

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201390617 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2013.10.30

(22) Дата подачи заявки
2011.10.27

(51) Int. Cl. *A61K 38/37* (2006.01)
C07K 14/755 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

(54) ПЕПТИДЫ ФАКТОРА VIII ДЛЯ ИНДУКЦИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ И ИММУНОДИАГНОСТИКИ

(31) 61/407,402; 61/467,894; 61/502,476

(32) 2010.10.27; 2011.03.25; 2011.06.29

(33) US

(86) PCT/US2011/058165

(87) WO 2012/058480 2012.05.03

(71) Заявитель:
БАКСТЕР ИНТЕРНЭШНЛ ИНК.
(US); БАКСТЕР ХЕЛТКЭР С.А. (CH)

(72) Изобретатель:
Штайнитц Катарина Нора (AT),
Вильхельмина Ван Хелден Паула
Мария (NL), Райперт Биргит Мария,
Шварц Ханс-Петер, Эрлих Хартмут
(AT)

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

(57) Изобретение относится к пептидам, которые можно использовать для снижения иммунного ответа против FVIII или для индукции толерантности к человеческому FVIII, у пациентов, например, с гемофилией А. Кроме того, указанные пептиды можно использовать в целях иммунодиагностики для обнаружения FVIII-специфических CD4⁺ Т-клеток для мониторинга пациентов с гемофилией А во время заместительной терапии и во время терапии индукции иммунной толерантности.

A1

201390617

201390617

A1

**ПЕПТИДЫ ФАКТОРА VIII ДЛЯ ИНДУКЦИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ И
ИММУНОДИАГНОСТИКИ**

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной патентной заявки США с серийным № 61/407402, поданной 27 октября 2010 г., предварительной патентной заявки США с серийным № 61/467894, поданной 25 марта 2011 г., и предварительной патентной заявки США с серийным № 61/502476, поданной 29 июня 2011 г., описание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок для всех целей.

СПРАВКА О ПРАВАХ НА ИЗОВРЕТЕНИЯ, ПОЛУЧЕННАЯ В ХОДЕ НИР ИЛИ ОКР,
ФИНАНСИРУЕМОЙ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА

НЕПРИМЕНИМА.

ССЫЛКА НА "СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ", ТАБЛИЦУ ИЛИ ЛИСТИНГ
КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ, ПРИЛАГАЕМЫЕ НА КОМПАКТ-ДИСКЕ

НЕПРИМЕНИМА.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фактором VIII (FVIII) является белок, находящийся в плазме крови, который действует как кофактор в каскаде реакций, ведущих к свертыванию крови. Гемофилия А вызывается снижением или недостаточностью функционального белка FVIII и является одним из наиболее распространенных нарушений свертываемости крови, которое затрагивает приблизительно 1 из 5000-10000 мужчин. Клинические симптомы при гемофилии являются частыми мышечными и суставными кровотечениями, и травма может даже привести к опасным для жизни ситуациям. В настоящее время эффективные способы лечения гемофилии включают замещение отсутствующего белка фактора VIII с использованием внутривенного введения продуктов FVIII, полученных рекомбинантным путем или из плазмы крови. Такие препараты обычно вводят либо в ответ на кровотечение (терапия по требованию), либо через небольшие регулярные промежутки времени для предотвращения неконтролируемого кровотечения (профилактика). К сожалению, появление нейтрализующих антител

против FVIII (ингибиторов FVIII) является основным осложнением при заместительной терапии продуктами FVIII. Примерно у 25% пациентов, получающих лечение, развивается этот иммунитет к белку FVIII, что сильно затрудняет дальнейший контроль кровотечения.

Причина этого иммунного ответа на белок фактора VIII не до конца ясна, однако специфические особенности иммунной системы пациентов могут влиять на их реакцию на лечение. Обычно у иммунной системы развивается толерантность к определенным антигенам, например, "собственным" антигенам. Эта особенность является важной, так как в противном случае, если собственный антиген распознается как чужеродный антиген, это приводит к аутоиммунному заболеванию. Пациенты с гемофилией А, в частности, обладают генетическим дефектом в гене фактора VIII, что приводит к тому, что иммунная система не распознает введенный белок FVIII как "собственный" антиген. Таким образом, при введении белка FVIII во время заместительной терапии фактором свертывания, иммунная система пациента распознает белок фактора VIII как чужеродный антиген или модифицированный собственный белок и, соответственно, вырабатывает антитела против FVIII.

Ингибиторы фактора VIII, т. е. антитела против FVIII, продуцируются плазмócитами, полученными из В-клеток, специфичных к FVIII. Для пролиферации и дифференцировки в плазмócиты, продуцирующие антитела против FVIII, В-клетки нуждаются в помощи активированных $CD4^{+}$ Т-клеток. Например, белок фактора VIII распознается В- и Т-лимфоцитами по-разному. Индукция антител против фактора VIII зависит от Т-хелперов. В-клетки распознают эпитопы цельного белка через специфический В-клеточный рецептор. Т-клетки, с другой стороны, распознают белки в виде переработанных пептидов, находящихся в комплексе с молекулой МНС II класса, представленной на поверхности антиген-представляющей клетки. Каждый клон $CD4^{+}$ Т-клеток распознает только один специфический комплекс пептид-МНС. Для представления пептидов Т-клеткам, МНС класса II молекулы имеют открытую связывающую бороздку, дающую возможность встраивания и

представления на поверхности клетки пептидов различной длины. Кроме того, белок МНС II класса содержит четыре связывающих кармана, которые отличаются у различных гаплотипов (Jones et al., Nature Rev. Immunol. 6:271-282 (2006)). Только определенные аминокислоты встраиваются в эти связывающие карманы, а минимальный размер связывающих пептидов составляет девять аминокислот. Примечательно, что различные гаплотипы МНС II класса могут представлять различные пептиды. Таким образом, гаплотип МНС II класса пациента, вероятно, влияет на риск образования антител против фактора VIII. Действительно, некоторые исследования показали, что существует корреляция гаплотипа МНС II класса человека HLA-DRB1*1501 с повышенным риском образования антител против фактора VIII (Pavlova et al., J. Thromb. Haemost. 7:2006-2015 (2009); Oldenburg et al., Thromb. Haemost. 77:238-242 (1997); Hay et al., Thromb. Haemost. 77:234-237 (1997)).

Для решения проблем, связанных с лечением гемофилии путем введения белка фактора VIII, исследованы некоторые подходы. Например, в WO 03/087161 раскрыты модифицированные белки FVIII, в которых иммунные характеристики белка FVIII модифицированы путем снижения или удаления ряда потенциальных эпитопов для Т-клеток, присутствующих в составе белка. Идентифицирован ряд областей, включающих эпитопы для Т-клеток в составе белка фактора VIII, включая, например, FVIII²⁰³⁰⁻²⁰⁴⁴. Согласно настоящему раскрытию, удаление таких областей может использоваться для получения функционального белка фактора VIII, не индуцирующего продукцию антител против фактора VIII. В WO 09/071886 также описаны специфические области белка фактора VIII, которые, согласно прогнозам, приводят к образованию HLA-DR2-связывающих пептидов, участвующих в иммунном ответе пациента, таких как, например, FVIII⁴⁷⁵⁻⁴⁹⁵, FVIII⁵⁴²⁻⁵⁶², FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ и FVIII²¹⁵⁸⁻²¹⁷⁸. Указанные пептиды были идентифицированы с целью их возможного использования при индукции иммунной толерантности у пациента.

Несмотря на достижения в области определения областей белка FVIII, вовлеченных в иммунный ответ, по-прежнему

существует необходимость выявления других областей белка FVIII, которые можно использовать для разработки других терапевтических пептидов и способов которые можно, например, использовать для лечения пациентов с гемофилией А.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основано на идентификации областей белка фактора VIII, связанных с иммунным ответом против молекул фактора VIII. Конкретнее, пептид фактора VIII, включающий область белка фактора VIII, можно использовать для индукции толерантности к фактору VIII человека у пациентов, например, с гемофилией А. Кроме того, пептиды FVIII можно использовать в целях иммунодиагностики для мониторинга пациентов с гемофилией А во время заместительной терапии и во время индукции иммунной толерантности.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу индукции иммунной толерантности к FVIII у субъекта, нуждающегося в этом, включающему стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества пептида, обладающего аминокислотной последовательностью, состоящей из: $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где: Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью, по меньшей мере, девяти смежным аминокислотам последовательности, выбранной из SEQ ID NOS: 10, 68, 344 и 740; R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:10.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов Р является аминокислотной последовательностью, идентичной последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:10.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов Р

является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:740.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов Р является аминокислотной последовательностью, идентичной последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:740.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов как x , так и y равны нулю.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов x равен единице, а y равен нулю.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов x равен нулю, а y равен единице.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов как x , так и y равны нулю.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов пептид состоит из 9-100 аминокислот.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов пептид состоит из 9-50 аминокислот.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов пептид состоит из 9-25 аминокислот.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов введение фармацевтической композиции предотвращает образование антител против фактора VIII у субъекта.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов введение фармацевтической композиции снижает количество антител против фактора VIII, присутствующих у субъекта.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает пептид, состоящий из аминокислотной последовательности: $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где: Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NO:10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 и 740; R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; каждый из x

и у независимо друг от друга равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:10.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов Р является аминокислотной последовательностью, идентичной последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:10.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:68.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:68.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов Р является аминокислотной последовательностью, идентичной последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:68.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:344.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:344.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:344.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов Р является аминокислотной последовательностью, идентичной последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных

аминокислот SEQ ID NO:344.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов R является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:740.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов R является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:740.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов R является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:740.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов R является аминокислотной последовательностью, идентичной последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:740.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов как x, так и y равны нулю.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов x равен единице, а y равен нулю.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов x равен нулю, а y равен единице.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов как x, так и y равны нулю.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов указанный пептид состоит из 9-100 аминокислот.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов указанный пептид состоит из 9-50 аминокислот.

В одном варианте воплощения вышеприведенных пептидов указанный пептид состоит из 9-25 аминокислот.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, включающую пептид, как описано здесь.

В одном из вариантов воплощения вышеприведенных композиций указанная композиция составлена для фармацевтического введения.

В одном из вариантов воплощения композиций, приведенных

выше, композиция дополнительно включает второй полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности: $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где: P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NOs:10, 68, 159, 250, 477, 568, 659 и 740; R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из от 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ получения пептида FVIII, включающий стадии: а) обеспечения культуры клеток, содержащей полинуклеотид, кодирующий пептид фактора VIII по любому из п.п.24-41, и б) экспрессии указанного пептида в культуре клеток.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу идентификации Т-клетки, специфичной к пептиду фактора VIII, включающему: а) объединение множества CD4+ Т-клеток с пептидом в комплексе с мультимером МНС II класса, причем указанный пептид является пептидом FVIII по любому из п.п.24-41, и б) идентификацию, по меньшей мере, одного из членов множества CD4+ Т-клеток, специфичного к пептиду, образующему комплекс с мультимером МНС II класса.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов мультимер МНС II класса является тетрамером МНС II класса.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов пептид или мультимер МНС II класса дополнительно включают обнаруживаемую группу.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов указанный способ дополнительно включает выделение, по меньшей мере, одной CD4+ Т-клетки, специфической к указанному пептиду.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов CD4+ Т-клетки выделяют с использованием проточной цитометрии.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает слитый белок, включающий пептид фактора VIII, как представлено здесь, и второй пептид.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов указанный второй пептид является репортерным пептидом.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов слитый белок кодируется нуклеиновой кислотой.

В одном варианте воплощения вышеприведенных способов пептид FVIII химически связан со вторым пептидом.

В одном аспекте пептиды FVIII, приведенные здесь, используют для индукции иммунной толерантности к фактору VIII человека для профилактики образования ингибиторов FVIII.

В одном аспекте пептиды FVIII, приведенные здесь, используют для индукции иммунной толерантности к фактору VIII человека для лечения пациентов со сформировавшимися ингибиторами фактора VIII.

В одном аспекте пептиды FVIII, приведенные здесь, используют для получения реагентов, пригодных для прямого окрашивания FVIII-специфических Т-клеток (например, мультимеров МНС II класса или тетрамеров МНС II класса) при иммунном мониторинге пациентов во время заместительной терапии или во время терапии индукции иммунной толерантности.

В одном аспекте пептиды FVIII, представленные здесь, используют для идентификации антиген-специфических Т-клеток. В одном варианте воплощения эти реагенты могут быть использованы для отслеживания FVIII-специфических Т-клеток в условиях *in vitro* и *ex vivo*. В еще одном варианте воплощения указанные реагенты можно использовать для выделения и дальнейшего исследования характеристик FVIII-специфических Т-клеток. В одном варианте воплощения для этих целей можно использовать флуоресцентную сортировку клеток (FACS) или ПЦР с использованием ДНК отдельных клеток.

В одном аспекте пептиды FVIII, представленные здесь, используют для иммунного мониторинга FVIII-специфических Т-клеток во время терапии индукции иммунной толерантности.

В одном аспекте пептиды FVIII, представленные здесь, используют для иммунного мониторинга FVIII-специфических Т-клеток во время лечения фактором VIII.

В одном аспекте пептиды FVIII, представленные здесь,

используют для иммунодиагностики FVIII-специфических Т-клеток в ходе клинической разработки новых иммуномодуляторов для профилактики образования ингибиторов фактора VIII.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Неприменимо.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Введение

Настоящее изобретение относится к пептидам фактора VIII (FVIII), которые можно использовать для индукции толерантности к белку FVIII, например, у пациентов с гемофилией А. Кроме того, указанные пептиды можно использовать в целях иммунодиагностики для мониторинга FVIII-специфических Т-клеток пациентов с гемофилией А во время заместительной терапии и во время терапии индукции иммунной толерантности.

Настоящее изобретение частично основано на открытии, заключающемся в том, что несколько областей FVIII, в частности, FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ и FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, вовлечены в иммунный ответ против белка FVIII, развивающийся при заместительной терапии фактором VIII или связанный с приобретенной гемофилией. Идентифицированные аминокислотные последовательности указанных областей являются TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (SEQ ID NO:740), AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO:68) и QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344), соответственно. Считается, что настоящее изобретение впервые обеспечивает идентификацию указанных областей белка фактора VIII и их отношение к иммунному ответу на белок фактора VIII.

Пептиды по настоящему изобретению включают пептиды, содержащие, по меньшей мере, часть областей FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ и FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, образующих комплексы с молекулой МНС II класса, формируя Т-клеточный эпитоп, который может распознаваться Т-клетками, участвующими в иммунном ответе пациента. В некоторых вариантах воплощения пептиды включают, по меньшей мере, девять смежных аминокислот, соответствующих девяти смежным аминокислотам в FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴. Как далее описано ниже, пептиды, представленные здесь, также включают пептиды, длина которых превышает девять

аминокислот, а также варианты последовательностей FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, и FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴. Такая идентификация пептидов по настоящему изобретению может иметь значение для усовершенствованных и перспективных терапевтических стратегий, предназначенных для лечения заболеваний, связанных с свертыванием крови, например, гемофилии А.

