Asp Asn Pro Trp Gly His Lys Leu Gln Ser Cys Phe  
1 5 10 15

Gly Phe

<210> 1456

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Зв'язування

<222> (18)..(18)

<223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 18

<400> 1456

Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp  
1 5 10 15

Pro Leu

Pro Leu Xaa

<210> 1457

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Зв'язування

<222> (1)..(1)

<223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 1

<400> 1457

Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp  
1 5 10 15

Pro Leu

<210> 1458  
 <211> 36  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (18)..(19)  
 <223> Білковий лінкер між залишками 18 і 19

<220>  
 <221> Зв'язування  
 <222> (36)..(36)  
 <223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 36

<400> 1458

Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp  
 1 5 10 15

Pro Leu Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val  
 20 25 30

Cys Asp Pro Leu  
 35

<210> 1459  
 <211> 36  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Зв'язування  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 1

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (18)..(19)  
 <223> Білковий лінкер між залишками 18 і 19

<400> 1459

Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp  
 1 5 10 15

Pro Leu Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val  
 20 25 30

Cys Asp Pro Leu  
 35

<210> 1460  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Зв'язування  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 18

<400> 1460

Ser	Ala	Asp	Cys	Tyr	Phe	Asp	Ile	Leu	Thr	Lys	Ser	Asp	Val	Cys	Thr
1				5					10					15	

Ser Ser

<210> 1461  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Зв'язування  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 1

<400> 1461

Ser	Ala	Asp	Cys	Tyr	Phe	Asp	Ile	Leu	Thr	Lys	Ser	Asp	Val	Cys	Thr
1				5					10					15	

Ser Ser

<210> 1462  
 <211> 34  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (17)..(18)  
 <223> Білковий лінкер між залишками 17 і 18



<220>  
 <221> Зв'язування  
 <222> (34)..(34)  
 <223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 34

<400> 1462

Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val Thr Ser  
 1 5 10 15

Ser Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val Thr  
 20 25 30

Ser Ser

<210> 1463  
 <211> 34  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Зв'язування  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 1

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (17)..(18)  
 <223> Білковий лінкер між залишками 17 і 18

<400> 1463

Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val Thr Ser  
 1 5 10 15

Ser Ser Ala Asp Cys Tyr Phe Asp Ile Leu Thr Lys Ser Asp Val Thr  
 20 25 30

Ser Ser

<210> 1464  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Зв'язування  
 <222> (18)..(18)

<223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 18

<400> 1464

Phe	His	Asp	Cys	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	Gln	Trp	Val	Cys	His
1				5					10					15	

Gly Leu

<210> 1465

<211> 18

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Зв'язування

<222> (1)..(1)

<223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 1

<400> 1465

Phe	His	Asp	Cys	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	Gln	Trp	Val	Cys	His
1				5					10					15	

Gly Leu

<210> 1466

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<220>

<221> Misc\_feature

<222> (18)..(19)

<223> Білковий лінкер між залишками 18 і 19

<220>

<221> Зв'язування

<222> (36)..(36)

<223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 36

<400> 1466

Phe	His	Asp	Cys	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	Gln	Trp	Val	Cys	His
1				5					10					15	

Gly	Leu	Phe	His	Asp	Cys	Lys	Trp	Asp	Leu	Leu	Thr	Lys	Gln	Trp	Val
			20					25					30		

<210> 1467  
 <211> 36  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<220>  
 <221> Зв'язування  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Білковий лінкер приєднаний до залишку 1

<220>  
 <221> Misc\_feature  
 <222> (18)..(19)  
 <223> Білковий лінкер між залишками 18 і 19

<400> 1467

Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys His  
 1 5 10 15

Gly Leu Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val  
 20 25 30

Cys His Gly Leu  
 35

<210> 1468  
 <211> 248  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1468

Met Pro Gly Thr Cys Phe Pro Phe Pro Trp Glu Cys Thr His Ala Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 20 25 30

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 35 40 45

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 50 55 60

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
65 70 75 80

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
85 90 95

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
100 105 110

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
115 120 125

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
130 135 140

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr  
145 150 155 160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
165 170 175

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
180 185 190

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
195 200 205

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
210 215 220

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
225 230 235 240

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
245

<210> 1469

<211> 248

<212> Вілок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1469

Met Trp Gly Ala Cys Trp Pro Phe Pro Trp Glu Cys Phe Lys Glu Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

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

<210> 1470

<211> 248

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1470

Met Val Pro Phe Cys Asp Leu Leu Thr Lys His Cys Phe Glu Ala Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
20 25 30

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
35 40 45

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
50 55 60

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
65 70 75 80

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
85 90 95

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
100 105 110

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
115 120 125

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
130 135 140

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr  
145 150 155 160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
165 170 175

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
180 185 190

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
195 200 205

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
210 215 220

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
225 230 235 240

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
245

<210> 1471

<211> 252

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1471

Met Gly Ser Arg Cys Lys Tyr Lys Trp Asp Val Leu Thr Lys Gln Cys  
1 5 10 15

Phe His His Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
20 25 30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
85 90 95

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
100 105 110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
130 135 140

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
145 150 155 160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
245 250

<210> 1472

<211> 252

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1472

Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys  
1 5 10 15

Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
20 25 30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
85 90 95

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
100 105 110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
130 135 140

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg



145		150		155		160									
Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
				165					170					175	
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
			180					185					190		
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
		195					200					205			
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
	210					215					220				
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
225					230					235					240
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys				
				245					250						
<210> 1473															
<211> 252															
<212> Білок															
<213> Штучна послідовність															
<220>															
<223> Синтетичний пептид															
<400> 1473															
Met	Ser	Ala	Asp	Cys	Tyr	Phe	Asp	Ile	Leu	Thr	Lys	Ser	Asp	Val	Cys
1				5					10					15	
Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro
			20					25					30		
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
		35					40					45			
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
		50				55					60				
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe
65					70				75					80	
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
				85					90					95	
Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
			100					105					110		

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
130 135 140

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
145 150 155 160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
245 250

<210> 1474

<211> 252

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1474

Met Ser Asp Asp Cys Met Tyr Asp Gln Leu Thr Arg Met Phe Ile Cys  
1 5 10 15

Ser Asn Leu Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
20 25 30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

65		70		75		80
Asn Trp Tyr Val	Asp Gly Val Glu Val	His Asn Ala Lys Thr	Lys Pro			
	85	90	95			
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr						
	100	105	110			
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val						
	115	120	125			
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala						
	130	135	140			
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg						
	145	150	155			160
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly						
	165	170	175			
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro						
	180	185	190			
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser						
	195	200	205			
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln						
	210	215	220			
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His						
	225	230	235			240
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys						
	245	250				
<210> 1475						
<211> 252						
<212> Білок						
<213> Штучна послідовність						
<220>						
<223> Синтетичний пептид						
<400> 1475						
Met Asp Leu Asn Cys Lys Tyr Asp Glu Leu Thr Tyr Lys Glu Trp Cys						
1	5	10	15			
Gln Phe Asn Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro						
	20	25	30			

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
85 90 95

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
100 105 110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
130 135 140

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
145 150 155 160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
245 250

<210> 1476

<211> 252

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1476

```

Met Phe His Asp Cys Lys Tyr Asp Leu Leu Thr Arg Gln Met Val Cys
1          5          10          15

His Gly Leu Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
          20          25          30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
          35          40          45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
          50          55          60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65          70          75          80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
          85          90          95

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
          100          105          110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
          115          120          125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
          130          135          140

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145          150          155          160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
          165          170          175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
          180          185          190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
          195          200          205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
          210          215          220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225          230          235          240

```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
245 250

<210> 1477

<211> 252

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1477

Met Arg Asn His Cys Phe Trp Asp His Leu Leu Lys Gln Asp Ile Cys  
1 5 10 15

Pro Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
20 25 30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
85 90 95

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
100 105 110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
130 135 140

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
145 150 155 160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
245 250

<210> 1478

<211> 252

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1478

Met Ala Asn Gln Cys Trp Trp Asp Ser Leu Thr Lys Lys Asn Val Cys  
1 5 10 15

Glu Phe Phe Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
20 25 30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
85 90 95

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
100 105 110

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
130 135 140

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
145 150 155 160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
245 250

<210> 1479

<211> 252

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1479

Met Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys  
1 5 10 15

His Gly Leu Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
20 25 30

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
35 40 45

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
50 55 60

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
85 90 95

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
100 105 110



Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
115 120 125

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
130 135 140

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
145 150 155 160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
165 170 175

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
180 185 190

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
195 200 205

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
210 215 220

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
225 230 235 240

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
245 250

<210> 1480  
<211> 293  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1480

Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys  
1 5 10 15

Asp Pro Leu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala  
20 25 30

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp  
35 40 45

Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly  
50 55 60

Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

65		70		75		80
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr						
		85		90		95
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val						
		100		105		110
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val						
		115		120		125
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser						
		130		135		140
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu						
		145		150		155
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala						
		165		170		175
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro						
		180		185		190
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln						
		195		200		205
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala						
		210		215		220
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr						
		225		230		235
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu						
		245		250		255
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser						
		260		265		270
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser						
		275		280		285
Leu Ser Pro Gly Lys						
		290				

<210> 1481  
 <211> 293  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1481

Met Phe His Asp Cys Lys Trp Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys  
1 5 10 15

His Gly Leu Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala  
20 25 30

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Met Phe His Asp Cys Lys Trp  
35 40 45

Asp Leu Leu Thr Lys Gln Trp Val Cys His Gly Leu Gly Gly Gly Gly  
50 55 60

Gly Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
65 70 75 80

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
85 90 95

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
100 105 110

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
115 120 125

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
130 135 140

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
145 150 155 160

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
165 170 175

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
180 185 190

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
195 200 205

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
210 215 220

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
245 250 255

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
260 265 270

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
275 280 285

Leu Ser Pro Gly Lys  
290

<210> 1482  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1482

Pro Ile Arg Gln Glu Glu Cys Asp Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Trp Glu Val  
20

<210> 1483  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1483

Thr Asn Ile Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asp His  
1 5 10 15

Met Pro Gly Lys  
20

<210> 1484  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1484

Trp Tyr Glu Gln Asp Ala Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Ala Glu Val  
20

<210> 1485  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1485

Asn Arg Leu Gln Glu Val Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Glu Asn Val  
20

<210> 1486  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1486

Ala Ala Thr Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Pro Arg Ser  
20

<210> 1487  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1487

Leu Arg His Gln Glu Gly Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Phe Asp Trp  
20

<210> 1488  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1488

Val Pro Arg Gln Lys Asp Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
 1 5 10 15

Met Tyr Val Gly  
 20

<210> 1489  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1489

Ser Ile Ser His Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
 1 5 10 15

Met Gln Val Gly  
 20

<210> 1490  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1490

Trp Ala Ala Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
 1 5 10 15

Met Gly Arg Met  
 20

<210> 1491  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1491

Thr Trp Pro Gln Asp Lys Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Gly Ser Thr  
20

<210> 1492  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1492

Gly His Ser Gln Glu Glu Cys Gly Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Gly Thr Ser  
20

<210> 1493  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1493

Gln His Trp Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asp His  
1 5 10 15

Met Pro Ser Lys  
20

<210> 1494  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1494

Asn Val Arg Gln Glu Lys Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Pro Val Arg  
20

<210> 1495  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1495

Lys Ser Gly Gln Val Glu Cys Asn Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
 1 5 10 15

Met Pro Arg Asn  
 20

<210> 1496  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1496

Val Lys Thr Gln Glu His Cys Asp Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
 1 5 10 15

Met Arg Glu Trp  
 20

<210> 1497  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1497

Ala Trp Gly Gln Glu Gly Cys Asp Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
 1 5 10 15

Met Leu Pro Met  
 20

<210> 1498  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид



<400> 1498

Pro Val Asn Gln Glu Asp Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Pro Pro Met  
20

<210> 1499

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1499

Arg Ala Pro Gln Glu Asp Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ala His  
1 5 10 15

Met Asp Ile Lys  
20

<210> 1500

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1500

His Gly Gln Asn Met Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Phe Arg Tyr  
20

<210> 1501

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1501

Pro Arg Leu Gln Glu Glu Cys Val Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Pro Leu Arg  
20

<210> 1502  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1502

Arg Thr Thr Gln Glu Lys Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
 1 5 10 15

Met Glu Ser Gln  
 20

<210> 1503  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1503

Gln Thr Ser Gln Glu Asp Cys Val Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asp His  
 1 5 10 15

Met Val Ser Ser  
 20

<210> 1504  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1504

Gln Val Ile Gly Arg Pro Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
 1 5 10 15

Leu Glu Gly Leu  
 20

<210> 1505  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1505

Trp Ala Gln Gln Glu Glu Cys Ala Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asp His  
1 5 10 15

Met Val Gly Leu  
20

<210> 1506  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1506

Leu Pro Gly Gln Glu Asp Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Val Arg Ser  
20

<210> 1507  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1507

Pro Met Asn Gln Val Glu Cys Asp Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Pro Arg Ser  
20

<210> 1508  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1508

Phe Gly Trp Ser His Gly Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Gly Ser Thr  
20

<210> 1509  
<211> 20

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1509

Lys	Ser	Thr	Gln	Asp	Asp	Cys	Asp	Trp	Asp	Pro	Trp	Thr	Cys	Glu	His
1				5					10					15	

Met	Val	Gly	Pro
			20

<210> 1510  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1510

Gly	Pro	Arg	Ile	Ser	Thr	Cys	Gln	Trp	Asp	Pro	Trp	Thr	Cys	Glu	His
1				5					10					15	

Met	Asp	Gln	Leu
			20

<210> 1511  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1511

Ser	Thr	Ile	Gly	Asp	Met	Cys	Glu	Trp	Asp	Pro	Trp	Thr	Cys	Ala	His
1				5					10					15	

Met	Gln	Val	Asp
			20

<210> 1512  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1512

Val Leu Gly Gly Gln Gly Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Arg Leu  
1 5 10 15

Leu Gln Gly Trp  
20

<210> 1513  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1513

Val Leu Gly Gly Gln Gly Cys Gln Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ser His  
1 5 10 15

Leu Glu Asp Gly  
20

<210> 1514  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1514

Thr Thr Ile Gly Ser Met Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ala His  
1 5 10 15

Met Gln Gly Gly  
20

<210> 1515  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1515

Thr Lys Gly Lys Ser Val Cys Gln Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ser His  
1 5 10 15

Met Gln Ser Gly  
20

<210> 1516  
<211> 20

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1516

Thr Thr Ile Gly Ser Met Cys Gln Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ala His  
1 5 10 15

Met Gln Gly Gly  
20

<210> 1517  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1517

Trp Val Asn Glu Val Val Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asn His  
1 5 10 15

Trp Asp Thr Pro  
20

<210> 1518  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1518

Val Val Gln Val Gly Met Cys Gln Trp Asp Pro Trp Thr Cys Lys His  
1 5 10 15

Met Arg Leu Gln  
20

<210> 1519  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1519

Ala Val Gly Ser Gln Thr Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ala His  
1 5 10 15

Leu Val Glu Val  
20

<210> 1520  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1520

Gln Gly Met Lys Met Phe Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Ala His  
1 5 10 15

Ile Val Tyr Arg  
20

<210> 1521  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1521

Thr Thr Ile Gly Ser Met Cys Gln Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Gln Gly Gly  
20

<210> 1522  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1522

Thr Ser Gln Arg Val Gly Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Gln His  
1 5 10 15

Leu Thr Tyr Thr  
20

<210> 1523  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1523

Gln	Trp	Ser	Trp	Pro	Pro	Cys	Glu	Trp	Asp	Pro	Trp	Thr	Cys	Gln	Thr
1				5					10					15	

Val	Trp	Pro	Ser
			20

<210> 1524

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1524

Gly	Thr	Ser	Pro	Ser	Phe	Cys	Gln	Trp	Asp	Pro	Trp	Thr	Cys	Ser	His
1				5					10					15	

Met	Val	Gln	Gly
			20

<210> 1525

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1525

Gln	Glu	Glu	Cys	Glu	Trp	Asp	Pro	Trp	Thr	Cys	Glu	His	Met
1				5					10				

<210> 1526

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1526

Gln	Asn	Tyr	Lys	Pro	Leu	Asp	Glu	Leu	Asp	Ala	Thr	Leu	Tyr	Glu	His
1				5					10					15	

Phe	Ile	Phe	His	Tyr	Thr
					20



<210> 1527  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1527

Leu Asn Phe Thr Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln  
 1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln Gln Ser  
 20

<210> 1528  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1528

Thr Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln  
 1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln His Gln  
 20

<210> 1529  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1529

Val Lys Phe Lys Pro Leu Asp Ala Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu His  
 1 5 10 15

Trp Met Phe Gln Gln Ala  
 20

<210> 1530  
 <211> 22  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1530

Val Lys Tyr Lys Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Ile Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Gln Thr Phe Gln Glu Arg  
20

<210> 1531  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1531

Thr Asn Phe Met Pro Met Asp Asp Leu Glu Gln Arg Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Phe Ile Leu Gln Gln Gly  
20