II. Определения

Термин "белок фактора VIII" или "белок FVIII" относится к любой молекуле FVIII, содержащей, по меньшей мере, фрагмент интактного домена В, и обладающей биологической активностью, ассоциированной с нативным белком фактора VIII человека. Молекула фактора VIII может быть полноразмерным фактором VIII. Молекула фактора VIII также может быть консервативно модифицированным вариантом нативного фактора VIII. Белок FVIII можно получить из плазмы человека или продуцировать с помощью способов рекомбинантной инженерии. Дополнительное описание характеристик белка фактора VIII можно, например, найти в абзацах – заявки US 2010/0168018, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Термин "пептид фактора VIII" или "пептид FVIII" относится к пептидам, описанным здесь, включающим аминокислотную последовательность, соответствующую области белка фактора VIII, которая, как обнаружено, играет важную роль в иммунном ответе против FVIII. Пептид фактора VIII включает, по меньшей мере, девять аминокислот, образующих комплекс с белком МНС II класса для представления Т-клеткам, участвующим в иммунном ответе. На любом конце указанных, по меньшей мере, девяти сердцевинных аминокислот пептида могут присутствовать дополнительные аминокислоты. В некоторых вариантах воплощения пептид фактора VIII может включать последовательность, идентичную определенной области нативного белка фактора VIII человека. В других вариантах воплощения пептид фактора VIII может быть консервативно модифицированным вариантом области белка фактора VIII. Как описано далее, пептид фактора VIII может характеризоваться определенным процентом идентичности, например, 85% идентичностью, по отношению к последовательности

области нативного белка фактора VIII человека.

Термин "аминокислота" относится к природным и неприродным аминокислотам, в том числе аналогам аминокислот и имитаторам аминокислот, функционирующим аналогично природным аминокислотам. Природные аминокислоты включают аминокислоты, кодируемые генетическим кодом, а также аминокислоты, подвергающиеся последующим изменениям, например, гидроксипролин, γ -карбоксиглутамат и O-фосфосерин. Природные аминокислоты могут включать, например, D- и L-аминокислоты. Аминокислоты, используемые здесь, могут также включать неприродные аминокислоты. Аналоги аминокислот относятся к соединениям, которые имеют основную химическую структуру, аналогичную природной аминокислоте, т.е. любой атом углерода, связанный с атомом водорода, карбоксильную группу, аминогруппу и R-группу, например, гомосерин, норлейцин, метионинсульфоксид или метионинметилсульфоний. Такие аналоги содержат модифицированные R-группы (например, норлейцин) или модифицированные пептидные каркасы, но сохраняют ту же основную химическую структуру, что и природная аминокислота. Имитаторы аминокислот относятся к химическим соединениям, обладающим структурой, отличающейся от общей химической структуры аминокислоты, но функционирующим аналогично природной аминокислоте. Аминокислоты могут упоминаться здесь либо с помощью общеизвестных трехбуквенных обозначений, либо с помощью однобуквенных обозначений, рекомендованных комиссией по биохимической номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии Международного биохимического союза (IUPAC-IUB). Аналогичным образом, нуклеотиды могут упоминаться с помощью их общепринятых однобуквенных кодов.

"Консервативно модифицированные варианты" относятся как к аминокислотным, так и к нуклеотидным последовательностям. По отношению к определенным нуклеотидным последовательностям, консервативно модифицированные варианты относятся к нуклеиновым кислотам, кодирующим идентичные или практически идентичные аминокислотные последовательности, либо, если нуклеиновая кислота не кодирует аминокислотную последовательность, к

практически идентичным последовательностям. Из-за вырожденности генетического кода большое количество функционально идентичных нуклеиновых кислот кодируют любой заданный пептид. Например, все из кодонов GCA, GCC, GCG и GCU кодируют аминокислоту аланин. Таким образом, в каждом положении, где аланин задан кодоном, указанный кодон может быть заменен на любой из описанных соответствующих кодонов без изменения кодируемого полипептида. Такая изменчивость нуклеиновой кислоты является "молчащей изменчивостью", которая является одним из видов консервативной изменчивости. В настоящем документе каждая нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид, также описывает каждую возможную молчащую модификацию указанной нуклеиновой кислоты. Специалист в данной области техники должен понимать, что каждый кодон в нуклеиновой кислоте (за исключением AUG, который обычно является единственным кодоном для метионина, и TGG, который обычно является единственным кодоном для триптофана) можно модифицировать, получая функционально идентичную молекулу. Соответственно, каждая молчащая модификация нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, подразумевается в каждой описанной последовательности по отношению к продукту экспрессии, но не по отношению к фактической последовательности зонда.

По отношению к аминокислотным последовательностям, специалист в данной области техники должен понимать, что отдельные замены, делеции или добавления в составе нуклеотидной или пептидной последовательности, заменяющие, добавляющие или удаляющие одиночную аминокислоту или небольшой процент аминокислот в кодируемой последовательности, являются "консервативно модифицированным вариантом", при этом модификация приводит к замене аминокислоты химически сходной аминокислотой. Таблицы консервативных замен, представляющие функционально сходные аминокислоты, хорошо известны в данной области техники. Такие консервативно модифицированные варианты дополняют и не исключают полиморфные варианты, межвидовые гомологи и аллели по изобретению.

Каждая из следующих восьми групп содержит аминокислоты,

являющиеся консервативными заменами друг для друга: 1) аланин (A), глицин (G); 2) аспарагиновая кислота (D), глутаминовая кислота (E); 3) аспарагин (N), глутамин (Q); 4) аргинин (R), лизин (K); 5) изолейцин (I), лейцин (L), метионин (M), валин (V); 6) фенилаланин (F), тирозин (Y), триптофан (W); 7) серин (S), треонин (T); и 8) цистеин (C), метионин (M). См., например, Creighton, *Proteins* (1984).

Термины "идентичный" или процент "идентичности", в контексте двух или более нуклеотидных кислот или пептидных последовательностей, относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или содержат определенный процент одинаковых аминокислотных остатков или нуклеотидов (т.е. характеризуются приблизительно 60% идентичностью, предпочтительно 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98 %, 99% или более высокой идентичностью по заданной области при сравнении и выравнивании для максимального соответствия в окне сравнения или заданной области) согласно измерению с использованием алгоритмов сравнения последовательностей BLAST или BLAST 2.0 с параметрами по умолчанию, описанными ниже, или ручном выравнивании и визуальном осмотре.

Под "терапевтически эффективным количеством или дозой" или "достаточным количеством или дозой" здесь подразумевают дозу, производящую действие, для которого ее вводят. Точная доза зависит от цели лечения и устанавливается специалистом в данной области техники с помощью известных способов (см., например, Augsburger & Hoag, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 3rd Ed. 2008); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (3rd Ed., 2008); Pickar, *Dosage Calculations* (8th Ed., 2007); и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., 2005, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

III. Пептиды фактора VIII

Настоящее изобретение относится к пептидам FVIII, соответствующим областям белка FVIII, участвующим в иммунном

ответе против FVIII. В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает пептид FVIII, состоящий из непрерывной последовательности из девяти аминокислот, по меньшей мере, на 85% идентичной девяти смежным аминокислотам одной из следующих аминокислотных последовательностей: AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO:68); QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344); или TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (SEQ ID NO:740), причем указанный пептид состоит из 9-180 аминокислот.

В конкретном варианте воплощения пептид FVIII обладает последовательностью: $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NOs:68, 344 и 740; R1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице. В одном варианте воплощения R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще

одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Как правило, пептиды FVIII по настоящему изобретению могут включать любую последовательность аминокислот, присутствующих в идентифицированной области FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, или модифицированный вариант, который может, например, сохранять функцию, аналогичную или идентичную FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴. В частности, пептиды FVIII по настоящему изобретению включают аминокислотную

последовательность, включающую Т-клеточный эпитоп. Пептиды FVIII включают последовательность из, по меньшей мере, девяти аминокислот, которые могут варьироваться по процентной идентичности по отношению к аминокислотной последовательности AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO:68); QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344); или TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (SEQ ID NO:740). Например, пептиды FVIII могут содержать девять аминокислот, идентичных или, по меньшей мере, на 50%, 60%, 70%, 80% или 85% процентов идентичных любой последовательности из девяти смежных аминокислот в составе FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴.

В еще одной группе вариантов воплощения пептиды FVIII могут содержать аминокислотные последовательности длиной более девяти аминокислот, причем указанные аминокислотные последовательности включают область, которая может быть идентична или, по меньшей мере, на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности смежных аминокислот в FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴. Специалист в данной области техники должен иметь в виду, что для идентификации модифицированных вариантов, сохраняющих функцию области FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ можно использовать известные способы мутагенеза, например, замену на аланин.

Кроме того, пептиды FVIII могут включать дополнительные аминокислотные последовательности на каждом конце сердцевинной последовательности пептидов FVIII, обсуждавшихся выше. Указанные дополнительные последовательности обозначены $(R^1)_x$ и $(R^2)_y$. В некоторых вариантах воплощения длина R^1 и R^2 может находиться в диапазоне от 1 до приблизительно 80 аминокислот. В качестве альтернативы, длина R^1 и R^2 может находиться в диапазоне от 1 до приблизительно 40 аминокислот. В некоторых вариантах воплощения каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице. В некоторых вариантах воплощения как x , так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте воплощения как x , так и y

равны единице. Дополнительные аминокислоты на каждом конце могут быть добавлены по различным причинам, включая повышенную стабильность пептидов, улучшенное связывание с молекулами МНС II класса и/или Т-клетками, а также другие аспекты, которые должен учитывать специалист в данной области техники.

В одном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает полипептид, обладающий последовательностью $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот области фактора VIII, определенной в Таблице 1, R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, где x и y независимо друг от друга равны нулю или единице. В качестве альтернативы, длина R^1 и R^2 может находиться в диапазоне от 1 до приблизительно 40 аминокислот. В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот области фактора VIII, определенной в Таблице 1. В еще одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот области фактора VIII, определенной в Таблице 1. В некоторых вариантах воплощения как x , так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте воплощения как x , так и y равны единице. В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот.

Области фактора VIII, включающие Т-клеточные эпитопы

Области, включающие Т-клеточные эпитопы	Аминокислотная последовательность
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹	TVVITLKNMASHPVSLHA (SEQ ID NO:10)
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶	AWPKMHTVNGYVNRSPLGLIG (SEQ ID NO:68)
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴	GEVGDTLLIIFKNQASRPYNI (SEQ ID NO:159)
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰	PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (SEQ ID NO:250)
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344)
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵	EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO:477)
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (SEQ ID NO:568)
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰	NPPIIARYIRLHPHTHSIRST (SEQ ID NO:659)
FVIII ¹⁰²⁻¹²²	TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (SEQ ID NO:740)

Как описано выше, пептиды FVIII по настоящему изобретению могут включать любую аминокислотную последовательность, присутствующую в идентифицированной области FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, или модифицированный вариант, который может, например, сохранять функцию, аналогичную или идентичную FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴. В некоторых вариантах воплощения пептиды могут охватывать весь В-домен белка фактора VIII человека. Настоящее изобретение также может включать другие пептиды фактора VIII, которые включают пептид, обладающий последовательностью из, по меньшей мере, девяти аминокислот, которые могут варьироваться по процентной идентичности по отношению к любой из следующих аминокислотных последовательностей: GEVGDTLLIIFKNQASRPYNI (FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴; SEQ ID NO:159), PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰; SEQ ID NO:250), EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵; SEQ ID NO:477),

LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵; SEQ ID NO:568),
 NPPIIARYIRLHPHYSIRST (FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰; SEQ ID NO:659),
 TVVITLKNMASHPVSLHA (FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹; SEQ ID NO:10),
 AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶; SEQ ID NO:68) и
 TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (FVIII¹⁰²⁻¹²²; SEQ ID NO:740).

Например, пептиды FVIII, содержащие девять аминокислот, которые идентичны или, по меньшей мере, на 50%, 60%, 70%, 80% или 85% идентичны любой последовательности из девяти смежных аминокислот в составе FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁰²⁻¹²². В еще одной группе вариантов воплощения пептиды FVIII могут содержать аминокислотные последовательности длиной более девяти аминокислот, причем указанные аминокислотные последовательности могут быть идентичны или, по меньшей мере, на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичны любой последовательности из девяти смежных аминокислот в составе FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁰²⁻¹²². Специалист в данной области техники должен иметь в виду, что для идентификации модифицированных вариантов, которые сохраняют функцию областей FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ или FVIII¹⁰²⁻¹²², можно использовать известные способы мутагенеза, например, замену на аланин. Пептиды FVIII, раскрытые здесь, можно получить, используя способы, описанные выше по отношению к пептидам FVIII, связанным с FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴.

А. Пептиды фактора VIII¹⁰²⁻¹¹⁹

В одном варианте воплощения настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью (R¹)_x-P-(R²)_y, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁰²⁻¹¹⁹, обладающего последовательностью: TVVITLKNMASHPVSLHA (SEQ ID NO:10), R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью,

состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁰²⁻¹¹⁹, обладающего последовательностью: TVVITLKNMASHPVSLHA (SEQ ID NO:10). В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 1-55 (SEQ ID NO: 10). В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 1-55. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 1-55. В некоторых вариантах воплощения как x , так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте воплощения как x , так и y могут быть равны единице.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще

одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В некоторых вариантах воплощения R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот. В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 2

Типичные пептиды FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -1	TVVITLKNM	1
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -2	TVVITLKNMA	2
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -3	TVVITLKNMAS	3
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -4	TVVITLKNMASH	4
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -5	TVVITLKNMASHP	5
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -6	TVVITLKNMASHPV	6
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -7	TVVITLKNMASHPVS	7
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -8	TVVITLKNMASHPVSL	8
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -9	TVVITLKNMASHPVSLH	9
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -10	TVVITLKNMASHPVSLHA	10
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -11	VVITLKNMA	11
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -12	VVITLKNMAS	12
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -13	VVITLKNMASH	13
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -14	VVITLKNMASHP	14
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -15	VVITLKNMASHPV	15
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -16	VVITLKNMASHPVS	16
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -17	VVITLKNMASHPVSL	17
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -18	VVITLKNMASHPVSLH	18
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -19	VVITLKNMASHPVSLHA	19
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -20	VITLKNMAS	20
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -21	VITLKNMASH	21
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -22	VITLKNMASHP	22
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -23	VITLKNMASHPV	23
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -24	VITLKNMASHPVS	24
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -25	VITLKNMASHPVSL	25
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -26	VITLKNMASHPVSLH	26
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -27	VITLKNMASHPVSLHA	27
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -28	ITLKNMASH	28
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -29	ITLKNMASHP	29
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -30	ITLKNMASHPV	30
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -31	ITLKNMASHPVS	31

FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -32	ITLKNMASHPVSL	32
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -33	ITLKNMASHPVSLH	33
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -34	ITLKNMASHPVSLHA	34
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -35	TLKNMASHP	35
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -36	TLKNMASHPV	36
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -37	TLKNMASHPVS	37
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -38	TLKNMASHPVSL	38
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -39	TLKNMASHPVSLH	39
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -40	TLKNMASHPVSLHA	40
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -41	LKNMASHPV	41
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -42	LKNMASHPVS	42
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -43	LKNMASHPVSL	43
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -44	LKNMASHPVSLH	44
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -45	LKNMASHPVSLHA	45
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -46	KNMASHPVS	46
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -47	KNMASHPVSL	47
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -48	KNMASHPVSLH	48
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -49	KNMASHPVSLHA	49
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -50	NMASHPVSL	50
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -51	NMASHPVSLH	51
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -52	NMASHPVSLHA	52
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -53	MASHPVSLH	53
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -54	MASHPVSLHA	54
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -55	ASHPVSLHA	55

В. Пептиды фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶

В одном варианте воплощения настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x$ -P-(R^2)_y, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, обладающего последовательностью: AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO:68), R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y

независимо равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, обладающего последовательностью: AWPKMHTVNGYVNRS LPGLIG (SEQ ID NO:68). В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, обладающего последовательностью: AWPKMHTVNGYVNRS LPGLIG (SEQ ID NO:68). В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 56-146. В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 56-146. В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 56-146. В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NOs: 56-146. В некоторых вариантах воплощения как х, так и у могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения х может быть равен единице, а у может быть равен нулю. В других вариантах воплощения х может быть равен нулю, а у может быть равен единице. В еще одном варианте воплощения как х, так и у могут быть равны единице.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по

отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Типичные пептиды FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -1	AWPKMHTVN	56
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -2	AWPKMHTVNG	57
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -3	AWPKMHTVNGY	58
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -4	AWPKMHTVNGYV	59
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -5	AWPKMHTVNGYVN	60
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -6	AWPKMHTVNGYVNR	61
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -7	AWPKMHTVNGYVNRS	62
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -8	AWPKMHTVNGYVNRSL	63
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -9	AWPKMHTVNGYVNRSLP	64
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -10	AWPKMHTVNGYVNRSLPG	65
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -11	AWPKMHTVNGYVNRSLPGL	66
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -12	AWPKMHTVNGYVNRSLPGLI	67
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -13	AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG	68
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -14	WPKMHTVNG	69
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -15	WPKMHTVNGY	70
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -16	WPKMHTVNGYV	71
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -17	WPKMHTVNGYVN	72
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -18	WPKMHTVNGYVNR	73
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -19	WPKMHTVNGYVNRS	74
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -20	WPKMHTVNGYVNRSL	75
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -21	WPKMHTVNGYVNRSLP	76
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -22	WPKMHTVNGYVNRSLPG	77
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -23	WPKMHTVNGYVNRSLPGL	78
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -24	WPKMHTVNGYVNRSLPGLI	79
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -25	WPKMHTVNGYVNRSLPGLIG	80
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -26	PKMHTVNGY	81
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -27	PKMHTVNGYV	82
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -28	PKMHTVNGYVN	83
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -29	PKMHTVNGYVNR	84
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -30	PKMHTVNGYVNRS	85
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -31	PKMHTVNGYVNRSL	86

FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -32	PKMHTVNGYVNRSLP	87
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -33	PKMHTVNGYVNRSLPG	88
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -34	PKMHTVNGYVNRSLPGL	89
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -35	PKMHTVNGYVNRSLPGLI	90
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -36	PKMHTVNGYVNRSLPGLIG	91
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -37	KMHTVNGYV	92
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -38	KMHTVNGYVN	93
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -39	KMHTVNGYVNR	94
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -40	KMHTVNGYVNRS	95
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -41	KMHTVNGYVNRSL	96
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -42	KMHTVNGYVNRSLP	97
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -43	KMHTVNGYVNRSLPG	98
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -44	KMHTVNGYVNRSLPGL	99
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -45	KMHTVNGYVNRSLPGLI	100
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -46	KMHTVNGYVNRSLPGLIG	101
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -47	MHTVNGYVN	102
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -48	MHTVNGYVNR	103
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -49	MHTVNGYVNRS	104
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -50	MHTVNGYVNRSL	105
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -51	MHTVNGYVNRSLP	106
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -52	MHTVNGYVNRSLPG	107
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -53	MHTVNGYVNRSLPGL	108
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -54	MHTVNGYVNRSLPGLI	109
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -55	MHTVNGYVNRSLPGLIG	110
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -56	HTVNGYVNR	111
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -57	HTVNGYVNRS	112
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -58	HTVNGYVNRSL	113
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -59	HTVNGYVNRSLP	114
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -60	HTVNGYVNRSLPG	115
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -61	HTVNGYVNRSLPGL	116
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -62	HTVNGYVNRSLPGLI	117
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -63	HTVNGYVNRSLPGLIG	118
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -64	TVNGYVNRS	119
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -65	TVNGYVNRSL	120

FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -66	TVNGYVNRSLP	121
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -67	TVNGYVNRSLPG	122
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -68	TVNGYVNRSLPGL	123
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -69	TVNGYVNRSLPGLI	124
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -70	TVNGYVNRSLPGLIG	125
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -71	VNGYVNRSL	126
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -72	VNGYVNRSLP	127
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -73	VNGYVNRSLPG	128
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -74	VNGYVNRSLPGL	129
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -75	VNGYVNRSLPGLI	130
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -76	VNGYVNRSLPGLIG	131
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -77	NGYVNRSLP	132
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -78	NGYVNRSLPG	133
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -79	NGYVNRSLPGL	134
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -80	NGYVNRSLPGLI	135
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -81	NGYVNRSLPGLIG	136
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -82	GYVNRSLPG	137
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -83	GYVNRSLPGL	138
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -84	GYVNRSLPGLI	139
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -85	GYVNRSLPGLIG	140
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -86	YVNRSLPGL	141
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -87	YVNRSLPGLI	142
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -88	YVNRSLPGLIG	143
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -89	VNRSLPGLI	144
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -90	VNRSLPGLIG	145
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -91	NRSLPGLIG	146

С. Пептиды фактора VIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴

В одном варианте воплощения настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x - P - (R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, обладающего последовательностью: GEVGDTLLIIFKNQASRPYNI (SEQ ID NO:159), R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80

аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, обладающего последовательностью: GEVGDTLLIIFKNQASRPYNI (SEQ ID NO:159). В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, обладающего последовательностью: GEVGDTLLIIFKNQASRPYNI (SEQ ID NO:159). В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 147-237. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 147-237. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 147-237. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 147-237. В некоторых вариантах воплощения как x , так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте воплощения как x , так и y могут быть равны единице.

В некоторых вариантах воплощения R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот. В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще

одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 4

Типичные пептиды FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -1	GEVGDTLLI	147
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -2	GEVGDTLLII	148
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -3	GEVGDTLLIIF	149
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -4	GEVGDTLLIIFK	150
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -5	GEVGDTLLIIFKN	151
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -6	GEVGDTLLIIFKNQ	152
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -7	GEVGDTLLIIFKNQA	153
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -8	GEVGDTLLIIFKNQAS	154
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -9	GEVGDTLLIIFKNQASR	155
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -10	GEVGDTLLIIFKNQASRP	156
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -11	GEVGDTLLIIFKNQASRPY	157
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -12	GEVGDTLLIIFKNQASRPYN	158
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -13	GEVGDTLLIIFKNQASRPYNI	159
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -14	EVGDTLLII	160
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -15	EVGDTLLIIF	161
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -16	EVGDTLLIIFK	162
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -17	EVGDTLLIIFKN	163
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -18	EVGDTLLIIFKNQ	164
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -19	EVGDTLLIIFKNQA	165
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -20	EVGDTLLIIFKNQAS	166
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -21	EVGDTLLIIFKNQASR	167

FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -22	EVGDTLLIIFKNQASRP	168
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -23	EVGDTLLIIFKNQASRPY	169
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -24	EVGDTLLIIFKNQASRPYN	170
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -25	EVGDTLLIIFKNQASRPYNI	171
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -26	VGDTLLIIF	172
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -27	VGDTLLIIFK	173
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -28	VGDTLLIIFKN	174
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -29	VGDTLLIIFKNQ	175
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -30	VGDTLLIIFKNQA	176
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -31	VGDTLLIIFKNQAS	177
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -32	VGDTLLIIFKNQASR	178
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -33	VGDTLLIIFKNQASRP	179
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -34	VGDTLLIIFKNQASRPY	180
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -35	VGDTLLIIFKNQASRPYN	181
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -36	VGDTLLIIFKNQASRPYNI	182
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -37	GDTLIIIFK	183
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -38	GDTLIIIFKN	184
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -39	GDTLIIIFKNQ	185
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -40	GDTLIIIFKNQA	186
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -41	GDTLIIIFKNQAS	187
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -42	GDTLIIIFKNQASR	188
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -43	GDTLIIIFKNQASRP	189
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -44	GDTLIIIFKNQASRPY	190
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -45	GDTLIIIFKNQASRPYN	191
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -46	GDTLIIIFKNQASRPYNI	192
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -47	DTLLIIFKN	193
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -48	DTLLIIFKNQ	194
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -49	DTLLIIFKNQA	195
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -50	DTLLIIFKNQAS	196
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -51	DTLLIIFKNQASR	197
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -52	DTLLIIFKNQASRP	198
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -53	DTLLIIFKNQASRPY	199
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -54	DTLLIIFKNQASRPYN	200
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -55	DTLLIIFKNQASRPYNI	201

FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -56	TLLIIFKNQ	202
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -57	TLLIIFKNQA	203
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -58	TLLIIFKNQAS	204
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -59	TLLIIFKNQASR	205
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -60	TLLIIFKNQASRP	206
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -61	TLLIIFKNQASRPY	207
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -62	TLLIIFKNQASRPYN	208
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -63	TLLIIFKNQASRPYNI	209
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -64	LLIIFKNQA	210
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -65	LLIIFKNQAS	211
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -66	LLIIFKNQASR	212
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -67	LLIIFKNQASRP	213
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -68	LLIIFKNQASRPY	214
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -69	LLIIFKNQASRPYN	215
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -70	LLIIFKNQASRPYNI	216
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -71	LIIIFKNQAS	217
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -72	LIIIFKNQASR	218
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -73	LIIIFKNQASRP	219
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -74	LIIIFKNQASRPY	220
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -75	LIIIFKNQASRPYN	221
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -76	LIIIFKNQASRPYNI	222
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -77	IIFKNQASR	223
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -78	IIFKNQASRP	224
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -79	IIFKNQASRPY	225
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -80	IIFKNQASRPYN	226
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -81	IIFKNQASRPYNI	227
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -82	IFKNQASRP	228
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -83	IFKNQASRPY	229
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -84	IFKNQASRPYN	230
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -85	IFKNQASRPYNI	231
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -86	FKNQASRPY	232
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -87	FKNQASRPYN	233
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -88	FKNQASRPYNI	234
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -89	KNQASRPYN	235

FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -90	KNQASRPYNI	236
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -91	NQASRPYNI	237

D. Пептиды фактора VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰

В одном варианте воплощения настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x - P - (R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, обладающего последовательностью: PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (SEQ ID NO:250), R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, обладающего последовательностью: PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (SEQ ID NO:250). В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, обладающего последовательностью: PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (SEQ ID NO:250). В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 238-328. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 238-328. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 238-328. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 238-328. В

некоторых вариантах воплощения как x , так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте воплощения как x , так и y могут быть равны единице.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 5

Типичные пептиды FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -1	PTKSDPRCL	238
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -2	PTKSDPRCLT	239
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -3	PTKSDPRCLTR	240
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -4	PTKSDPRCLTRY	241
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -5	PTKSDPRCLTRY	242
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -6	PTKSDPRCLTRYYS	243
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -7	PTKSDPRCLTRYYS	244
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -8	PTKSDPRCLTRYYSF	245
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -9	PTKSDPRCLTRYYSFV	246
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -10	PTKSDPRCLTRYYSFVN	247
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -11	PTKSDPRCLTRYYSFVNM	248
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -12	PTKSDPRCLTRYYSFVNME	249
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -13	PTKSDPRCLTRYYSFVNMER	250
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -14	TKSDPRCLT	251
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -15	TKSDPRCLTR	252
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -16	TKSDPRCLTRY	253
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -17	TKSDPRCLTRY	254
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -18	TKSDPRCLTRYYS	255

FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -19	TKSDPRCLTRYSS	256
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -20	TKSDPRCLTRYSSF	257
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -21	TKSDPRCLTRYSSFV	258
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -22	TKSDPRCLTRYSSFVN	259
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -23	TKSDPRCLTRYSSFVNM	260
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -24	TKSDPRCLTRYSSFVNME	261
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -25	TKSDPRCLTRYSSFVNMER	262
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -26	KSDPRCLTR	263
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -27	KSDPRCLTRY	264
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -28	KSDPRCLTRY	265
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -29	KSDPRCLTRYSS	266
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -30	KSDPRCLTRYSS	267
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -31	KSDPRCLTRYSSF	268
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -32	KSDPRCLTRYSSFV	269
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -33	KSDPRCLTRYSSFVN	270
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -34	KSDPRCLTRYSSFVNM	271
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -35	KSDPRCLTRYSSFVNME	272
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -36	KSDPRCLTRYSSFVNMER	273
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -37	SDPRCLTRY	274
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -38	SDPRCLTRY	275
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -39	SDPRCLTRYSS	276
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -40	SDPRCLTRYSS	277
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -41	SDPRCLTRYSSF	278
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -42	SDPRCLTRYSSFV	279
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -43	SDPRCLTRYSSFVN	280
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -44	SDPRCLTRYSSFVNM	281
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -45	SDPRCLTRYSSFVNME	282
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -46	SDPRCLTRYSSFVNMER	283
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -47	DPRCLTRY	284
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -48	DPRCLTRYSS	285
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -49	DPRCLTRYSS	286
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -50	DPRCLTRYSSF	287
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -51	DPRCLTRYSSFV	288
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -52	DPRCLTRYSSFVN	289

FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -53	DPRCLTRYSSFVNM	290
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -54	DPRCLTRYSSFVNME	291
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -55	DPRCLTRYSSFVNMER	292
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -56	PRCLTRYYS	293
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -57	PRCLTRYYS	294
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -58	PRCLTRYSSF	295
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -59	PRCLTRYSSFV	296
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -60	PRCLTRYSSFVN	297
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -61	PRCLTRYSSFVNM	298
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -62	PRCLTRYSSFVNME	299
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -63	PRCLTRYSSFVNMER	300
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -64	RCLTRYYS	301
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -65	RCLTRYSSF	302
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -66	RCLTRYSSFV	303
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -67	RCLTRYSSFVN	304
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -68	RCLTRYSSFVNM	305
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -69	RCLTRYSSFVNME	306
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -70	RCLTRYSSFVNMER	307
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -71	CLTRYSSF	308
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -72	CLTRYSSFV	309
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -73	CLTRYSSFVN	310
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -74	CLTRYSSFVNM	311
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -75	CLTRYSSFVNME	312
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -76	CLTRYSSFVNMER	313
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -77	LTRYSSFV	314
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -78	LTRYSSFVN	315
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -79	LTRYSSFVNM	316
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -80	LTRYSSFVNME	317
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -81	LTRYSSFVNMER	318
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -82	TRYSSFVN	319
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -83	TRYSSFVNM	320
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -84	TRYSSFVNME	321
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -85	TRYSSFVNMER	322
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -86	RYSSFVNM	323

FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -87	RYSSFVNME	324
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -88	RYSSFVNMER	325
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -89	YSSFVNME	326
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -90	YSSFVNMER	327
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -91	YSSFVNMER	328