<210> 1532  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1532

Ser Lys Phe Lys Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln His Ala  
20

<210> 1533  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1533

Gln Lys Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Ala  
20

<210> 1534  
<211> 22

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1534

Gln Asn Phe Lys Pro Met Asp Glu Leu Glu Asp Thr Leu Tyr Lys Gln  
1 5 10 15

Phe Leu Phe Gln His Ser  
20

<210> 1535  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1535

Tyr Lys Phe Thr Pro Leu Asp Asp Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln His Val  
20

<210> 1536  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1536

Gln Glu Tyr Glu Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Thr Leu Tyr Asn Gln  
1 5 10 15

Trp Met Phe His Gln Arg  
20

<210> 1537  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1537

Ser Asn Phe Met Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln His Gln  
20

<210> 1538  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1538

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln  
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly  
20

<210> 1539  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1539

Gln Lys Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Lys Gln  
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln Gln Arg  
20

<210> 1540  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1540

Val Lys Tyr Lys Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Trp Leu Tyr His Gln  
1 5 10 15

Phe Thr Leu His His Gln  
20

<210> 1541  
<211> 22

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1541

Gln Lys Phe Met Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Ile Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Phe Met Phe Gln Gln Ser  
20

<210> 1542  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1542

Gln Thr Phe Gln Pro Leu Asp Asp Leu Glu Glu Tyr Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Trp Ile Arg Arg Tyr His  
20

<210> 1543  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1543

Glu Asp Tyr Met Pro Leu Asp Ala Leu Asp Ala Gln Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Phe Ile Leu Leu His Gly  
20

<210> 1544  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1544

His Thr Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Tyr Gln  
1 5 10 15

Trp Leu Tyr Asp Gln Leu  
20

<210> 1545  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1545

Tyr Lys Phe Asn Pro Met Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Glu  
1 5 10 15

Phe Leu Phe Gln His Ala  
20

<210> 1546  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1546

Thr Asn Tyr Lys Pro Leu Asp Glu Leu Asp Ala Thr Leu Tyr Glu His  
1 5 10 15

Trp Ile Leu Gln His Ser  
20

<210> 1547  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1547

Gln Lys Phe Lys Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln Gln Arg  
20

<210> 1548  
<211> 22  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1548

Thr Lys Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Gln Thr Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln Gln Arg  
20

<210> 1549

<211> 22

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1549

Thr Asn Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Gln Thr Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Trp Thr Leu Gln Gln Arg  
20

<210> 1550

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1550

Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Glu Gln Phe  
1 5 10 15

Thr Phe Gln Gln  
20

<210> 1551

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1551

Ala Gly Gly Met Arg Pro Tyr Asp Gly Met Leu Gly Trp Pro Asn Tyr  
1 5 10 15

Asp Val Gln Ala  
20

<210> 1552  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1552

Gln Thr Trp Asp Asp Pro Cys Met His Ile Leu Gly Pro Val Thr Trp  
1 5 10 15

Arg Arg Cys Ile  
20

<210> 1553  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1553

Ala Pro Gly Gln Arg Pro Tyr Asp Gly Met Leu Gly Trp Pro Thr Tyr  
1 5 10 15

Gln Arg Ile Val  
20

<210> 1554  
<211> 20  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1554

Ser Gly Gln Leu Arg Pro Cys Glu Glu Ile Phe Gly Cys Gly Thr Gln  
1 5 10 15

Asn Leu Ala Leu  
20

<210> 1555  
<211> 20  
<212> Білок



<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1555

Phe Gly Asp Lys Arg Pro Leu Glu Cys Met Phe Gly Gly Pro Ile Gln  
1 5 10 15

Leu Cys Pro Arg  
20

<210> 1556

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1556

Gly Gln Asp Leu Arg Pro Cys Glu Asp Met Phe Gly Cys Gly Thr Lys  
1 5 10 15

Asp Trp Tyr Gly  
20

<210> 1557

<211> 14

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1557

Lys Arg Pro Cys Glu Ile Phe Gly Gly Cys Thr Tyr Gln  
1 5 10

<210> 1558

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1558

Gly Phe Glu Tyr Cys Asp Gly Met Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys  
1 5 10 15

Asp Lys Gln Thr  
20

<210> 1559  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1559

Lys Leu Glu Tyr Cys Asp Gly Met Glu Asp Pro Phe Thr Gln Gly Cys  
 1 5 10 15

Asp Asn Gln Ser  
 20

<210> 1560  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1560

Leu Gln Glu Trp Cys Glu Gly Val Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys  
 1 5 10 15

Glu Lys Gln Arg  
 20

<210> 1561  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1561

Ala Gln Asp Tyr Cys Glu Gly Met Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys  
 1 5 10 15

Glu Met Gln Lys  
 20

<210> 1562  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1562

Leu Leu Asp Tyr Cys Glu Gly Val Gln Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys  
1 5 10 15

Glu Asn Leu Asp  
20

<210> 1563

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1563

His Gln Glu Tyr Cys Glu Gly Met Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys  
1 5 10 15

Glu Tyr Gln Gly  
20

<210> 1564

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1564

Met Leu Asp Tyr Cys Glu Gly Met Asp Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys  
1 5 10 15

Asp Lys Gln Met  
20

<210> 1565

<211> 20

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1565

Leu Gln Asp Tyr Cys Glu Gly Val Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys  
1 5 10 15

Glu Asn Gln Arg  
20

<210> 1566  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1566

Leu Gln Asp Tyr Cys Glu Gly Val Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys  
 1 5 10 15

Glu Lys Gln Arg  
 20

<210> 1567  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1567

Phe Asp Tyr Cys Glu Gly Val Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys Asp  
 1 5 10 15

Asn His

<210> 1568  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1568

Lys Arg Pro Cys Glu Glu Met Trp Gly Gly Cys Asn Tyr Asp  
 1 5 10

<210> 1569  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1569

His Gln Ile Cys Lys Trp Asp Pro Trp Thr Cys Lys His Trp  
 1 5 10

<210> 1570  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1570

Lys Arg Pro Cys Glu Glu Ile Phe Gly Gly Cys Thr Tyr Gln  
 1 5 10

<210> 1571  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1571

Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met  
 1 5 10

<210> 1572  
 <211> 18  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1572

Phe Asp Tyr Cys Glu Gly Val Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys Asp  
 1 5 10 15

Asn His

<210> 1573  
 <211> 20  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1573

Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Glu Gln Phe  
 1 5 10 15

Thr Phe Gln Gln  
 20

<210> 1574  
 <211> 14  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1574

Gln Tyr Gly Cys Asp Gly Phe Leu Tyr Gly Cys Met Ile Asn  
 1 5 10

<210> 1575  
 <211> 31  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1575

Met Gly Ala Gln Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu  
 1 5 10 15

Tyr Glu Gln Phe Thr Phe Gln Gln Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

<210> 1576  
 <211> 28  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1576

Met Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Glu Gln  
 1 5 10 15

Phe Thr Phe Gln Gln Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
 20 25

<210> 1577  
 <211> 50  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1577

Met Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Glu Gln  
 1 5 10 15

Phe Thr Phe Gln Gln Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser  
20 25 30

Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Leu Glu Gly Gly Gly  
35 40 45

Gly Gly  
50

<210> 1578  
<211> 59  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1578

Met Gly Ala Gln Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu  
1 5 10 15

Tyr Glu Gln Phe Thr Phe Gln Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Glu Gln Phe  
35 40 45

Thr Phe Gln Gln Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
50 55

<210> 1579  
<211> 55  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1579

Met Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Glu Gln  
1 5 10 15

Phe Thr Phe Gln Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Lys Phe Asn Pro  
20 25 30

Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Glu Gln Phe Thr Phe Gln Gln  
35 40 45

Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
50 55

<210> 1580  
 <211> 25  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1580

Met Gly Ala Gln Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu  
 1 5 10 15

His Met Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
 20 25

<210> 1581  
 <211> 44  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1581

Met Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Gly  
 1 5 10 15

Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser  
 20 25 30

Gly Ser Ala Thr His Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
 35 40

<210> 1582  
 <211> 61  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1582

Met Gly Ala Gln Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu  
 1 5 10 15

His Met Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro  
 35 40 45



Trp Thr Cys Glu His Met Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
50 55 60

<210> 1583  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1583

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu  
1 5 10 15

Glu Thr Leu Tyr Glu Gln Phe Thr Phe Gln Gln Leu Glu  
20 25

<210> 1584  
<211> 51  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1584

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Lys Phe Asn  
20 25 30

Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Glu Gln Phe Thr Phe Gln  
35 40 45