Е. Пептиды фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴

В одном варианте воплощения настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x$ -P-(R^2)_y, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, обладающего последовательностью: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344), R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, обладающего последовательностью: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344). В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, обладающего последовательностью: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344). В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 329-464. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 329-464. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95%

идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 329-464. В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 329-464. В некоторых вариантах воплощения как x , так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте воплощения как x , так и y могут быть равны единице.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 6

Типичные пептиды FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -1	QANRSPLPI	329
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -2	QANRSPLPIA	330
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -3	QANRSPLPIAK	331
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -4	QANRSPLPIAKV	332
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -5	QANRSPLPIAKVS	333
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -6	QANRSPLPIAKVSS	334
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -7	QANRSPLPIAKVSSF	335
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -8	QANRSPLPIAKVSSFP	336
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -9	QANRSPLPIAKVSSFPS	337
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -10	QANRSPLPIAKVSSFPSI	338
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -11	QANRSPLPIAKVSSFPSIR	339
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -12	QANRSPLPIAKVSSFPSIRP	340
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -13	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPI	341
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -14	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIY	342
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -15	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	343

FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -16	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	344
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -17	ANRSPLPIA	345
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -18	ANRSPLPIAK	346
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -19	ANRSPLPIAKV	347
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -20	ANRSPLPIAKVS	348
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -21	ANRSPLPIAKVSS	349
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -22	ANRSPLPIAKVSSF	350
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -23	ANRSPLPIAKVSSFP	351
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -24	ANRSPLPIAKVSSFPS	352
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -25	ANRSPLPIAKVSSFPSI	353
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -26	ANRSPLPIAKVSSFPSIR	354
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -27	ANRSPLPIAKVSSFPSIRP	355
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -28	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPI	356
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -29	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPIY	357
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -30	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	358
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -31	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	359
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -32	NRSPLPIAK	360
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -33	NRSPLPIAKV	361
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -34	NRSPLPIAKVS	362
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -35	NRSPLPIAKVSS	363
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -36	NRSPLPIAKVSSF	364
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -37	NRSPLPIAKVSSFP	365
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -38	NRSPLPIAKVSSFPS	366
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -39	NRSPLPIAKVSSFPSI	367
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -40	NRSPLPIAKVSSFPSIR	368
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -41	NRSPLPIAKVSSFPSIRP	369
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -42	NRSPLPIAKVSSFPSIRPI	370
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -43	NRSPLPIAKVSSFPSIRPIY	371
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -44	NRSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	372
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -45	NRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	373
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -46	RSPLPIAKV	374
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -47	RSPLPIAKVS	375
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -48	RSPLPIAKVSS	376
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -49	RSPLPIAKVSSF	377

FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -50	RSPLPIAKVSSFP	378
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -51	RSPLPIAKVSSFPS	379
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -52	RSPLPIAKVSSFPSI	380
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -53	RSPLPIAKVSSFPSIR	381
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -54	RSPLPIAKVSSFPSIRP	382
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -55	RSPLPIAKVSSFPSIRPI	383
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -56	RSPLPIAKVSSFPSIRPIY	384
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -57	RSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	385
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -58	RSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	386
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -59	SPLPIAKVS	387
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -60	SPLPIAKVSS	388
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -61	SPLPIAKVSSF	389
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -62	SPLPIAKVSSFP	390
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -63	SPLPIAKVSSFPS	391
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -64	SPLPIAKVSSFPSI	392
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -65	SPLPIAKVSSFPSIR	393
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -66	SPLPIAKVSSFPSIRP	394
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -67	SPLPIAKVSSFPSIRPI	395
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -68	SPLPIAKVSSFPSIRPIY	396
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -69	SPLPIAKVSSFPSIRPIYL	397
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -70	SPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	398
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -71	PLPIAKVSS	399
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -72	PLPIAKVSSF	400
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -73	PLPIAKVSSFP	401
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -74	PLPIAKVSSFPS	402
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -75	PLPIAKVSSFPSI	403
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -76	PLPIAKVSSFPSIR	404
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -77	PLPIAKVSSFPSIRP	405
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -78	PLPIAKVSSFPSIRPI	406
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -79	PLPIAKVSSFPSIRPIY	407
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -80	PLPIAKVSSFPSIRPIYL	408
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -81	PLPIAKVSSFPSIRPIYLT	409
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -82	LPIAKVSSF	410
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -83	LPIAKVSSFP	411

FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -84	LPIAKVSSFPS	412
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -85	LPIAKVSSFPSI	413
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -86	LPIAKVSSFPSIR	414
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -87	LPIAKVSSFPSIRP	415
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -88	LPIAKVSSFPSIRPI	416
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -89	LPIAKVSSFPSIRPIY	417
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -90	LPIAKVSSFPSIRPIYL	418
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -91	LPIAKVSSFPSIRPIYLT	419
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -92	PIAKVSSFP	420
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -93	PIAKVSSFPS	421
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -94	PIAKVSSFPSI	422
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -95	PIAKVSSFPSIR	423
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -96	PIAKVSSFPSIRP	424
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -97	PIAKVSSFPSIRPI	425
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -98	PIAKVSSFPSIRPIY	426
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -99	PIAKVSSFPSIRPIYL	427
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -100	PIAKVSSFPSIRPIYLT	428
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -101	IAKVSSFPS	429
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -102	IAKVSSFPSI	430
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -103	IAKVSSFPSIR	431
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -104	IAKVSSFPSIRP	432
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -105	IAKVSSFPSIRPI	433
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -106	IAKVSSFPSIRPIY	434
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -107	IAKVSSFPSIRPIYL	435
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -108	IAKVSSFPSIRPIYLT	436
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -109	AKVSSFPSI	437
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -110	AKVSSFPSIR	438
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -111	AKVSSFPSIRP	439
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -112	AKVSSFPSIRPI	440
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -113	AKVSSFPSIRPIY	441
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -114	AKVSSFPSIRPIYL	442
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -115	AKVSSFPSIRPIYLT	443
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -116	KVSSFPSIR	444
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -117	KVSSFPSIRP	445

FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -118	KVSSFPSIRPI	446
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -119	KVSSFPSIRPIY	447
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -120	KVSSFPSIRPIYL	448
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -121	KVSSFPSIRPIYLT	449
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -122	VSSFPSIRP	450
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -123	VSSFPSIRPI	451
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -124	VSSFPSIRPIY	452
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -125	VSSFPSIRPIYL	453
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -126	VSSFPSIRPIYLT	454
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -127	SSFPSIRPI	455
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -128	SSFPSIRPIY	456
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -129	SSFPSIRPIYL	457
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -130	SSFPSIRPIYLT	458
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -131	SFPSIRPIY	459
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -132	SFPSIRPIYL	460
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -133	SFPSIRPIYLT	461
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -134	FPSIRPIYL	462
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -135	FPSIRPIYLT	463
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -136	PSIRPIYLT	464

Е. Пептиды фактора VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵

В одном варианте воплощения настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x - P - (R^2)_y$, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, обладающего последовательностью: EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO:477), R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице. В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, обладающего последовательностью:

EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO:477).

В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, обладающего последовательностью: EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO:477). В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 465-555. В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 465-555. В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 465-555. В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 465-555. В некоторых вариантах воплощения как x , так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте воплощения как x , так и y могут быть равны единице.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по

отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 7

Типичные пептиды FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -1	EVEDNIMVT	465

FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -2	EVEDNIMVTF	466
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -3	EVEDNIMVTFR	467
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -4	EVEDNIMVTFRN	468
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -5	EVEDNIMVTFRNQ	469
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -6	EVEDNIMVTFRNQA	470
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -7	EVEDNIMVTFRNQAS	471
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -8	EVEDNIMVTFRNQASR	472
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -9	EVEDNIMVTFRNQASRP	473
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -10	EVEDNIMVTFRNQASRPY	474
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -11	EVEDNIMVTFRNQASRPYS	475
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -12	EVEDNIMVTFRNQASRPYSF	476
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -13	EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY	477
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -14	VEDNIMVTF	478
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -15	VEDNIMVTFR	479
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -16	VEDNIMVTFRN	480
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -17	VEDNIMVTFRNQ	481
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -18	VEDNIMVTFRNQA	482
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -19	VEDNIMVTFRNQAS	483
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -20	VEDNIMVTFRNQASR	484
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -21	VEDNIMVTFRNQASRP	485
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -22	VEDNIMVTFRNQASRPY	486
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -23	VEDNIMVTFRNQASRPYS	487
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -24	VEDNIMVTFRNQASRPYSF	488
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -25	VEDNIMVTFRNQASRPYSFY	489
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -26	EDNIMVTFR	490
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -27	EDNIMVTFRN	491
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -28	EDNIMVTFRNQ	492
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -29	EDNIMVTFRNQA	493
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -30	EDNIMVTFRNQAS	494
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -31	EDNIMVTFRNQASR	495
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -32	EDNIMVTFRNQASRP	496
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -33	EDNIMVTFRNQASRPY	497
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -34	EDNIMVTFRNQASRPYS	498
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -35	EDNIMVTFRNQASRPYSF	499

FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -36	EDNIMVTFRNQASRPYSFY	500
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -37	DNIMVTFRN	501
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -38	DNIMVTFRNQ	502
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -39	DNIMVTFRNQA	503
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -40	DNIMVTFRNQAS	504
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -41	DNIMVTFRNQASR	505
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -42	DNIMVTFRNQASRP	506
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -43	DNIMVTFRNQASRPY	507
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -44	DNIMVTFRNQASRPYS	508
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -45	DNIMVTFRNQASRPYSF	509
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -46	DNIMVTFRNQASRPYSFY	510
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -47	NIMVTFRNQ	511
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -48	NIMVTFRNQA	512
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -49	NIMVTFRNQAS	513
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -50	NIMVTFRNQASR	514
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -51	NIMVTFRNQASRP	515
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -52	NIMVTFRNQASRPY	516
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -53	NIMVTFRNQASRPYS	517
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -54	NIMVTFRNQASRPYSF	518
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -55	NIMVTFRNQASRPYSFY	519
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -56	IMVTFRNQA	520
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -57	IMVTFRNQAS	521
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -58	IMVTFRNQASR	522
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -59	IMVTFRNQASRP	523
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -60	IMVTFRNQASRPY	524
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -61	IMVTFRNQASRPYS	525
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -62	IMVTFRNQASRPYSF	526
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -63	IMVTFRNQASRPYSFY	527
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -64	MVTFRNQAS	528
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -65	MVTFRNQASR	529
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -66	MVTFRNQASRP	530
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -67	MVTFRNQASRPY	531
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -68	MVTFRNQASRPYS	532
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -69	MVTFRNQASRPYSF	533

FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -70	MVTFRNQASRPYSFY	534
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -71	VTFRNQASR	535
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -72	VTFRNQASRP	536
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -73	VTFRNQASRPY	537
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -74	VTFRNQASRPYS	538
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -75	VTFRNQASRPYSF	539
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -76	VTFRNQASRPYSFY	540
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -77	TFRNQASRP	541
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -78	TFRNQASRPY	542
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -79	TFRNQASRPYS	543
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -80	TFRNQASRPYSF	544
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -81	TFRNQASRPYSFY	545
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -82	FRNQASRPY	546
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -83	FRNQASRPYS	547
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -84	FRNQASRPYSF	548
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -85	FRNQASRPYSFY	549
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -86	RNQASRPYS	550
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -87	RNQASRPYSF	551
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -88	RNQASRPYSFY	552
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -89	NQASRPYSF	553
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -90	NQASRPYSFY	554
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -91	QASRPYSFY	555

Г. Пептиды фактора VIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵

В одном варианте воплощения настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x - P - (R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, обладающего последовательностью: LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (SEQ ID NO:568), R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения P является аминокислотной

последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, обладающего последовательностью: LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (SEQ ID NO:568). В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, обладающего последовательностью: LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (SEQ ID NO:568). В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 556-646. В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 556-646. В одном варианте воплощения Р является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 556-646. В некоторых вариантах воплощения как x , так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте воплощения как x , так и y могут быть равны единице.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще

одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Типичные пептиды FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII2025-2045-1	LHAGMSTLF	556
FVIII2025-2045-2	LHAGMSTLFL	557
FVIII2025-2045-3	LHAGMSTLFLV	558
FVIII2025-2045-4	LHAGMSTLFLVY	559
FVIII2025-2045-5	LHAGMSTLFLVYS	560
FVIII2025-2045-6	LHAGMSTLFLVYSN	561
FVIII2025-2045-7	LHAGMSTLFLVYSNK	562
FVIII2025-2045-8	LHAGMSTLFLVYSNKC	563
FVIII2025-2045-9	LHAGMSTLFLVYSNKCQ	564
FVIII2025-2045-10	LHAGMSTLFLVYSNKCQT	565
FVIII2025-2045-11	LHAGMSTLFLVYSNKCQTP	566
FVIII2025-2045-12	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPL	567
FVIII2025-2045-13	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG	568
FVIII2025-2045-14	HAGMSTLFL	569
FVIII2025-2045-15	HAGMSTLFLV	570
FVIII2025-2045-16	HAGMSTLFLVY	571
FVIII2025-2045-17	HAGMSTLFLVYS	572
FVIII2025-2045-18	HAGMSTLFLVYSN	573
FVIII2025-2045-19	HAGMSTLFLVYSNK	574
FVIII2025-2045-20	HAGMSTLFLVYSNKC	575
FVIII2025-2045-21	HAGMSTLFLVYSNKCQ	576
FVIII2025-2045-22	HAGMSTLFLVYSNKCQT	577
FVIII2025-2045-23	HAGMSTLFLVYSNKCQTP	578
FVIII2025-2045-24	HAGMSTLFLVYSNKCQTPL	579
FVIII2025-2045-25	HAGMSTLFLVYSNKCQTPLG	580
FVIII2025-2045-26	AGMSTLFLV	581
FVIII2025-2045-27	AGMSTLFLVY	582
FVIII2025-2045-28	AGMSTLFLVYS	583
FVIII2025-2045-29	AGMSTLFLVYSN	584
FVIII2025-2045-30	AGMSTLFLVYSNK	585
FVIII2025-2045-31	AGMSTLFLVYSNKC	586

FVIII2025-2045-32	AGMSTLFLVYSNKCQ	587
FVIII2025-2045-33	AGMSTLFLVYSNKCQT	588
FVIII2025-2045-34	AGMSTLFLVYSNKCQTP	589
FVIII2025-2045-35	AGMSTLFLVYSNKCQTPL	590
FVIII2025-2045-36	AGMSTLFLVYSNKCQTPLG	591
FVIII2025-2045-37	GMSTLFLVY	592
FVIII2025-2045-38	GMSTLFLVYS	593
FVIII2025-2045-39	GMSTLFLVYSN	594
FVIII2025-2045-40	GMSTLFLVYSNK	595
FVIII2025-2045-41	GMSTLFLVYSNKC	596
FVIII2025-2045-42	GMSTLFLVYSNKCQ	597
FVIII2025-2045-43	GMSTLFLVYSNKCQT	598
FVIII2025-2045-44	GMSTLFLVYSNKCQTP	599
FVIII2025-2045-45	GMSTLFLVYSNKCQTPL	600
FVIII2025-2045-46	GMSTLFLVYSNKCQTPLG	601
FVIII2025-2045-47	MSTLFLVYS	602
FVIII2025-2045-48	MSTLFLVYSN	603
FVIII2025-2045-49	MSTLFLVYSNK	604
FVIII2025-2045-50	MSTLFLVYSNKC	605
FVIII2025-2045-51	MSTLFLVYSNKCQ	606
FVIII2025-2045-52	MSTLFLVYSNKCQT	607
FVIII2025-2045-53	MSTLFLVYSNKCQTP	608
FVIII2025-2045-54	MSTLFLVYSNKCQTPL	609
FVIII2025-2045-55	MSTLFLVYSNKCQTPLG	610
FVIII2025-2045-56	STLFLVYSN	611
FVIII2025-2045-57	STLFLVYSNK	612
FVIII2025-2045-58	STLFLVYSNKC	613
FVIII2025-2045-59	STLFLVYSNKCQ	614
FVIII2025-2045-60	STLFLVYSNKCQT	615
FVIII2025-2045-61	STLFLVYSNKCQTP	616
FVIII2025-2045-62	STLFLVYSNKCQTPL	617
FVIII2025-2045-63	STLFLVYSNKCQTPLG	618
FVIII2025-2045-64	TLFLVYSNK	619
FVIII2025-2045-65	TLFLVYSNKC	620

FVIII2025-2045-66	TLFLVYSNKCQ	621
FVIII2025-2045-67	TLFLVYSNKCQT	622
FVIII2025-2045-68	TLFLVYSNKCQTP	623
FVIII2025-2045-69	TLFLVYSNKCQTPL	624
FVIII2025-2045-70	TLFLVYSNKCQTPLG	625
FVIII2025-2045-71	LFLVYSNKC	626
FVIII2025-2045-72	LFLVYSNKCQ	627
FVIII2025-2045-73	LFLVYSNKCQT	628
FVIII2025-2045-74	LFLVYSNKCQTP	629
FVIII2025-2045-75	LFLVYSNKCQTPL	630
FVIII2025-2045-76	LFLVYSNKCQTPLG	631
FVIII2025-2045-77	FLVYSNKCQ	632
FVIII2025-2045-78	FLVYSNKCQT	633
FVIII2025-2045-79	FLVYSNKCQTP	634
FVIII2025-2045-80	FLVYSNKCQTPL	635
FVIII2025-2045-81	FLVYSNKCQTPLG	636
FVIII2025-2045-82	LVYSNKCQT	637
FVIII2025-2045-83	LVYSNKCQTP	638
FVIII2025-2045-84	LVYSNKCQTPL	639
FVIII2025-2045-85	LVYSNKCQTPLG	640
FVIII2025-2045-86	VYSNKCQTP	641
FVIII2025-2045-87	VYSNKCQTPL	642
FVIII2025-2045-88	VYSNKCQTPLG	643
FVIII2025-2045-89	YSNKCQTPL	644
FVIII2025-2045-90	YSNKCQTPLG	645
FVIII2025-2045-91	SNKCQTPLG	646

Н. Пептиды фактора VIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰

В одном варианте воплощения настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x - P - (R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, обладающего последовательностью: NPPIIARYIRLHPHTHSIRST (SEQ ID NO:659), R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80

аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, обладающего последовательностью: NPPIIARYIRLHPHTHSIRST (SEQ ID NO:659). В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, обладающего последовательностью: NPPIIARYIRLHPHTHSIRST (SEQ ID NO:659). В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 647-737. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 647-737. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 647-737. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 647-737. В некоторых вариантах воплощения как x , так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте воплощения как x , так и y могут быть равны единице.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно

являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125,

130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180
аминокислот.

Таблица 9

Типичные пептиды FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -1	NPPIIARYI	647
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -2	NPPIIARYIR	648
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -3	NPPIIARYIRL	649
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -4	NPPIIARYIRLH	650
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -5	NPPIIARYIRLHP	651
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -6	NPPIIARYIRLHPT	652
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -7	NPPIIARYIRLHPTH	653
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -8	NPPIIARYIRLHPHY	654
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -9	NPPIIARYIRLHPHYS	655
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -10	NPPIIARYIRLHPHYSI	656
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -11	NPPIIARYIRLHPHYSIR	657
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -12	NPPIIARYIRLHPHYSIRS	658
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -13	NPPIIARYIRLHPHYSIRST	659
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -14	PPIIARYIR	660
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -15	PPIIARYIRL	661
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -16	PPIIARYIRLH	662
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -17	PPIIARYIRLHP	663
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -18	PPIIARYIRLHPT	664
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -19	PPIIARYIRLHPTH	665
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -20	PPIIARYIRLHPHY	666
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -21	PPIIARYIRLHPHYS	667
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -22	PPIIARYIRLHPHYSI	668
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -23	PPIIARYIRLHPHYSIR	669
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -24	PPIIARYIRLHPHYSIRS	670
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -25	PPIIARYIRLHPHYSIRST	671
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -26	PPIIARYIRL	672
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -27	PPIIARYIRLH	673
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -28	PPIIARYIRLHP	674
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -29	PPIIARYIRLHPT	675

FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -30	PIIARYIRLHPTH	676
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -31	PIIARYIRLHPTHY	677
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -32	PIIARYIRLHPTHYS	678
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -33	PIIARYIRLHPTHYSI	679
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -34	PIIARYIRLHPTHYSIR	680
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -35	PIIARYIRLHPTHYSIRS	681
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -36	PIIARYIRLHPTHYSIRST	682
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -37	IIARYIRLH	683
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -38	IIARYIRLHP	684
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -39	IIARYIRLHPT	685
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -40	IIARYIRLHPTH	686
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -41	IIARYIRLHPTHY	687
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -42	IIARYIRLHPTHYS	688
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -43	IIARYIRLHPTHYSI	689
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -44	IIARYIRLHPTHYSIR	690
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -45	IIARYIRLHPTHYSIRS	691
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -46	IIARYIRLHPTHYSIRST	692
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -47	IARYIRLHP	693
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -48	IARYIRLHPT	694
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -49	IARYIRLHPTH	695
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -50	IARYIRLHPTHY	696
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -51	IARYIRLHPTHYS	697
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -52	IARYIRLHPTHYSI	698
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -53	IARYIRLHPTHYSIR	699
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -54	IARYIRLHPTHYSIRS	700
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -55	IARYIRLHPTHYSIRST	701
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -56	ARYIRLHPT	702
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -57	ARYIRLHPTH	703
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -58	ARYIRLHPTHY	704
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -59	ARYIRLHPTHYS	705
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -60	ARYIRLHPTHYSI	706
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -61	ARYIRLHPTHYSIR	707
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -62	ARYIRLHPTHYSIRS	708
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -63	ARYIRLHPTHYSIRST	709

FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -64	RYIRLHPTH	710
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -65	RYIRLHPTHY	711
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -66	RYIRLHPTHYS	712
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -67	RYIRLHPTHYSI	713
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -68	RYIRLHPTHYSIR	714
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -69	RYIRLHPTHYSIRS	715
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -70	RYIRLHPTHYSIRST	716
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -71	YIRLHPTHY	717
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -72	YIRLHPTHYS	718
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -73	YIRLHPTHYSI	719
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -74	YIRLHPTHYSIR	720
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -75	YIRLHPTHYSIRS	721
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -76	YIRLHPTHYSIRST	722
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -77	IRLHPTHYS	723
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -78	IRLHPTHYSI	724
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -79	IRLHPTHYSIR	725
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -80	IRLHPTHYSIRS	726
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -81	IRLHPTHYSIRST	727
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -82	RLHPTHYSI	728
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -83	RLHPTHYSIR	729
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -84	RLHPTHYSIRS	730
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -85	RLHPTHYSIRST	731
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -86	LHPTHYSIR	732
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -87	LHPTHYSIRS	733
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -88	LHPTHYSIRST	734
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -89	HPTHYSIRS	735
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -90	HPTHYSIRST	736
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -91	PTHYSIRST	737

I. Пептиды фактора VIII¹⁰²⁻¹²²

В одном варианте воплощения настоящее изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x$ - $P-(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁰²⁻¹²², обладающего

последовательностью: TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (SEQ ID NO:740), R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора $VIII^{102-122}$, обладающего последовательностью: TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (SEQ ID NO:740). В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора $VIII^{102-122}$, обладающего последовательностью: TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (SEQ ID NO:740).

В контексте настоящего изобретения пептиды $FVIII^{102-122}$ также включают пептиды $FVIII^{102-119}$. Соответственно, в одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-55 и 738-773. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-55 и 738-773. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-55 и 738-773. В одном варианте воплощения P является аминокислотной последовательностью, состоящей из SEQ ID NO: 1-55 и 738-773. В некоторых вариантах воплощения как x , так и y могут быть равны нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен единице, а y может быть равен нулю. В других вариантах воплощения x может быть равен нулю, а y может быть равен единице. В еще одном варианте воплощения как x , так и y могут быть равны единице.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями,

состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Таблица 10

Типичные пептиды FVIII¹⁰²⁻¹²²

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO:
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -738	TVVITLKNMASHPVSLHAV	738
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -739	TVVITLKNMASHPVSLHAVG	739
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -740	TVVITLKNMASHPVSLHAVGV	740
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -741	VVITLKNMASHPVSLHAV	741
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -742	VVITLKNMASHPVSLHAVG	742
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -743	VVITLKNMASHPVSLHAVGV	743
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -744	VITLKNMASHPVSLHAV	744
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -745	VITLKNMASHPVSLHAVG	745
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -746	VITLKNMASHPVSLHAVGV	746
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -747	ITLKNMASHPVSLHAV	747
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -748	ITLKNMASHPVSLHAVG	748
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -749	ITLKNMASHPVSLHAVGV	749
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -750	TLKNMASHPVSLHAV	750
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -751	TLKNMASHPVSLHAVG	751
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -752	TLKNMASHPVSLHAVGV	752
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -753	LKNMASHPVSLHAV	753
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -754	LKNMASHPVSLHAVG	754
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -755	LKNMASHPVSLHAVGV	755
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -756	KNMASHPVSLHAV	756
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -757	KNMASHPVSLHAVG	757
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -758	KNMASHPVSLHAVGV	758
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -759	NMASHPVSLHAV	759
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -760	NMASHPVSLHAVG	760
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -761	NMASHPVSLHAVGV	761
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -762	MASHPVSLHAV	762
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -763	MASHPVSLHAVG	763

FVIII ¹⁰²⁻¹²² -764	MASHPVSLHAVGV	764
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -765	ASHPVSLHAV	765
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -766	ASHPVSLHAVG	766
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -767	ASHPVSLHAVGV	767
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -768	SHPVSLHAV	768
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -769	SHPVSLHAVG	769
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -770	SHPVSLHAVGV	770
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -771	HPVSLHAVG	771
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -772	HPVSLHAVGV	772
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -773	PVSLHAVGV	773

IV. Способы получения пептидов FVIII

В еще одном аспекте настоящее изобретение дополнительно относится к способам получения пептидов FVIII. В некоторых вариантах воплощения пептиды FVIII по настоящему изобретению можно получить с помощью способа твердофазного синтеза (например, Fmoc или t-Boc) или синтеза в жидкой фазе, широко известных в данной области техники. См., например, Chan & White, Eds., Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach (Oxford University Press, 2000); Benoiton, Chemistry of Peptide Synthesis (CRC Press, 2005); Howl, Peptide Synthesis and Applications (Humana Press, 2010).

В одном варианте воплощения настоящее изобретение включает способ получения пептида FVIII, включающий: а) синтез пептида с использованием способа твердофазного синтеза или синтеза в жидкой фазе, причем пептид FVIII обладает последовательностью: $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 68, 344 и 740; R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице. В одном варианте воплощения R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40

аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот. В некоторых вариантах воплощения пептиды могут охватывать весь В-домен белка фактора VIII человека.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В других вариантах воплощения пептиды можно получить, используя рекомбинантные способы. В одном варианте воплощения

настоящее изобретение включает способ получения пептида FVIII, включающий стадии: а) получения культуры клеток, включающей вектор, кодирующий пептид FVIII, причем пептид FVIII обладает последовательностью: $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NOs:68, 344 и 740; R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице. В одном варианте воплощения R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот. В некоторых вариантах воплощения пептиды могут охватывать весь В-домен белка фактора VIII человека.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот.

последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает способ получения пептида FVIII, включающий стадии: а) получения культуры клеток, включающей полинуклеотид, кодирующий пептид FVIII, причем указанный пептид обладает последовательностью: $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NOs: 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 и 740; R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице; и б) экспрессии указанного пептида в культуре клеток.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно

являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения способов получения пептидов FVIII указанный пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Пептиды FVIII по настоящему изобретению можно получить путем экспрессии в подходящем прокариотическом или эукариотическом хозяине. Примеры эукариотических клеток

включают, без ограничения, клетки млекопитающих, например, CHO, COS, HEK 293, BHK, SK-Nер и НерG2; клетки насекомых, например, клетки SF9, клетки SF21, клетки S2 и клетки High Five; и клетки дрожжей, например, клетки *Saccharomyces* или *Schizosaccharomyces*. В одном варианте воплощения пептиды FVIII можно экспрессировать в бактериальных клетках, дрожжевых клетках, клетках насекомых, клетках птиц, клетках млекопитающих и т.п. В некоторых вариантах воплощения пептиды можно экспрессировать в линии клеток человека, линии клеток хомячка или линии клеток мыши. В одном конкретном варианте воплощения линия клеток является линией клеток CHO, BHK или HEK.

Для экспрессии пептидов FVIII можно использовать разнообразные векторы, которые можно выбрать из эукариотических и прокариотических экспрессирующих векторов. Векторы включают нуклеотидную последовательность, необходимую для экспрессии, по меньшей мере, одного из пептидов FVIII, раскрытых здесь. Примеры векторов для прокариотической экспрессии включают плазмиды, например, pRSET, pET, pBAD и т.д., причем промоторы, используемые в прокариотических экспрессирующих векторах, включают *lac*, *trc*, *trp*, *recA*, *araBAD* и т.д. Примеры векторов для эукариотической экспрессии включают: (1) для экспрессии в дрожжах – такие векторы как pAO, pPIC, pYES, pMET, использующие такие промоторы как AOX1, GAP, GAL1, AUG1 и т.д.; (2) для экспрессии в клетках насекомых – такие векторы как pMT, pAc5, pIB, pMIB, pBAC и т.д., использующие такие промоторы как PH, p10, MT, Ac5, OpIE2, gp64, polh и т.д., и (3) для экспрессии в клетках млекопитающих – такие векторы как pSVL, pCMV, pRc/RSV, pсDNA3, pBPV и т.д., и векторы, полученные из вирусных систем, например, вируса осповакцины, аденоассоциированных вирусов, вирусов герпеса, ретровирусов и т.д., использующие такие промоторы как CMV, SV40, EF-1, UbC, RSV, ADV, BPV и β -актина.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения нуклеотидные последовательности для продукции пептидов FVIII дополнительно включают другие последовательности, подходящие для контролируемой экспрессии белка, например, последовательности промоторов, энхансеры, TATA-боксы, сайты

инициации транскрипции, полилинкеры, сайты рестрикции, последовательности поли-А, последовательности процессинга белка, маркеры селекции и т.п., в целом известные специалисту в данной области техники.