Gln Leu Glu  
50

<210> 1585  
<211> 57  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1585

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu  
1 5 10 15

Glu Thr Leu Tyr Glu Gln Phe Thr Phe Gln Gln Gly Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly Gly Gly Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr  
35 40 45

Glu Gln Phe Thr Phe Gln Gln Leu Glu  
50 55

<210> 1586  
<211> 23  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1586

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp  
1 5 10 15

Thr Cys Glu His Met Leu Glu  
20

<210> 1587  
<211> 45  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1587

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Gln Glu Glu  
20 25 30

Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Leu Glu  
35 40 45

<210> 1588  
<211> 59  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1588

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp  
1 5 10 15

Thr Cys Glu His Met Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser  
20 25 30

Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Gln Glu Glu Cys Glu  
35 40 45

Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Leu Glu  
50 55

<210> 1589  
<211> 74  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1589

Met Gly Ala Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His  
1 5 10 15

Met Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu  
20 25 30

Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Glu Gln Phe Thr Phe Gln Gln Gly Ser Gly  
35 40 45

Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser  
50 55 60

Ala Thr His Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
65 70

<210> 1590  
<211> 70  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1590

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser  
1 5 10 15

Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Lys Phe Asn  
20 25 30

Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr Glu Gln Phe Thr Phe Gln  
35 40 45

Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr  
50 55 60

Cys Glu His Met Leu Glu  
65 70

<210> 1591  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1591

Met Gly Ala Gln Phe Asp Tyr Cys Glu Gly Val Glu Asp Pro Phe Thr  
1 5 10 15

Phe Gly Cys Asp Asn His Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
20 25

<210> 1592  
<211> 25  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1592

Met Gly Ala Gln Gln Tyr Gly Cys Asp Gly Phe Leu Tyr Gly Cys Met  
1 5 10 15

Ile Asn Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
20 25

<210> 1593  
<211> 25  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1593

Met Gly Ala Gln Lys Arg Pro Cys Glu Glu Met Trp Gly Gly Cys Asn  
1 5 10 15

Tyr Asp Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
20 25

<210> 1594  
<211> 25

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1594

Met Gly Ala Gln His Gln Ile Cys Lys Trp Asp Pro Trp Thr Cys Lys  
1 5 10 15

His Trp Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
20 25

<210> 1595  
<211> 25  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1595

Met Gly Ala Gln Lys Arg Pro Cys Glu Glu Ile Phe Gly Gly Cys Thr  
1 5 10 15

Tyr Gln Leu Glu Gly Gly Gly Gly Gly  
20 25

<210> 1596  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1596

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Pro Ile Arg Gln Glu Glu Cys Asp Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Trp Glu Val Leu Glu  
20 25

<210> 1597  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1597

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Thr Asn Ile Gln Glu Glu Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Asp His Met Pro Gly Lys Leu Glu  
20 25

<210> 1598

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1598

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Trp Tyr Glu Gln Asp Ala Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Ala Glu Val Leu Glu  
20 25

<210> 1599

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1599

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Asn Arg Leu Gln Glu Val Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Glu Asn Val Leu Glu  
20 25

<210> 1600

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1600

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ala Ala Thr Gln Glu Glu Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Pro Arg Ser Leu Glu  
20 25

<210> 1601

<211> 29

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1601

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Arg His Gln Glu Gly Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Phe Asp Trp Leu Glu  
20 25

<210> 1602  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1602

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Val Pro Arg Gln Lys Asp Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Tyr Val Gly Leu Glu  
20 25

<210> 1603  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1603

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ser Ile Ser His Glu Glu Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Gln Val Gly Leu Glu  
20 25

<210> 1604  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1604

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Trp Ala Ala Gln Glu Glu Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Gly Arg Met Leu Glu  
20 25

<210> 1605  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1605

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Thr Trp Pro Gln Asp Lys Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Gly Ser Thr Leu Glu  
20 25

<210> 1606  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1606

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gly His Ser Gln Glu Glu Cys Gly Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Gly Thr Ser Leu Glu  
20 25

<210> 1607  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1607

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gln His Trp Gln Glu Glu Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Asp His Met Pro Ser Lys Leu Glu  
20 25

<210> 1608  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність



<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1608

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Asn Val Arg Gln Glu Lys Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Pro Val Arg Leu Glu  
20 25

<210> 1609

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1609

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

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Pro Arg Asn Leu Glu  
20 25

<210> 1610

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1610

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Val Lys Thr Gln Glu His Cys Asp Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Arg Glu Trp Leu Glu  
20 25

<210> 1611

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1611

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ala Trp Gly Gln Glu Gly Cys Asp Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Leu Pro Met Leu Glu  
20 25

<210> 1612  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1612

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Pro Val Asn Gln Glu Asp Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Pro Pro Met Leu Glu  
20 25

<210> 1613  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1613

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Arg Ala Pro Gln Glu Asp Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Ala His Met Asp Ile Lys Leu Glu  
20 25

<210> 1614  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1614

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln His Gly Gln Asn Met Glu Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Phe Arg Tyr Leu Glu  
20 25

<210> 1615  
<211> 29  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1615

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Pro Arg Leu Gln Glu Glu Cys Val Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Pro Leu Arg Leu Glu  
20 25

<210> 1616

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1616

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Arg Thr Thr Gln Glu Lys Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Glu Ser Gln Leu Glu  
20 25

<210> 1617

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1617

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gln Thr Ser Gln Glu Asp Cys Val Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Asp His Met Val Ser Ser Leu Glu  
20 25

<210> 1618

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1618

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gln Val Ile Gly Arg Pro Cys Glu Trp

1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Leu Glu Gly Leu Leu Glu  
20 25

<210> 1619  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1619

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Trp Ala Gln Gln Glu Glu Cys Ala Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Asp His Met Val Gly Leu Leu Glu  
20 25

<210> 1620  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1620

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Pro Gly Gln Glu Asp Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Val Arg Ser Leu Glu  
20 25

<210> 1621  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1621

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Pro Met Asn Gln Val Glu Cys Asp Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Pro Arg Ser Leu Glu  
20 25

<210> 1622  
<211> 29

<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1622

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Phe Gly Trp Ser His Gly Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Gly Ser Thr Leu Glu  
20 25

<210> 1623  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1623

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Lys Ser Thr Gln Asp Asp Cys Asp Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Val Gly Pro Leu Glu  
20 25

<210> 1624  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1624

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gly Pro Arg Ile Ser Thr Cys Gln Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Asp Gln Leu Leu Glu  
20 25

<210> 1625  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1625

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ser Thr Ile Gly Asp Met Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Ala His Met Gln Val Asp Leu Glu  
20 25

<210> 1626  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1626

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Val Leu Gly Gly Gln Gly Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Arg Leu Leu Gln Gly Trp Leu Glu  
20 25

<210> 1627  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1627

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Val Leu Gly Gly Gln Gly Cys Gln Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Ser His Leu Glu Asp Gly Leu Glu  
20 25

<210> 1628  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1628

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Thr Thr Ile Gly Ser Met Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Ala His Met Gln Gly Gly Leu Glu  
20 25

<210> 1629  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1629

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Thr Lys Gly Lys Ser Val Cys Gln Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Ser His Met Gln Ser Gly Leu Glu  
20 25

<210> 1630

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1630

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Thr Thr Ile Gly Ser Met Cys Gln Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Ala His Met Gln Gly Gly Leu Glu  
20 25

<210> 1631

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1631

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

Asp Pro Trp Thr Cys Asn His Trp Asp Thr Pro Leu Glu  
20 25

<210> 1632

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1632

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Val Val Gln Val Gly Met Cys Gln Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Lys His Met Arg Leu Gln Leu Glu  
20 25

<210> 1633  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1633

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ala Val Gly Ser Gln Thr Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Ala His Leu Val Glu Val Leu Glu  
20 25

<210> 1634  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1634

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gln Gly Met Lys Met Phe Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Ala His Ile Val Tyr Arg Leu Glu  
20 25

<210> 1635  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1635

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Thr Thr Ile Gly Ser Met Cys Gln Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Gln Gly Gly Leu Glu  
20 25

<210> 1636  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність



<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1636

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Thr Ser Gln Arg Val Gly Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Gln His Leu Thr Tyr Thr Leu Glu  
20 25

<210> 1637

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1637

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gln Trp Ser Trp Pro Pro Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Gln Thr Val Trp Pro Ser Leu Glu  
20 25

<210> 1638

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1638

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gly Thr Ser Pro Ser Phe Cys Gln Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Ser His Met Val Gln Gly Leu Glu  
20 25

<210> 1639

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1639

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Thr Gln Gly Leu His Gln Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Lys Val Leu Trp Pro Ser Leu Glu

20

25

<210> 1640  
 <211> 29  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1640

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

Asp Pro Trp Thr Cys Asn Leu Gly Gly Asp Trp Leu Glu  
 20 25

<210> 1641  
 <211> 29  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1641

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Asp Lys Ile Leu Glu Glu Cys Gln Trp  
 1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Gln Phe Phe Tyr Gly Ala Leu Glu  
 20 25

<210> 1642  
 <211> 29  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1642

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ala Thr Phe Ala Arg Gln Cys Gln Trp  
 1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Ala Leu Gly Gly Asn Trp Leu Glu  
 20 25

<210> 1643  
 <211> 29  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1643

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gly Pro Ala Gln Glu Glu Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Glu Pro Leu Pro Leu Met Leu Glu  
20 25

<210> 1644

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1644

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Arg Pro Glu Asp Met Cys Ser Gln Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Trp His Leu Gln Gly Tyr Cys Leu Glu  
20 25

<210> 1645

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1645

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Trp Gln Leu Ala Val Cys Gln Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Gln Thr Cys Asp His Met Gly Ala Leu Leu Glu  
20 25

<210> 1646

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1646

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Thr Gln Leu Val Ser Leu Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Arg Leu Leu Asp Gly Trp Leu Glu  
20 25

<210> 1647  
 <211> 29  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1647

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Met Gly Gly Ala Gly Arg Cys Glu Trp  
 1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Gln Leu Leu Gln Gly Trp Leu Glu  
 20 25

<210> 1648  
 <211> 29  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1648

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Met Phe Leu Pro Asn Glu Cys Gln Trp  
 1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Ser Asn Leu Pro Glu Ala Leu Glu  
 20 25

<210> 1649  
 <211> 29  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1649

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Phe Gly Trp Ser His Gly Cys Glu Trp  
 1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Arg Leu Leu Gln Gly Trp Leu Glu  
 20 25

<210> 1650  
 <211> 29  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1650

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Trp Pro Gln Thr Glu Gly Cys Gln Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Arg Leu Leu His Gly Trp Leu Glu  
20 25

<210> 1651  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1651

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Pro Asp Thr Arg Gln Gly Cys Gln Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Arg Leu Tyr Gly Met Trp Leu Glu  
20 25

<210> 1652  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1652

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Thr Trp Pro Gln Asp Lys Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Arg Leu Leu Gln Gly Trp Leu Glu  
20 25

<210> 1653  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1653

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Asp Lys Ile Leu Glu Glu Cys Glu Trp  
1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Arg Leu Leu Gln Gly Trp Leu Glu  
20 25

<210> 1654

<211> 29  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1654

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ala Ala Thr Gln Glu Glu Cys Glu Trp  
 1 5 10 15

Asp Pro Trp Thr Cys Arg Leu Leu Gln Gly Trp Leu Glu  
 20 25

<210> 1655  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1655

Met Gly Ala Gln Thr Asn Phe Met Pro Met Asp Asp Leu Glu Gln Arg  
 1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Phe Ile Leu Gln Gln Gly Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1656  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1656

Met Gly Ala Gln Thr Asn Tyr Lys Pro Leu Asp Glu Leu Asp Ala Thr  
 1 5 10 15

Leu Tyr Glu His Trp Ile Leu Gln His Ser Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1657  
 <211> 33  
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1657

Met Gly Ala Gln Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr  
1 5 10 15

Leu Tyr Asp Gln Phe Met Leu Gln Gln Gly Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly

<210> 1658

<211> 33

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1658

Met Gly Ala Gln Leu Asn Phe Thr Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr  
1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Trp Thr Leu Gln Gln Ser Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly

<210> 1659

<211> 33

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1659

Met Gly Ala Gln Gln Lys Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr  
1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Phe Met Leu Gln Gln Ala Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly

<210> 1660

<211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1660

Met Gly Ala Gln Gln Glu Tyr Glu Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Thr  
 1 5 10 15

Leu Tyr Asn Gln Trp Met Phe His Gln Arg Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1661  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1661

Met Gly Ala Gln Val Lys Tyr Lys Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Ile  
 1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Gln Thr Phe Gln Glu Arg Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1662  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1662

Met Gly Ala Gln Thr Lys Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Gln Thr  
 1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Trp Thr Leu Gln Gln Arg Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly



<210> 1663  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1663

Met Gly Ala Gln Thr Asn Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Gln Thr  
 1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Trp Thr Leu Gln Gln Arg Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1664  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1664

Met Gly Ala Gln Gln Asn Phe Lys Pro Met Asp Glu Leu Glu Asp Thr  
 1 5 10 15

Leu Tyr Lys Gln Phe Leu Phe Gln His Ser Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1665  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1665

Met Gly Ala Gln Val Lys Tyr Lys Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Trp  
 1 5 10 15

Leu Tyr His Gln Phe Thr Leu His His Gln Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1666  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1666

Met Gly Ala Gln Tyr Lys Phe Thr Pro Leu Asp Asp Leu Glu Gln Thr  
 1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Trp Thr Leu Gln His Val Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1667  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1667

Met Gly Ala Gln Gln Asn Tyr Lys Pro Leu Asp Glu Leu Asp Ala Thr  
 1 5 10 15

Leu Tyr Glu His Phe Ile Phe His Tyr Thr Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1668  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1668

Met Gly Ala Gln Val Lys Phe Lys Pro Leu Asp Ala Leu Glu Gln Thr  
 1 5 10 15

Leu Tyr Glu His Trp Met Phe Gln Gln Ala Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1669  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1669

Met Gly Ala Gln Glu Asp Tyr Met Pro Leu Asp Ala Leu Asp Ala Gln  
 1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Phe Ile Leu Leu His Gly Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1670  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1670

Met Gly Ala Gln Tyr Lys Phe Asn Pro Met Asp Glu Leu Glu Gln Thr  
 1 5 10 15

Leu Tyr Glu Glu Phe Leu Phe Gln His Ala Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly

<210> 1671  
 <211> 33  
 <212> Білок  
 <213> Штучна послідовність

<220>  
 <223> Синтетичний пептид

<400> 1671

Met Gly Ala Gln Ser Asn Phe Met Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr  
 1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Phe Met Leu Gln His Gln Leu Glu Gly Gly Gly Gly

20

25

30

Gly

<210> 1672  
<211> 33  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1672

Met Gly Ala Gln Gln Lys Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr  
1 5 10 15

Leu Tyr Lys Gln Trp Thr Leu Gln Gln Arg Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly

<210> 1673  
<211> 33  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1673

Met Gly Ala Gln Gln Lys Phe Met Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Ile  
1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Phe Met Phe Gln Gln Ser Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly

<210> 1674  
<211> 33  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1674

Met Gly Ala Gln Thr Lys Phe Asn Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr  
1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Trp Thr Leu Gln His Gln Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly

<210> 1675  
<211> 33  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1675

Met Gly Ala Gln His Thr Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr  
1 5 10 15

Leu Tyr Tyr Gln Trp Leu Tyr Asp Gln Leu Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly

<210> 1676  
<211> 33  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1676

Met Gly Ala Gln Gln Lys Phe Lys Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr  
1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Trp Thr Leu Gln Gln Arg Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly

<210> 1677  
<211> 33  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1677

Met Gly Ala Gln Gln Thr Phe Gln Pro Leu Asp Asp Leu Glu Glu Tyr  
1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Trp Ile Arg Arg Tyr His Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly

<210> 1678  
<211> 33  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1678

Met Gly Ala Gln Ser Lys Phe Lys Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr  
1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Trp Thr Leu Gln His Ala Leu Glu Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly

<210> 1679  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1679

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ser Gly Gln Leu Arg Pro Cys Glu Glu  
1 5 10 15

Ile Phe Gly Cys Gly Thr Gln Asn Leu Ala Leu Leu Glu  
20 25

<210> 1680  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1680

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ala Gly Gly Met Arg Pro Tyr Asp Gly  
1 5 10 15

Met Leu Gly Trp Pro Asn Tyr Asp Val Gln Ala Leu Glu  
20 25

<210> 1681  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1681

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gly Gln Asp Leu Arg Pro Cys Glu Asp  
1 5 10 15

Met Phe Gly Cys Gly Thr Lys Asp Trp Tyr Gly Leu Glu  
20 25

<210> 1682  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1682

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ala Pro Gly Gln Arg Pro Tyr Asp Gly  
1 5 10 15

Met Leu Gly Trp Pro Thr Tyr Gln Arg Ile Val Leu Glu  
20 25

<210> 1683  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1683

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gln Thr Trp Asp Asp Pro Cys Met His  
1 5 10 15