Культуральные среды, используемые для клеток, продуцирующих пептиды FVIII, могут быть основаны на подходящей минимальной среде, хорошо известной в данной области техники, например, DMEM, среда Хэма F12, среда 199, McCoу или RPMI. Минимальная среда может включать ряд компонентов, в том числе аминокислоты, витамины, органические и неорганические соли и источники углеводов. Каждый ингредиент может присутствовать в количестве, поддерживающем культивирование клетки, причем такие количества в целом известны специалистам в данной области техники. Среда может включать вспомогательные вещества, например, буферные вещества, например, бикарбонат натрия, антиоксиданты, стабилизаторы для противодействия механическим нагрузкам или ингибиторы протеаз. Если необходимо, можно добавлять неионогенное поверхностно-активное вещество, например, сополимеры и/или смеси полиэтиленгликолей и полипропиленгликолей.

В некоторых вариантах воплощения культуральная среда не содержит экзогенно добавленного белка. "Не содержащий белка" и родственные термины относятся к белку из экзогенного источника или к белку, не принадлежащему клеткам культуры, которые естественным образом выделяют белки в ходе роста. В еще одном варианте воплощения культуральная среда не содержит полипептидов. В еще одном варианте воплощения культуральная среда не содержит сыворотки. В еще одном варианте воплощения культуральная среда не содержит белка животного происхождения. В еще одном варианте воплощения культуральная среда не содержит компонентов животного происхождения. В еще одном варианте воплощения культуральная среда содержит белок, например, белок животного происхождения из сыворотки, например, эмбриональной телячьей сыворотки. В еще одном варианте воплощения культура содержит экзогенно добавленные рекомбинантные белки. В еще одном варианте воплощения указанные белки получены из

сертифицированного животного, не содержащего патогенов.

Способы получения сред заданного химического состава, не содержащих белка животного происхождения, известны в данной области техники, например, в заявках US 2008/0009040 и US 2007/0212770, обе из которых включены в настоящий документ для всех целей. В одном варианте воплощения культуральная среда, используемая в способах, описанных здесь, является средой, не содержащей белка животного происхождения, или среду, не содержащую олигопептидов. В некоторых вариантах воплощения культуральная среда может быть иметь заданный химический состав. Термин "заданный химический состав", как используется здесь, означает, что среда не содержит никаких неопределенных добавок, таких как, например, экстракты компонентов животного происхождения, органы, железы, растения или дрожжи. Соответственно, каждый компонент среды заданного химического состава является точно определенным.

В некоторых вариантах воплощения способы по настоящему изобретению могут включать использование системы для культивирования клеток, работающей, например, в периодическом режиме, полунепрерывном режиме, периодическом режиме с добавлением субстрата или в непрерывном режиме. Периодическая культура может быть культурой в крупном масштабе, для которой клеточный инокулят культивируют до максимальной плотности в резервуаре или ферментере, и собирают и обрабатывают в периодическом режиме. Периодическая культура с добавлением субстрата может быть периодической культурой снабжаемой свежими питательными компонентами (например, лимитирующими рост субстратами) или добавками (например, предшественниками продуктов). Непрерывная культура может быть суспензионной культурой, непрерывно снабжаемой питательными компонентами за счет притока свежей среды, причем объем культуры, как правило, является постоянным. Аналогичным образом, непрерывная ферментация может относиться к процессу, при котором клетки или микроорганизмы поддерживаются в культуре в экспоненциальной фазе роста путем непрерывного добавления свежей среды, точно сбалансированного путем удаления суспензии клеток из

биореактора. Кроме того, реакторную систему с механическим перемешиванием можно использовать для суспензионных, проточных, хеMOSTатических культур и/или культур с микроносителем. Как правило, реакторная система с механическим перемешиванием может функционировать как любой обычный реактор с мешалкой любого типа, например, мешалкой Раштона, мешалкой типа "подводное крыло", мешалкой с наклонными лопастями или мешалкой типа гребного винта.

В некоторых вариантах воплощения способы культивирования клеток по изобретению могут включать использование микроносителя. В некоторых вариантах воплощения культивирование клеток по вариантам воплощения можно выполнить в крупных биореакторах в условиях, подходящих для обеспечения поверхностных площадей культивирования в большом объеме с целью достижения высокой плотности клеток и экспрессии белка. Одним из средств для обеспечения таких условий роста является использование микроносителей для культивирования клеток в биореакторах с механическим перемешиванием. Концепция роста клеток на микроносителях была впервые описана в статье van Wezel (van Wezel, A.L., Nature 216:64-5 (1967)) и дает возможность присоединения клеток к поверхности мелких твердых частиц, суспендированных в питательной среде. Указанные способы обеспечивают высокие отношения поверхности к объему и, следовательно, дают возможность эффективного использования питательных веществ. Кроме того, при экспрессии секретируемых белков в линиях эукариотических клеток увеличение отношения площади поверхности к объему обеспечивает более высокие уровни секреции и, следовательно, более высокий выход белка в супернатант культуры. Наконец, указанные способы позволяют легко масштабировать эукариотические экспрессирующие культуры.

Клетки, экспрессирующие пептиды FVIII, можно связать со сферическим или пористым микроносителем в ходе роста культуры клеток. Микроноситель может быть микроносителем, выбранным из группы микроносителей на основе декстрана, коллагена, пластика, желатина и целлюлозы и др. Кроме того, можно выращивать клетки до биомассы на сферических микроносителях и пересеивать клетки

при достижении окончательного количества биомассы в ферментере и до начала продукции экспрессируемого белка на пористом микроносителе, или наоборот. Подходящие сферические микроносители могут включать микроносители с гладкой поверхностью, например, Cytodex™ 1, Cytodex™ 2 и Cytodex™ 3 (GE Healthcare) и макропористые микроносители, например, Cytopore™ 1, Cytopore™ 2, Cytoline™ 1 и Cytoline™ 2 (GE Healthcare).

Специалист в данной области должен иметь в виду, что пептиды FVIII, полученные с помощью синтетических и/или рекомбинантных способов, описанных выше, могут включать природные и/или неприродные аминокислоты, в том числе аналоги аминокислот и/или имитаторы аминокислот.

V. Композиции пептидов фактора VIII для индукции иммунной толерантности

В еще одном аспекте пептиды FVIII, раскрытые здесь, могут быть включены в фармацевтическую композицию. В одном варианте воплощения настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей пептид фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, пептид фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ или пептид фактора VIII¹⁰²⁻¹²², как описано здесь.

В одном варианте воплощения фармацевтическая композиция включает пептид фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, как описано здесь. В еще одном варианте воплощения фармацевтическая композиция дополнительно включает пептид FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, пептид FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, пептид FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, пептид FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, пептид FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, пептид FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, пептид FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, пептид FVIII¹⁰²⁻¹²² или второй пептид FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, как описано здесь.

В еще одном варианте воплощения фармацевтическая композиция включает пептид фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, как описано здесь. В еще одном варианте воплощения фармацевтическая композиция дополнительно включает пептид FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, пептид FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, пептид FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, пептид FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, пептид FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, пептид FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, пептид FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, пептид FVIII¹⁰²⁻¹²² или второй пептид FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, как описано здесь.

В еще одном варианте воплощения фармацевтическая композиция включает пептид фактора VIII¹⁰²⁻¹²², как описано

здесь. В еще одном варианте воплощения фармацевтическая композиция дополнительно включает пептид FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, пептид FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, пептид FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, пептид FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, пептид FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, пептид FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, пептид FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, пептид FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ или второй пептид FVIII¹⁰²⁻¹²², как описано здесь.

В конкретном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую пептид, обладающий последовательностью: $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NOs:68, 344 и 740; R1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице. В одном варианте воплощения R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот.

В одном варианте воплощения R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R¹ и R² по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-

20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

В конкретном варианте воплощения фармацевтическая композиция дополнительно включает второй полипептид, обладающий последовательностью: $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NOs:10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 и 740; R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью,

состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице. В одном варианте воплощения R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения второй пептид FVIII состоит из

9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения второй пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения второй пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения второй пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения второй пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

А. Введение

Для введения композиций в организм человека или подопытного животного в одном аспекте композиции могут включать один или более фармацевтически приемлемых носителей. Фразы "фармацевтически" или "фармакологически" приемлемый относятся к молекулярным структурам и композициям, которые являются стабильными, ингибируют разрушение белков или пептидов, например, агрегацию и продукты расщепления, и, кроме того, не вызывают аллергических или других побочных реакций при введении посредством путей, хорошо известных в данной области техники, как описано ниже. "Фармацевтически приемлемые носители" включают любые клинически пригодные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие всасывание агенты и т.п.

Фармацевтические композиции можно вводить перорально, местно, трансдермально, парентерально, путем ингаляции, вагинально, ректально или путем внутричерепной инъекции. Термин "парентеральный", как используется здесь, включает подкожные инъекции, внутривенную, внутримышечную, интрацестермальную инъекцию или способы вливания. Наряду с этим, рассматриваются введение путем внутривенной, внутрикожной, внутримышечной, интрамаммарной, внутрибрюшинной, интратекальной, ретробульбарной, внутрилегочной инъекции и/или хирургической

имплантации в определенной области. Как правило, композиции практически не содержат пирогенов, а также других примесей, которые могут быть вредными для реципиента.

Дозировки и частота введения зависят от различных факторов, обычно учитываемых специалистами в данной области техники, включая, например, тяжесть гемофилии пациента и/или более эффективная индукция иммунной толерантности большими или меньшими дозами. Типичные суточные дозы могут варьироваться приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг. Дозы в диапазоне 0,07–700 мг пептида фактора VIII в неделю могут быть эффективными и хорошо переноситься, хотя еще более высокие еженедельные дозы могут являться подходящими и/или хорошо переносимыми. Основным определяющим фактором при определении соответствующей дозы является количество конкретного пептида фактора VIII, необходимое для достижения терапевтического эффекта в конкретном контексте. Для достижения более длительной иммунной толерантности могут потребоваться повторные введения. Однократное или многократные введения композиций можно осуществлять, используя уровни дозы и схему, выбираемые лечащим врачом.

В одном аспекте композиции согласно изобретению можно вводить посредством болюса. В качестве другого примера, пептид FVIII можно вводить путем однократной дозы. Специалисты в данной области техники легко могут оптимизировать эффективные дозировки и схемы введения согласно надлежащей медицинской практике и клиническому состоянию конкретного пациента. Частота дозировки зависит от пути введения. Оптимальную фармацевтическую композицию определяет специалист в данной области техники в зависимости от пути введения и желательной дозы. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Remington the Science and Practice of Pharmacy), 21st Ed. (2005, Lippincott Williams & Wilkins), раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Такие композиции влияют на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения введенных агентов *in vivo*. В зависимости от способа введения, подходящую

дозу рассчитывают в соответствии с массой тела, площадью поверхности тела или размером органа. Соответствующие дозировки можно установить посредством использования установленных анализов для определения уровней дозы в крови в сочетании с соответствующими данными доза-ответ. Конечную схему дозирования определяет лечащий врач с учетом различных факторов, которые изменяют действие лекарств, например, удельной активности препарата, тяжести повреждения и чувствительности пациента, возраста, состояния, массы тела, пола и диеты пациента, тяжести любой инфекции, времени введения и других клинических факторов.

В некоторых вариантах воплощения композиции, включающие пептид FVIII, раскрытый здесь, лиофилизируют перед введением. Лيوфилизацию выполняют, используя способы, распространенные в данной области техники; ее следует оптимизировать с учетом особенностей разрабатываемой композиции, как описано, например, в статьях Tang et al., Pharm Res. 21:191-200, (2004) и Chang et al., Pharm Res. 13:243-9 (1996). Способы получения фармацевтических композиций могут включать один или более из следующих стадий: добавление стабилизатора к смеси перед лиофилизацией, добавление к смеси перед лиофилизацией, по меньшей мере, одного агента, выбранного из наполнителя, агента, регулирующего осмотическое давление, и поверхностно-активного вещества. Лيوфилизированный препарат, в одном аспекте, состоит по меньшей мере из одного или более из следующего: буфера, наполнителя и стабилизатора. В указанном аспекте эффективность поверхностно-активного вещества оценивают и выбирают в случаях, когда агрегация во время стадии лиофилизации или во время восстановления становится проблемой. Для поддержания состава в стабильном диапазоне pH в ходе лиофилизации включают соответствующий буферный агент.

Стандартной практикой для восстановления лиофилизированного материала является добавление объема чистой воды или стерильной воды для инъекций (WFI) (обычно эквивалентного объему, удаленному во время лиофилизации), хотя при производстве лекарственных средств для парентерального введения иногда используют разбавленные растворы

антибактериальных агентов. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает способы получения восстановленных композиций пептида FVIII, включающие стадию добавления разбавителя к лиофилизированным композициям пептида FVIII.

В некоторых вариантах воплощения лиофилизированный материал можно восстановить в виде водного раствора. Для этого можно использовать различные водные носители, например, стерильную воду для инъекций, воду с консервантами для многодозового использования или воду, содержащую соответствующие количества поверхностно-активных веществ (например, водную суспензию, содержащую активное соединение в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для изготовления водных суспензий). В различных аспектах такие вспомогательные вещества являются суспендирующие агенты, например, без ограничения, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие агенты являются природным фосфатидом, например, без ограничения, лецитином, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, без ограничения, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, без ограничения, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами многоатомных спиртов, полученными из жирных кислот и гексита, например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами многоатомных спиртов, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, без ограничения, полиэтиленсорбитанмоноолеат. В различных аспектах указанные водные суспензии также содержат один или более консервантов, например, без ограничения, этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат.

VI. Способы лечения

Настоящее изобретение также относится к способам лечения пациента, страдающего заболеванием, связанным с белком FVIII, например, гемофилией А или приобретенной гемофилией. Такие

способы могут включать введение, по меньшей мере, одного из пептидов FVIII, описанных здесь. В частности, фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, один из пептидов FVIII, можно вводить для индукции иммунной толерантности к белку FVIII у пациента.

В некоторых вариантах воплощения способы индукции иммунной толерантности к FVIII могут включать предотвращение возникновения ингибиторов FVIII после введения FVIII. Термин "предотвращение" означает недопущение возникновения значительного обнаруживаемого иммунного ответа на FVIII. Например, организм пациента до введения белка FVIII может не содержать обнаруживаемого количества антител против фактора VIII. Тем не менее, после введения белка фактора VIII в терапевтических целях уровень обнаруживаемых антител против FVIII может возрасти, если не ввести пептид FVIII с целью индукции иммунной толерантности. Введение пептидов FVIII, раскрытых здесь, может индуцировать иммунную толерантность, тем самым внося вклад в лечение пациента, страдающего гемофилией.

В других вариантах воплощения способы индукции иммунной толерантности к белку фактора VIII могут включать лечение пациентов, у которых уже присутствуют ингибиторы фактора VIII. В указанных вариантах воплощения введение пептида FVIII может уменьшить или устранить присутствие антител против FVIII. Термин "уменьшить" означает частичное снижение иммунного ответа на белок FVIII. В некоторых вариантах воплощения снижение иммунного ответа может включать 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%-ное снижение иммунного ответа по сравнению с уровнем иммунного ответа у пациента до введения пептида FVIII. Например, процентное снижение можно анализировать путем измерения количества антител против FVIII, присутствующих в крови до и после введения пептида FVIII, используя стандартные способы определения количества присутствующих антител FVIII. В других вариантах воплощения снижение иммунного ответа может включать измерение сниженных уровней CD4⁺ Т-клеток, специфичных к FVIII, или В-клеток, специфичных к FVIII, секретирующих антитела FVIII, или сочетание всех трех показателей - Т-клеток,

В-клеток и антител против FVIII. Иммунные клетки, например, Т-клетки и В-клетки, специфичные к FVIII, можно выделить, используя способы, известные в данной области техники.

В одном аспекте настоящее изобретение включает способ индукции иммунной толерантности к FVIII у субъекта, включающий стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей пептид FVIII, как описано здесь. В конкретном варианте воплощения пептидом FVIII является пептид фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, пептид фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ или пептид фактора VIII¹⁰²⁻¹²², как описано здесь.

В одном варианте воплощения указанный способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей пептид фактора VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, как описано здесь. В еще одном варианте воплощения фармацевтическая композиция дополнительно включает пептид FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, пептид FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, пептид FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, пептид FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, пептид FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, пептид FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, пептид FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, пептид FVIII¹⁰²⁻¹²² или второй пептид FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, как описано здесь.

В еще одном варианте воплощения указанный способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей пептид фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, как описано здесь. В еще одном варианте воплощения фармацевтическая композиция дополнительно включает пептид FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, пептид FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, пептид FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, пептид FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, пептид FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, пептид FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, пептид FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, пептид FVIII¹⁰²⁻¹²² или второй пептид FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, как описано здесь.

В еще одном варианте воплощения указанный способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей пептид фактора VIII¹⁰²⁻¹²², как описано здесь. В еще одном варианте воплощения фармацевтическая композиция дополнительно включает пептид FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, пептид FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, пептид FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, пептид FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, пептид FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, пептид FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, пептид FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, пептид FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ или второй пептид FVIII¹⁰²⁻¹²², как

описано здесь.

В одном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает способ индукции иммунной толерантности к белку FVIII, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей пептид, обладающий последовательностью: $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NOs:68, 344 и 740; R1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице; тем самым индуцируя иммунную толерантность к белку FVIII у субъекта. В некоторых вариантах воплощения R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по

отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

Способы индукции иммунной толерантности могут дополнительно включать комбинированную терапию, при которой для индукции иммунной толерантности можно вводить несколько пептидов. В одном варианте воплощения способ индукции иммунной толерантности дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, второго пептида, обладающего последовательностью: $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ

ID NOs:10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 и 740; R1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице; тем самым индуцируя иммунную толерантность к белку FVIII у субъекта. В некоторых вариантах воплощения R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот. В конкретном варианте воплощения второй пептид состоит из 9-80 аминокислот. В еще одном конкретном варианте воплощения любые дополнительные аминокислоты в составе второго пептида являются природными аминокислотами. В еще одном конкретном варианте воплощения второй пептид состоит из 9-40 аминокислот в длину. В конкретном варианте воплощения второй пептид состоит из 9-80 аминокислот в длину, и любые дополнительные аминокислоты в составе второго пептида являются природными аминокислотами.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по

отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном варианте воплощения второй пептид FVIII состоит из 9-150 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-100 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения пептид FVIII состоит из 9-25 аминокислот. В других вариантах воплощения пептид FVIII состоит из от 9 до 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 аминокислот.

В конкретном варианте воплощения способа индукции иммунной толерантности, при котором вводимая фармацевтическая композиция содержит пептид, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности SEQ ID NO: 68, 344 или 740, указанная композиция дополнительно содержит второй полипептид, обладающий последовательностью: $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по

меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NO:10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 и 740; R1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение пептида FVIII, как описано здесь, для производства лекарственного средства для лечения иммунного ответа против заместительной терапии фактором VIII. В конкретном варианте воплощения пептидом FVIII является пептид FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴. В родственном аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение пептида FVIII, как описано здесь, для производства лекарственного средства для предотвращения иммунного ответа против заместительной терапии фактором VIII. В конкретном варианте воплощения пептидом FVIII является пептид FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает пептид FVIII для использования в качестве лекарственного средства. В конкретном варианте воплощения изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, обладающего последовательностью: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344), R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице, для использования в качестве лекарственного средства.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает пептид FVIII для лечения иммунного ответа против заместительной терапии FVIII. В конкретном варианте воплощения изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, обладающего последовательностью: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344), R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем

каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице, для лечения иммунного ответа против заместительной терапии FVIII.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает пептид FVIII для предотвращения иммунного ответа против заместительной терапии FVIII. В конкретном варианте воплощения изобретение относится к полипептиду, обладающему последовательностью $(R^1)_x - P - (R^2)_y$, где P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот пептида фактора VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴, обладающего последовательностью: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344), R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот, причем каждый из индексов x и y независимо равен нулю или единице, для предотвращения иммунного ответа против заместительной терапии FVIII.

VII. Иммунодиагностика

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу мониторинга заместительной терапии FVIII или терапии индукции иммунной толерантности к FVIII у субъекта, нуждающегося в этом, путем определения наличия или уровня ингибиторных антител FVIII или CD4+ Т-клеток, специфичных к FVIII, в биологическом образце, полученном у субъекта.

В одном варианте воплощения указанный способ включает способ мониторинга заместительной терапии FVIII у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: контакт биологического образца субъекта с пептидом FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, пептидом FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ или пептидом FVIII¹⁰²⁻¹²², как описано здесь, и обнаружение комплекса, образованного пептидом FVIII и ингибиторным антителом FVIII, присутствующим в образце. В одном варианте воплощения указанный способ включает определение уровня ингибиторного антитела FVIII в образце. В еще одном варианте воплощения способ включает определение уровня ингибиторного антитела FVIII в, по меньшей мере, двух образцах, взятых у субъекта в разное время, и сравнение уровней ингибиторного

антитела FVIII в указанных двух образцах, причем увеличение уровня антитела с течением времени указывает на формирование иммунного ответа против FVIII, введенного субъекту в ходе заместительной терапии FVIII.

В еще одном варианте воплощения указанный способ включает способ мониторинга терапии индукции иммунной толерантности к FVIII у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: контакт биологического образца субъекта с пептидом FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, пептидом FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ или пептидом FVIII¹⁰²⁻¹²², как описано здесь, и обнаружение комплекса, образованного пептидом FVIII и ингибиторным антителом FVIII, присутствующим в образце. В одном варианте воплощения указанный способ включает определение уровня ингибиторного антитела FVIII в образце. В еще одном варианте воплощения способ включает определение уровня ингибиторного антитела FVIII в, по меньшей мере, двух образцах, взятых у субъекта в разное время, и сравнение уровней ингибиторного антитела FVIII в указанных двух образцах, причем снижение уровня антитела с течением времени указывает на формирование иммунной толерантности к белку FVIII у субъекта.

В одном варианте воплощения указанный способ включает способ мониторинга заместительной терапии FVIII у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: контакт биологического образца субъекта с пептидом FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, пептидом FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ или пептидом FVIII¹⁰²⁻¹²², как описано здесь; и обнаружение комплекса, образованного пептидом FVIII и CD4+ Т-клеткой, специфичной к FVIII, присутствующей в образце. В одном варианте воплощения указанный способ включает определение уровня CD4+ Т-клеток, специфичных к FVIII, в образце. В еще одном варианте воплощения способ включает определение уровня CD4+ Т-клеток, специфичных к FVIII, в, по меньшей мере, двух образцах, взятых у субъекта в разное время, и сравнение уровней CD4+ Т-клеток, специфичных к FVIII, в указанных двух образцах, причем увеличение уровня антитела с течением времени указывает на формирование иммунного ответа против FVIII, введенного субъекту в ходе заместительной терапии FVIII. В конкретном варианте воплощения указанный пептид FVIII образует комплекс с

мультимером МНС II класса.

В еще одном варианте воплощения указанный способ включает способ мониторинга терапии индукции иммунной толерантности к FVIII у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: контакт биологического образца субъекта с пептидом FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶, пептидом FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ или пептидом FVIII¹⁰²⁻¹²², как описано здесь; и обнаружение комплекса, образованного пептидом FVIII и CD4+ Т-клеткой, специфичной к FVIII, присутствующей в образце. В одном варианте воплощения указанный способ включает определение уровня CD4+ Т-клеток, специфичных к FVIII, в образце. В еще одном варианте воплощения способ включает определение уровня CD4+ Т-клеток, специфичных к FVIII, в, по меньшей мере, двух образцах, взятых у субъекта в разное время, и сравнение уровней CD4+ Т-клеток, специфичных к FVIII, в указанных двух образцах, причем снижение уровня антитела с течением времени указывает на формирование иммунной толерантности к белку FVIII у субъекта. В конкретном варианте воплощения указанный пептид FVIII образует комплекс с мультимером МНС II класса.

Как должно быть понятно специалистам в данной области техники, иммунный мониторинг можно использовать, например, для облегчения лечения пациентов с гемофилией. Например, иммунный мониторинг можно использовать для определения того, предотвращает ли или снижает ли введение пептидов и/или композиций по настоящему изобретению иммунный ответ на продукт FVIII. С помощью иммунного мониторинга можно оптимизировать дозируемые количества и/или интервалы дозирования. В некоторых вариантах воплощения вводимые дозирования могут быть специально разработаны на основе результатов иммунного мониторинга предотвращения или снижения антител против FVIII. Кроме того, можно определить интервалы дозирования, а также дозируемые количества для конкретного пациента или группы пациентов.

А. Способы идентификации Т-клеток, специфичных к FVIII

В еще одном аспекте настоящее изобретение включает способы идентификации антиген-специфичных Т-клеток, в частности, Т-клеток, специфичных к белку FVIII и пептидам FVIII, описанных здесь. Такие способы можно, например, использовать для

иммунодиагностики, например, иммунного мониторинга пациента. В одном варианте воплощения настоящее изобретение включает в себя способ идентификации Т-клеток, специфичных к пептиду FVIII, включающий а) объединение множества $CD4^+$ Т-клеток с пептидом FVIII, образовавшим комплекс с мультимером МНС II класса, причем пептид FVIII обладает последовательностью: $(R^1)_x-P-(R^2)_y$, где Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежных аминокислот последовательности, выбранной из SEQ ID NO:68, 344 и 740; R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице; и б) идентификацию, по меньшей мере, одного из членов множества $CD4^+$ Т-клеток, специфичного к пептиду, находящемуся в комплексе с мультимером МНС II класса. В некоторых вариантах воплощения R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот, а R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-40 аминокислот.

В некоторых вариантах воплощения пептиды FVIII, раскрытые здесь, можно использовать для получения реагентов, подходящих для прямого окрашивания FVIII-специфичных Т-клеток. Так, например, мультимеры МНС II класса, представляющие пептиды FVIII по настоящему изобретению, могут включать различные формы, например, тетрамер МНС II класса. Указанные молекулы МНС II класса могут быть дополнительно модифицированы для включения диагностического агента. В качестве альтернативы пептиды FVIII, образующие комплекс с мультимерами МНС II класса, могут включать диагностический агент. Диагностические агенты (т.е. обнаруживаемая группа), применяемые в настоящем изобретении, могут включать агенты, используемые в данной области техники для иммунного мониторинга. Например, FVIII-специфические Т-клетки можно идентифицировать и/или выделить, основываясь на обнаружении диагностического агента, связанного с пептидом FVIII, описанным здесь, представленным тетрамером МНС II

класса. Подходящие диагностические агенты могут включать флуоресцентный агент, хемилюминесцентный агент, радиоактивный агент, контрастное вещество и т.п. Подходящие флуоресцентные агенты включают агенты, обычно используемые в проточной цитометрии, и могут включать флуоресцеинизотиоцианат, R-фикоэритрин, тexasский красный, Cy3, Cy5, Cy5.5, Cy7, и их производные, но не ограничиваются ими.

В некоторых вариантах воплощения пептид FVIII можно использовать для повторного стимулирования *in vitro* CD4⁺ Т-клеток, специфичных к FVIII. В указанных вариантах воплощения повторную стимуляцию Т-клеток можно отслеживать путем обнаружения пролиферации, секреции цитокинов или хемокинов, или стимуляции или подавления некоторых маркеров активации, известных специалистам в данной области техники.

В некоторых вариантах воплощения обнаружение диагностического агента можно использовать для идентификации и/или выделения Т-клеток, специфичных к пептидам FVIII, раскрытых здесь. Например, вышеуказанные реагенты (например, пептид, тетрамер МНС II класса и диагностический агент) можно использовать для отслеживания FVIII-специфических Т-клеток *in vitro* или *ex vivo*. В некоторых вариантах воплощения Т-клетки можно дополнительно выделить и охарактеризовать, используя различные способы, известные в данной области техники, такие как проточная цитометрия, например, флуоресцентную сортировку клеток (FACS) и/или ПЦР, например, ПЦР с использованием ДНК отдельной клетки.

Для выполнения анализов иммунного мониторинга Т-клетки, связывающие комплекс "пептид FVIII - мультимер МНС II класса", включают CD4⁺ Т-клетки и могут быть выделены из организма пациента с помощью различных способов, общеизвестных в данной области техники. Например, Т-клетки можно выделить и очистить из крови пациента, органов или других тканей. Выделение и идентификация FVIII-специфичных Т-клеток может использоваться при различных вариантах применения в иммунодиагностике. В некоторых вариантах воплощения пептиды FVIII или связанные с ними реагенты можно использовать для иммунного мониторинга

FVIII-специфичных Т-клеток при клинической разработке нового продукта FVIII. В других вариантах воплощения пептиды FVIII можно использовать для иммунного мониторинга FVIII-специфичных Т-клеток при терапии индукции иммунной толерантности. В других вариантах воплощения пептиды FVIII можно использовать для иммунного мониторинга FVIII-специфичных Т-клеток во время лечения FVIII.

VIII. Наборы по изобретению

Настоящее изобретение также обеспечивает наборы для облегчения и/или стандартизованного использования композиций, представленных в настоящем изобретении, а также облегчения реализации способов по настоящему изобретению. Материалы и реагенты для осуществления указанных различных способов можно представить в виде наборов для облегчения реализации указанных способов. Как используется здесь, термин "набор" используется по отношению к комбинации изделий, облегчающих процесс, анализ или манипуляцию.

Наборы могут содержать химические реагенты (например, пептиды FVIII или полинуклеотиды, кодирующие пептиды FVIII), а также другие компоненты. Кроме того, наборы по настоящему изобретению могут также включать, например, не ограничиваясь ими, аппарат и реагенты для отбора и/или очистки образцов, аппарат и реагенты для сбора и/или очистки продукта, реагенты для трансформации бактериальных клеток, реагенты для трансфекции эукариотических клеток, предварительно трансформированные или трансфицированные клетки-хозяева, пробирки для образцов, держатели, лотки, стойки, планшеты, чашки, инструкции для пользователя набора, растворы, буферы или другие химические реагенты, образцы, предназначенные для стандартизации, нормирования, и/или контрольные образцы. Наборы по настоящему изобретению также могут быть упакованы для надлежащего хранения и безопасной доставки, например, в коробку с крышкой.