Ile Leu Gly Pro Val Thr Trp Arg Arg Cys Ile Leu Glu  
20 25

<210> 1684  
<211> 29  
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1684

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Phe Gly Asp Lys Arg Pro Leu Glu Cys  
1 5 10 15

Met Phe Gly Gly Pro Ile Gln Leu Cys Pro Arg Leu Glu  
20 25

<210> 1685

<211> 23

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1685

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Lys Arg Pro Cys Glu Glu Ile Phe Gly  
1 5 10 15

Gly Cys Thr Tyr Gln Leu Glu  
20

<210> 1686

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1686

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Gln Glu Trp Cys Glu Gly Val Glu  
1 5 10 15

Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys Glu Lys Gln Arg Leu Glu  
20 25

<210> 1687

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1687

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Met Leu Asp Tyr Cys Glu Gly Met Asp  
1 5 10 15



Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys Asp Lys Gln Met Leu Glu  
20 25

<210> 1688  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1688

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln His Gln Glu Tyr Cys Glu Gly Met Glu  
1 5 10 15

Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys Glu Tyr Gln Gly Leu Glu  
20 25

<210> 1689  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1689

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Gln Asp Tyr Cys Glu Gly Val Glu  
1 5 10 15

Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys Glu Asn Gln Arg Leu Glu  
20 25

<210> 1690  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1690

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Leu Asp Tyr Cys Glu Gly Val Gln  
1 5 10 15

Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys Glu Asn Leu Asp Leu Glu  
20 25

<210> 1691  
<211> 29  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1691

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gly Phe Glu Tyr Cys Asp Gly Met Glu  
1 5 10 15

Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys Asp Lys Gln Thr Leu Glu  
20 25

<210> 1692

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1692

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Ala Gln Asp Tyr Cys Glu Gly Met Glu  
1 5 10 15

Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys Glu Met Gln Lys Leu Glu  
20 25

<210> 1693

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1693

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Gln Asp Tyr Cys Glu Gly Val Glu  
1 5 10 15

Asp Pro Phe Thr Phe Gly Cys Glu Lys Gln Arg Leu Glu  
20 25

<210> 1694

<211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний пептид

<400> 1694

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Lys Leu Glu Tyr Cys Asp Gly Met Glu  
1 5 10 15

Asp Pro Phe Thr Gln Gly Cys Asp Asn Gln Ser Leu Glu  
20 25

<210> 1695  
<211> 27  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1695

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Phe Asp Tyr Cys Glu Gly Val Glu Asp  
1 5 10 15

Pro Phe Thr Phe Gly Cys Asp Asn His Leu Glu  
20 25

<210> 1696  
<211> 228  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1696

Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
210 215 220

Ser Pro Gly Lys  
225

<210> 1697  
<211> 62  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1697

Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp Pro Leu  
1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly  
20 25 30

Ser Gly Ser Ala Thr His Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu  
35 40 45

Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly Gly  
50 55 60

<210> 1698  
<211> 290  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1698

Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp Pro Leu  
1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly  
20 25 30

Ser Gly Ser Ala Thr His Met Leu Pro Gly Cys Lys Trp Asp Leu Leu  
35 40 45

Ile Lys Gln Trp Val Cys Asp Pro Leu Gly Gly Gly Gly Val Asp  
50 55 60

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
65 70 75 80

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
85 90 95

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
100 105 110

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
115 120 125

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
130 135 140

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
145 150 155 160

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
165 170 175

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
180 185 190

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
195 200 205

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
210 215 220

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

245 250 255

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
260 265 270

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
275 280 285

Gly Lys  
290

<210> 1699  
<211> 228  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1699

Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
210 215 220

Ser Pro Gly Lys  
225

<210> 1700  
<211> 27  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1700

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Ala Asp His Gly Gln Cys Ile Arg  
1 5 10 15

Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Glu Gly Trp Glu  
20 25

<210> 1701  
<211> 255  
<212> Білок  
<213> Штучна послідовність

<220>  
<223> Синтетичний пептид

<400> 1701

Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Leu Ala Asp His Gly  
225 230 235 240

Gln Cys Ile Arg Trp Pro Trp Met Cys Pro Pro Glu Gly Trp Glu  
245 250 255

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Ліофілізована композиція терапевтичного пептидного антитіла, яка містить буферний агент, агент-наповнювач і стабілізуючий агент, та, необов'язково, поверхнево-активну речовину; де буферний агент містить гістидин в інтервалі приблизно від 5 мМ до 20 мМ, де рН знаходиться в інтервалі приблизно від 3,0 до 8,0; де агентом-наповнювачем є манітол, концентрація якого становить приблизно від 1,0 % до 4,5 % (мас./об.);
- 10 де стабілізуючим агентом є сахароза, концентрація якої становить приблизно від 0,1 % до 20 % (мас./об.); де концентрація поверхнево-активної речовини становить приблизно від 0,004 % до 0,4 % (мас./об.); і
- 15 де терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули I



**Формула I:**  $[(X^1)_a-F^1-(X^2)_b]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

де:

$F^1$  являє собою домен  $F_c$ ;

$X^1$  вибраний з:

- 5  $P^1-(L^2)_e$ -,  
 $P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e$ -,  
 $P^3-(L^4)_g-P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e$  i  
 $P^4-(L^5)_h-P^3-(L^4)_g-P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e$ -

$X^2$  вибраний з:

- 10  $-(L^2)_e-P^1$ ,  
 $-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2$ ,  
 $-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2-(L^4)_g-P^3$  i  
 $-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2-(L^4)_g-P^3-(L^5)_h-P^4$ ,

де кожен з  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $P^3$  та  $P^4$  незалежно являє собою послідовність фармакологічно активних пептидів;

кожен з  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^4$  та  $L^5$  незалежно являє собою лінкер;

кожен з a, b, c, e, f, g та h незалежно дорівнює 0 або 1,

за умови, що як мінімум один з a і b дорівнює 1;

d дорівнює 0, 1 або більш ніж 1; i

- 20 WSP являє собою розчинний у воді полімер, приєднання якого відбувається у будь-якій реакційноздатній частині  $F^1$ .

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло містить структуру, у відповідності до Формули II

**Формула II:**  $[X^1-F^1]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

- 25 де домен  $F_c$  приєднаний до C-кінця  $X^1$  та нуль, один або більше WSP приєднано до домену  $F_c$ , необов'язково через лінкер  $L^1$ .

3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули III

**Формула III:**  $[F^1-X^2]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

- 30 де домен  $F_c$  приєднаний до N-кінця  $X^2$  та нуль, один або більше WSP приєднано до домену  $F_c$ , необов'язково через лінкер  $L^1$ .

4. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули IV

**Формула IV:**  $[F^1-(L^1)_e-P^1]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

- 35 де домен  $F_c$  приєднаний до N-кінця  $-(L^1)_e-P^1$  та нуль, один або більше WSP приєднано до домену  $F_c$ , необов'язково через лінкер  $L^1$ .

5. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули V

**Формула V:**  $[F^1-(L^1)_e-P^1-(L^2)_f-P^2]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

- 40 де домен  $F_c$  приєднаний до N-кінця  $-(L^1)_e-P^1-(L^2)_f-P^2$  та нуль, один або більше WSP приєднано до домену  $F_c$ , необов'язково через лінкер  $L^1$ .

6. Композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло являє собою мультимер.

7. Композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло являє собою димер.

- 45 8. Композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $P^3$  та/або  $P^4$  незалежно вибрані з переліку пептидів, що наведено в будь-якій із таблиць 4-38.

9. Композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $P^3$  та/або  $P^4$  містять однакову послідовність амінокислот.

- 50 10. Композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що домен  $F_c$  наведений в SEQ ID NO: 1.

11. Композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що водорозчинний полімер являє собою ПЕГ.

- 55 12. Композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що домен  $F_c$  наведений в SEQ ID NO: 1 і водорозчинний полімер являє собою ПЕГ.

13. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що ПЕГ має молекулярну масу приблизно від 2 кДа до 100 кДа.

14. Композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що ПЕГ має молекулярну масу приблизно від 6 кДа до 25 кДа.

15. Композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що містить як мінімум 50 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.
16. Композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що містить як мінімум 75 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.
- 5 17. Композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що містить як мінімум 85 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.
18. Композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що містить як мінімум 90 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.
- 10 19. Композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що містить як мінімум 95 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.
20. Композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що агент-наповнювач вибраний з групи, що складається з манітолу, гліцину, сахарози, декстрану, полівінілпіролідону, карбоксиметилцелюлози, лактози, сорбітолу, трегалози або ксилітолу.
- 15 21. Композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що стабілізуючий агент вибраний з групи, що складається з сахарози, трегалози, манози, мальтози, лактози, глюкози, рафінози, целобіози, генціобіози, ізомальтози, арабінози, глюкозаміну, фруктози, маніту, сорбітолу, гліцину, HCL аргініну, полігідроксисполук, зокрема полісахаридів, таких як декстран, крохмаль, гідроксietилкрохмаль, циклодекстрин, N-метилпіролідін, целюлоза і гіалуронова кислота, хлорид натрію.
- 20 22. Композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що поверхнево-активна речовина вибрана з групи, що складається з натрію лаурилсульфату, діоктилнатрію сульфосукцинату, діоктилнатрій сульфонату, хенодезоксихолевої кислоти, солі натрію N-лауроїлсаркозину, літію додецилсульфату, натрієвої солі 1-октансульфонової кислоти, гідрату натрію холату, натрію дезоксихолату, натрієвої солі глікодезоксихолевої кислоти, бензетонію хлориду або бензалконію хлориду, хлориду моногідрату цетилпіридину, броміду гексадецилтриметиламонію, CHAPS, CHAPSO, SB3-10, SB3-12, дигітоніну, Тритону X-100, Тритону X-114, лауромакроголю 400, поліоксил 40 стеарату, поліоксietиленгідрогенізованої рицинової олії 10, 40, 50 та 60, моностеарату гліцерину, полісорбату 20, 40, 60, 65 та 80, лецитину сої, діолеїлфосфатидилхоліну (DOPC), диміристоїлфосфатидилгліцерину (DMPG), диміристоїлфосфатидилхоліну (DMPC), діолеїлфосфатидилгліцерину (DOPG); сахарозного ефіру жирної кислоти, метилцелюлози та карбоксиметилцелюлози.
- 25 23. Композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла знаходиться в діапазоні від приблизно 0,25 мг/мл до приблизно 250 мг/мл.
24. Композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що буферний агент являє собою 10 мМ гістидину, де pH дорівнює 5,0;
- 35 де агент-наповнювач являє собою 4 % (мас./об.) манітолу;  
де стабілізуючий агент являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; та  
де поверхнево-активна речовина являє собою 0,004 % (мас./об.) полісорбату-20.
25. Композиція за п. 24, яка **відрізняється** тим, що P<sup>1</sup> включає послідовність, яку наведено в таблиці 6.
- 40 26. Композиція за п. 25, яка **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 0,5 мг/мл.
27. Композиція за будь-яким пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що буферний агент являє собою 10 мМ гістидину, де pH дорівнює 7,0;
- 45 де агент-наповнювач являє собою 4 % (мас./об.) манітолу;  
де стабілізуючий агент являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; та  
де поверхнево-активна речовина являє собою 0,01 % (мас./об.) полісорбату-20.
28. Композиція за п. 27, яка **відрізняється** тим, що P<sup>1</sup> включає послідовність, яку наведено в таблиці 32.
- 50 29. Композиція за п. 28, яка **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 30 мг/мл.
30. Композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що буферний агент являє собою 20 мМ гістидину, де pH дорівнює 5,0;
- де агент-наповнювач являє собою 3,3 % (мас./об.) манітолу;  
55 де стабілізуючий агент являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; та  
де поверхнево-активна речовина являє собою 0,01 % (мас./об.) полісорбату-20.
31. Композиція за п. 30, яка **відрізняється** тим, що P<sup>1</sup> включає послідовність, яку наведено в таблиці 4.
32. Композиція за п. 31, яка **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 100 мг/мл.
- 60

33. Композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що буферний агент являє собою 10 мМ гістидину, де рН дорівнює 5,0;  
де агент-наповнювач являє собою 2,5 % (мас./об.) манітолу; та  
де стабілізуючий агент являє собою 3,5 % (мас./об.) сахарози.
- 5 34. Композиція за п. 33, яка **відрізняється** тим, що Р<sup>1</sup> включає послідовність, яку наведено в таблиці 31.
35. Композиція за п. 34, яка **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 30 мг/мл.
- 10 36. Композиція за будь-яким пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що вибрана з групи, що складається з:  
а) 10 мМ гістидину, рН 4,7, 4 % манітолу і 2 % сахарози, необов'язково з вмістом 0,004 % полісорбату-20;  
б) 10 мМ гістидину, рН 5, 4 % манітолу і 2 % сахарози, необов'язково з вмістом 0,004 % полісорбату-20.
- 15 37. Композиція за п. 36, яка **відрізняється** тим, що Р<sup>1</sup> включає послідовність, яку наведено в таблицях 21-24.
38. Композиція за п. 37, яка **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла вибрана з групи, що складається з 1, 30, 85 та 100 мг/мл.
- 20 39. Спосіб одержання ліофілізованого терапевтичного пептидного антитіла, який **відрізняється** тим, що включає наступні стадії:  
а) підготовку розчину терапевтичного пептидного антитіла, буферного агента, агента-наповнювача і стабілізуючого агента та, необов'язково, поверхнево-активної речовини;  
де буферний агент містить гістидин в інтервалі приблизно від 5 мМ до 20 мМ, де рН знаходиться в інтервалі приблизно від 3,0 до 8,0;  
25 де агентом-наповнювачем є манітол, концентрація якого становить приблизно від 2,5 % до 4 % (мас./об.);  
де стабілізуючим агентом є сахароза, концентрація якої становить приблизно від 0,1 % до 5 % (мас./об.);  
де концентрація поверхнево-активної речовини становить приблизно від 0,004 % до 0,04 % (мас./об.); та  
30 б) ліофілізацію терапевтичного пептидного антитіла;  
де терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули I
- Формула I:**  $[(X^1)_a-F^1-(X^2)_b]-(L^1)_c-WSP_d$ ,  
де:  
35 F<sup>1</sup> являє собою домен Fc;  
X<sup>1</sup> вибраний з:  
P<sup>1</sup>-(L<sup>2</sup>)<sub>e</sub>-,  
P<sup>2</sup>-(L<sup>3</sup>)<sub>f</sub>-P<sup>1</sup>-(L<sup>2</sup>)<sub>e</sub>-,  
P<sup>3</sup>-(L<sup>4</sup>)<sub>g</sub>-P<sup>2</sup>-(L<sup>3</sup>)<sub>f</sub>-P<sup>1</sup>-(L<sup>2</sup>)<sub>e</sub>- та  
40 P<sup>4</sup>-(L<sup>5</sup>)<sub>h</sub>-P<sup>3</sup>-(L<sup>4</sup>)<sub>g</sub>-P<sup>2</sup>-(L<sup>3</sup>)<sub>f</sub>-P<sup>1</sup>-(L<sup>2</sup>)<sub>e</sub>-  
X<sup>2</sup> вибраний з:  
-(L<sup>2</sup>)<sub>e</sub>-P<sup>1</sup>,  
-(L<sup>2</sup>)<sub>e</sub>-P<sup>1</sup>-(L<sup>3</sup>)<sub>f</sub>-P<sup>2</sup>,  
-(L<sup>2</sup>)<sub>e</sub>-P<sup>1</sup>-(L<sup>3</sup>)<sub>f</sub>-P<sup>2</sup>-(L<sup>4</sup>)<sub>g</sub>-P<sup>3</sup> та  
45 -(L<sup>2</sup>)<sub>e</sub>-P<sup>1</sup>-(L<sup>3</sup>)<sub>f</sub>-P<sup>2</sup>-(L<sup>4</sup>)<sub>g</sub>-P<sup>3</sup>-(L<sup>5</sup>)<sub>h</sub>-P<sup>4</sup>,  
де кожен з P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>, P<sup>3</sup> та P<sup>4</sup> незалежно являє собою послідовність фармакологічно активних пептидів;  
кожен з L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup> та L<sup>5</sup> незалежно являє собою лінкер;  
кожен з a, b, c, e, f, g та h незалежно дорівнює 0 або 1,  
50 за умови, що як мінімум один з a і b дорівнює 1;  
d дорівнює 0, 1, або більш ніж 1; та  
WSP являє собою розчинний у воді полімер, приєднання якого відбувається у будь-якій реакційноздатній частині F<sup>1</sup>.
40. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули II
- 55 **Формула II:**  $[X^1-F^1]-(L^1)_c-WSP_d$ ,  
де домен Fc приєднаний до C-кінця X<sup>1</sup> та нуль, один або більше WSP приєднано до домену Fc, необов'язково через лінкер L<sup>1</sup>.
41. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули III
- 60

**Формула III:**  $[F^1-X^2]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

де домен Fc приєднаний до N-кінця  $X^2$  та нуль, один або більше WSP приєднано до домену Fc, необов'язково через лінкер  $L^1$ .

42. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули IV

**Формула IV:**  $[F^1-(L^1)_e-P^1]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

де домен Fc приєднаний до N-кінця  $-(L^1)_c-P^1$  та нуль, один або більше WSP приєднано до домену Fc, необов'язково через лінкер  $L^1$ .

43. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло містить структуру у відповідності до Формули V

**Формула V:**  $[F^1-(L^1)_e-P^1-(L^2)_f-P^2]-(L^1)_c-WSP_d$ ,

де домен Fc приєднаний до N-кінця  $-L^1-P^1-L^2-P^2$  та нуль, один або більше WSP приєднано до домену Fc, необов'язково через лінкер  $L^1$ .

44. Спосіб за будь-яким з пп. 39-43, який **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло являє собою мультимер.

45. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що терапевтичне пептидне антитіло являє собою димер.

46. Спосіб за будь-яким з пп. 39-45, який **відрізняється** тим, що  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $P^3$  та/або  $P^4$  незалежно вибрані з переліку пептидів, що наведено в будь-якій із таблиць 4-38.

47. Спосіб за п. 46, який **відрізняється** тим, що  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $P^3$  та/або  $P^4$  містять однакову послідовність амінокислот.

48. Спосіб за будь-яким з пп. 39-45, який **відрізняється** тим, що домен Fc наведений в SEQ ID NO: 1.

49. Спосіб за будь-яким з пп. 39-45, який **відрізняється** тим, що водорозчинний полімер (WSP) являє собою ПЕГ.

50. Спосіб за будь-яким з пп. 39-45, який **відрізняється** тим, що домен Fc наведений в SEQ ID NO: 1, і водорозчинний полімер (WSP) являє собою ПЕГ.

51. Спосіб за п. 50, який **відрізняється** тим, що ПЕГ має молекулярну масу приблизно від 2 кДа до 100 кДа.

52. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що ПЕГ має молекулярну масу приблизно від 6 кДа до 25 кДа.

53. Спосіб за п. 52, який **відрізняється** тим, що композиція містить як мінімум 50 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.

54. Спосіб за п. 53, який **відрізняється** тим, що композиція містить як мінімум 75 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.

55. Спосіб за п. 53, який **відрізняється** тим, що композиція містить як мінімум 85 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.

56. Спосіб за п. 53, який **відрізняється** тим, що композиція містить як мінімум 90 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.

57. Спосіб за п. 53, який **відрізняється** тим, що композиція містить як мінімум 95 % ПЕГильованих терапевтичних пептидних антитіл.

58. Спосіб за будь-яким з пп. 39-57, який **відрізняється** тим, що поверхнево-активна речовина вибрана з групи, що складається з натрію лаурилсульфату, діоктилнатрій сульфосукцинату, діоктилнатрій сульфону, хенодезоксихолевої кислоти, солі натрію N-лауроїлсаркозину, літію додецилсульфату, натрієвої солі 1-октансульфонової кислоти, гідрату натрію холату, натрію дезоксихолату, натрієвої солі глікодезоксихолевої кислоти, бензетонію хлориду або бензалконію хлориду, хлориду моногідрату цетилпіридину, броміду гексадецилтриметиламонію, CHAPS, CHAPSO, SB3-10, SB3-12, дигітоніну, Тритону X-100, Тритону X-114, лауромакроголю 400, поліоксил 40 стеарату, поліоксіетиленгідрогенізованої рицинової олії 10, 40, 50 та 60, моностеарату гліцерину, полісорбату 20, 40, 60, 65 та 80, лецитину сої, діолеїлфосфатидилхоліну (DOPC), диміристоїлфосфатидилгліцерину (DMPG), диміристоїлфосфатидилхоліну (DMPC), діолеїлфосфатидилгліцерину (DOPG); сахарозного ефіру жирної кислоти, метилцелюлози та карбоксиметилцелюлози.

59. Спосіб за будь-яким з пп. 39-57, який **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла знаходиться в діапазоні приблизно від 0,25 мг/мл до 250 мг/мл.

60. Спосіб за будь-яким з пп. 39-57, який **відрізняється** тим, що буферний агент являє собою 10 мМ гістидину, де pH дорівнює 5,0;

де агент-наповнювач являє собою 4 % (мас./об.) манітолу;

де стабілізуючий агент являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; та

де поверхнево-активна речовина являє собою 0,004 % (мас./об.) полісорбату-20.

61. Спосіб за п. 60, який **відрізняється** тим, що  $P^1$  включає послідовність, яку наведено в таблиці 6.
62. Спосіб за п. 61, який **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 0,5 мг/мл.
- 5 63. Спосіб за будь-яким з пп. 39-57, який **відрізняється** тим, що буферний агент являє собою 10 мМ гістидину, де рН дорівнює 7,0;  
де агент-наповнювач являє собою 4 % (мас./об.) манітолу;  
де стабілізуючий агент являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; та  
де поверхнево-активна речовина являє собою 0,01 % (мас./об.) полісорбату-20.
- 10 64. Спосіб за п. 63, який **відрізняється** тим, що  $P^1$  включає послідовність, яку наведено в таблиці 32.
65. Спосіб за п. 64, який **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 30 мг/мл.
- 15 66. Спосіб за будь-яким пп. 39-57, який **відрізняється** тим, що буферний агент являє собою 20 мМ гістидину, де рН дорівнює 5,0;  
де агент-наповнювач являє собою 3,3 % (мас./об.) манітолу;  
де стабілізуючий агент являє собою 2 % (мас./об.) сахарози; та  
де поверхнево-активна речовина являє собою 0,01 % (мас./об.) полісорбату-20.
- 20 67. Спосіб за п. 66, яка **відрізняється** тим, що  $P^1$  включає послідовність, яку наведено в таблиці 4.
68. Спосіб за п. 67, який **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 100 мг/мл.
69. Спосіб за будь-яким з пп. 39-57, який **відрізняється** тим, що вказаний буферний агент являє собою 10 мМ гістидину, де рН дорівнює 5,0;
- 25 де агент-наповнювач являє собою 2,5 % (мас./об.) манітолу; та  
де стабілізуючий агент являє собою 3,5 % (мас./об.) сахарози.
70. Спосіб за п. 69, який **відрізняється** тим, що  $P^1$  включає послідовність, яку наведено в таблиці 31.
71. Спосіб за п. 70, який **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла становить 30 мг/мл.
- 30 72. Спосіб за будь-яким з пп. 39-57, який **відрізняється** тим, що композиція вибрана з групи, що складається з:  
а) 10 мМ гістидину, рН 4,7, 4 % манітолу і 2 % сахарози, необов'язково з вмістом 0,004 % полісорбату-20;  
б) 10 мМ гістидину, рН 5, 4 % манітолу і 2 % сахарози, необов'язково з вмістом 0,004 % полісорбату-20.
- 35 73. Спосіб за п. 72, який **відрізняється** тим, що  $P^1$  включає послідовність, яку наведено в таблицях 21–24.
74. Спосіб за п. 73, який **відрізняється** тим, що концентрація терапевтичного пептидного антитіла вибрана з групи, що складається з 1, 30, 85 та 100 мг/мл.
- 40 75. Спосіб за будь-яким з пп. 39-71, який **відрізняється** тим, що додатково включає наступні стадії, що проводяться до ліофілізації:  
b) регулювання рН розчину до рівня від приблизно 4,0 до приблизно 8,0;  
c) підготовка розчину, що містить терапевтичне пептидне антитіло;  
45 d) обмін буферного агента розчину із стадії (c) на розчин із стадії (b);  
e) додавання відповідної кількості поверхнево-активної речовини; та  
f) ліофілізація суміші з стадії (e).
76. Спосіб одержання розведеної терапевтичної композиції пептидного антитіла, який **відрізняється** тим, що включає наступні стадії:
- 50 а) ліофілізацію терапевтичної композиції пептидного антитіла, одержаного згідно зі способом за будь-яким з пп. 39-74; та  
b) розведення ліофілізованої терапевтичної композиції пептидного антитіла.
77. Набір для приготування водної фармацевтичної композиції, який **відрізняється** тим, що включає перший контейнер, який містить ліофілізовану терапевтичну композицію пептидного антитіла за будь-яким з пп. 1-35, та другий контейнер, який містить фізіологічно прийнятний розчинник для ліофілізованої композиції.
- 55

---

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601