В некоторых вариантах воплощения, например, наборы по настоящему изобретению могут обеспечивать пептид FVIII по изобретению, полинуклеотидный вектор (например, плазмиду),

кодирующий пептид FVIII по изобретению, клетки бактериальных штаммов, подходящие для клонирования вектора, и реагенты для очистки экспрессированных слитых белков. В качестве альтернативы, набор по настоящему изобретению может обеспечивать реагенты, необходимые для осуществления мутагенеза пептида FVIII для получения консервативно модифицированного варианта пептида FVIII.

Набор может содержать одну или более композиций по изобретению, например, один или множество пептидов FVIII или один или множество полинуклеотидов, кодирующих пептиды FVIII. В качестве альтернативы, набор может содержать реагенты (например, пептид, тетрамер МНС II класса и диагностический агент) для осуществления иммунного мониторинга у пациента.

Набор по изобретению также может содержать одну или множество молекул рекомбинантных нуклеиновых кислот, кодирующих пептиды FVIII, которые могут быть одинаковыми или различными, и может дополнительно включать, например, функционально связанный второй полинуклеотид, содержащий или кодирующий сайт, распознаваемый эндонуклеазой рестрикции, или сайт, распознаваемый рекомбиназой, или любой полипептид, представляющий интерес. Кроме того, набор может содержать инструкции по применению компонентов набора, в частности, композиций по изобретению, которые содержатся в наборе.

IX. Конкретные варианты воплощения

В одном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает пептид FVIII, состоящий из непрерывной последовательности из девяти аминокислот, по меньшей мере, на 85% идентичной девяти смежным аминокислотам следующей аминокислотной последовательности: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344), причем указанный пептид обладает формулой: $(R^1)_x$ -пептид- $(R^2)_y$, где R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из индексов x и y независимо друг от друга равен нулю или единице.

В одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или

совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-80 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-70 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-60 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-50 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-40 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-30 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-20 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-10 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 по отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из 1-5 аминокислот. В еще одном варианте воплощения R^1 и R^2 в отдельности или совместно являются аминокислотными последовательностями, состоящими из от 1 до 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 или 80 аминокислот.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных пептидов как x , так и y равны нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных пептидов x равен единице, а y равен нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных пептидов x равен нулю, а y равен единице.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных пептидов

как x , так и y равны единице.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных пептидов указанная непрерывная последовательность из девяти аминокислот идентична девяти смежным аминокислотам в составе аминокислотной последовательности: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344).

В одном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую пептид FVIII, состоящий из непрерывной последовательности из девяти смежных аминокислот, по меньшей мере, на 85% идентичной девяти смежным аминокислотам следующей аминокислотной последовательности: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344), причем указанный пептид обладает формулой: $(R^1)_x$ -пептид- $(R^2)_y$, где R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из индексов x и y независимо друг от друга равен нулю или единице.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных композиций как x , так и y равны нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных композиций x равен единице, а y равен нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных композиций x равен нулю, а y равен единице.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных композиций как x , так и y равны единице.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных композиций указанная композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один пептид, состоящий из непрерывной последовательности из девяти аминокислот, которая, по меньшей мере, на 85% идентична девяти смежным аминокислотам в составе аминокислотной последовательности, независимо выбранной из группы, состоящей из GEVGDTLLIIFKNQASRPYNI (SEQ ID NO:159), PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (SEQ ID NO:250), EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO:477), LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (SEQ ID NO:568), NPPIIARYIRLHPHTHSIRST (SEQ ID NO:659), TVVITLKNMASHPVSLHA (SEQ ID NO:10), AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO:68) и TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (SEQ ID NO:740), причем максимальная длина, по меньшей мере,

одного пептида составляет 80 аминокислот, а любые дополнительные аминокислоты в составе, по меньшей мере, одного пептида являются природными аминокислотами.

В одном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает способ индукции иммунной толерантности к FVIII у субъекта, включающий стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей пептид FVIII, состоящий из непрерывной последовательности из девяти аминокислот, по меньшей мере, на 85% идентичной девяти смежным аминокислотам в составе следующей аминокислотной последовательности: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344), причем указанный пептид обладает формулой: (R1)_x-пептид-(R2)_y, где R¹ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R² является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из индексов x и y независимо друг от друга равен нулю или единице; тем самым индуцируя иммунную толерантность к белку FVIII у субъекта.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один пептид, состоящий из непрерывной последовательности из девяти аминокислот, которая, по меньшей мере, на 85% идентична девяти смежным аминокислотам в составе аминокислотной последовательности, независимо выбранной из группы, состоящей из GEVGDTLLIIFKNQASRPYNI (SEQ ID NO:159), PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (SEQ ID NO:250), EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO:477), LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (SEQ ID NO:568), NPPIIARYIRLHPHTHSIRST (SEQ ID NO:659), TVVITLKNMASHPVSLHA (SEQ ID NO:10), AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO:68) и TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (SEQ ID NO:740), причем максимальная длина, по меньшей мере, одного пептида составляет 80 аминокислот, а любые дополнительные аминокислоты в составе, по меньшей мере, одного пептида являются природными аминокислотами.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов введение фармацевтической композиции предотвращает образование антител против фактора VIII у субъекта.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов введение фармацевтической композиции снижает количество антител против фактора VIII, присутствующих у субъекта.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов как x , так и y равны нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов x равен единице, а y равен нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов x равен нулю, а y равен единице.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов как x , так и y равны единице.

В одном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает способ получения пептида FVIII, включающий стадии:

а) обеспечения культуры клеток, включающих вектор, кодирующий пептид FVIII, состоящий из непрерывной последовательности из девяти аминокислот, по меньшей мере, на 85% идентичной девяти смежным аминокислотам в составе следующей аминокислотной последовательности: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344), причем указанный пептид обладает формулой: $(R1)_x$ -пептид- $(R2)_y$, где $R1$ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; $R2$ является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из индексов x и y независимо друг от друга равен нулю или единице;

и б) экспрессии указанного пептида в культуре клеток.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов как x , так и y равны нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов x равен единице, а y равен нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов x равен нулю, а y равен единице.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов как x , так и y равны единице.

В одном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает способ получения пептида FVIII, включающий стадии:

а) синтеза пептида с помощью способов твердофазного синтеза или синтеза в жидкой фазе, причем указанный пептид состоит из

непрерывной последовательности из девяти аминокислот, по меньшей мере, на 85% идентичной девяти смежным аминокислотам в составе следующей аминокислотной последовательности: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344), и обладает формулой: $(R1)_x$ -пептид- $(R2)_y$, где R1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из индексов x и y независимо друг от друга равен нулю или единице.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов как x, так и y равны нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов x равен единице, а y равен нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов x равен нулю, а y равен единице.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов как x, так и y равны единице.

В одном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает способ идентификации Т-клеток, специфичных к пептидам FVIII, включающий стадии: а) объединения множества CD4+ Т-клеток с пептидом FVIII, находящимся в комплексе с мультимером МНС II класса, причем пептид FVIII состоит из непрерывной последовательности из девяти аминокислот, по меньшей мере, на 85% идентичной девяти смежным аминокислотам в составе следующей аминокислотной последовательности: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344), и обладает формулой: $(R1)_x$ -пептид- $(R2)_y$, где R1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; R2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; а каждый из индексов x и y независимо друг от друга равен нулю или единице; и б) идентификации, по меньшей мере, одного из членов множества CD4+ Т-клеток, специфичного к пептиду, находящемуся в комплексе с мультимером МНС II класса.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов мультимер МНС II класса является тетрамером МНС II класса.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов

пептид или мультимер МНС II класса дополнительно включают диагностический агент.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов диагностический агент идентифицирует, по меньшей мере, один член множества CD4⁺ Т-клеток, специфичный к указанному пептиду.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов указанный способ дополнительно включает выделение, по меньшей мере, одного члена множества CD4⁺ Т-клеток, специфичного к указанному пептиду, на основании обнаружения диагностического агента.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов указанный, по меньшей мере, один член множества CD4⁺ Т-клеток выделяют с помощью проточной цитометрии.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов как x , так и y равны нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов x равен единице, а y равен нулю.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов x равен нулю, а y равен единице.

В конкретном варианте воплощения вышеописанных способов как x , так и y равны единице.

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано следующими примерами, но не ограничивается ими.

Х. ПРИМЕРЫ

Пример 1

С целью лучшей имитации молекулы МНС II класса человека для идентификации пептидов FVIII разработали модель гемофилии А мыши, содержащей химерную молекулу МНС II класса, несущую специфический сайт связывания HLA-DRB1*1501 человека. Выполнили возвратное скрещивание указанной мыши с мышью, характеризующейся полным нокаутом всех генов МНС II класса мыши (Reipert et al., J. Thromb. Haemost. 7 Suppl. 1:92-97 (2009)). В этой новой модели трансгенной мыши все ответы CD4⁺ Т-клеток были опосредованы молекулой МНС II класса человека. Указанную модель мыши использовали для идентификации пептидов FVIII, представленных HLA-DRB1*1501, вызывавшим иммунный ответ против

FVIII у указанных мышей.

Материалы и способы

FVIII: Рекомбинантный FVIII (rFVIII) человека получали как нерасфасованный продукт, не содержащий альбумина (Baxter Neuchatel) и продукт FVIII для клинического применения, содержащий сахарозу (Advate, Baxter, Вестлейк-Виллидж, штат Калифорния, США).

Модель гемофилии мыши HLA-DRB15 E17: Мыши HLA-DRB1*1501^{+/-} E17^{-/-} соответствовали описанию в статье Reipert et al., J.Thromb. Haemost. 7 Suppl. 1:92-97 (2009). Все мыши являлись самцами в возрасте от 8 до 12 недель на момент начала эксперимента.

Иммунизация рекомбинантным FVIII человека: Мыши HLA-DRB1*1501^{+/-} E17^{-/-} получали от 4 до 8 внутривенных или подкожных доз по 0,2 мкг или 1 мкг rFVIII человека с недельными интервалами. rFVIII разбавляли в исходном буфере препарата или физиологическом растворе с фосфатным буфером по Дульбекко, содержащем кальций и магний (DPBS; Sigma Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, США).

Получение клеток: Селезенки получали через 3-7 суток после последней иммунизации rFVIII. Клетки селезенки измельчали и пропускали через сито для клеток с ячейками 70 мкм (Becton Dickinson, Франклин-Лейкс, штат Нью-Джерси, США). Одиночные клетки собирали в культуральную среду: RPMI 1640 (Gibco, Invitrogen, Life Technologies, Карлсбад, штат Калифорния, США) с добавлением 10% предварительно отобранной эмбриональной телячьей сыворотки (FCS; Hyclone, Логан, штат Юта, США), 2 mM L-глутамина, 100 ед/мл пенициллина/стрептомицина (и то, и другое от Gibco) и 5×10^{-5} M меркаптоэтанола (Sigma-Aldrich). Эритроциты лизировали, используя гипотонический буфер (pH 7,2), состоявший из 0,15 M хлорида аммония, 10 mM бикарбоната калия (и то, и другое от Merck, Дармштадт, Германия) и 0,1 mM этилендиаминтетрауксусной кислоты (Sigma-Aldrich). Клетки промывали и подсчитывали, используя счетчик Coulter Counter Z1.

Получение Т-клеточных гибридом для идентификации пептидов FVIII

Повторная стимуляция клеток селезенки rFVIII человека *in vitro*: Клетки селезенки повторно стимулировали в присутствии 20 мкг/мл FVIII человека в культуральной среде в концентрации $1,5 \times 10^6$ клеток/мл в течение 3 или 10 суток. Культуральную среду для 10-суточных культур обновляли через 6 суток.

Слияние Т-клеток мыши с клетками BW: Повторно стимулированные *in vitro* культуры клеток селезенки и клетки BW ($\alpha\beta$ -) дважды промывали бессывороточной культуральной средой, а затем объединяли в соотношении от 1:3 до 1:10 (Т-клетки : клетки BW). Линия клеток BW происходила от AKR/J Т-клеточной лимфомы мыши. Поверхность указанных клеток не содержала Т-клеточных рецепторов ($\alpha\beta$ -), и поэтому любой Т-клеточный рецептор после слияния с клетками селезенки мыши происходил от партнера по слиянию. После третьей стадии промывки супернатант удаляли. Условий слияния достигали путем добавления 1 мл полиэтиленгликоля (ПЭГ, 50% HybiMax, Sigma-Aldrich) в течение 45 секунд. Еще через 45 секунд инкубирования последовательно добавляли 50 мл бессывороточной среды для предотвращения токсического действия ПЭГ. Клетки центрифугировали при 1300 об/мин в течение 5 минут без принудительного торможения, образуя очень плотный осадок. Супернатант отбрасывали и очень медленно добавляли новые 50 мл бессывороточной среды, не нарушая осадка. Пробирку медленно переворачивали до ресуспендирования клеток и центрифугировали, как описано ранее. Указанную операцию выполняли дважды для удаления остаточного ПЭГ. На последней стадии промывки использовали культуральную среду. Затем клетки разбавляли и культивировали в 96-луночных планшетах. Через 48 часов культуральную среду заменяли на селективную среду (добавка НАТ к среде, Sigma Aldrich) и отбирали растущие клоны. Культивирование на селективной среде продолжали в течение 2 недель, после чего среду вновь заменяли на обычную культуральную среду.

Специфичность FVIII-специфических Т-клеточных гибридом к пептидам: Т-клеточные гибридомы тестировали на их антигенную

специфичность. Для этой цели 1×10^5 клеток культивировали совместно с антигенпрезентирующими клетками. Авторы изобретения использовали либо 5×10^4 клеток Mgar (экспрессирующих HLA-DRB1*1501), либо 1×10^5 целых клеток селезенки, полученных из наивных HLA-DRB1*1501-E17 мышей. Клетки инкубировали с 10 мкг/мл rFVIII человека или 1 мкг/мл пулов пептид/пептид в течение 24 часов при 37°C, 5% CO₂. Супернатанты собирали и измеряли высвобождение IL-2 в культуральный супернатант, используя твердофазный ИФА IL-2 (BioLegend, Сан-Диего, штат Калифорния, США) или IL-2 Bio-Plex (Bio-Rad Laboratories, Херкулиз, штат Калифорния, США) в соответствии с протоколом изготовителя. Высвобождение IL-2 ≥ 20 мкг/мл в присутствии, но не в отсутствие FVIII (или пептидов), считали положительным, или, в качестве альтернативы, 10-кратное увеличение высвобождения IL-2 в присутствии FVIII по сравнению с отсутствием FVIII считали положительным.

Субклонирование Т-клеточных гибридом: Все клоны субклонировали для гарантии того, что каждый клон представлял собой только один тип Т-клеточной гибридомы. Клоны гибридом разбавляли до предельного разведения 0,3 клетки/лунку и совместно культивировали с 200 питающих клеток/лунку. Питающие клетки получили путем обработки клеток-партнеров по слиянию (клеток BW) митомицином С. 2×10^8 клеток BW обрабатывали 0,1 мг митомицина С из *Streptomyces caespitosus* (Sigma Aldrich) в течение 10 минут при комнатной температуре и 25 минут при 37°C, 5% CO₂ в инкубаторе. Отбирали пять растущих субклонов на клон и проверяли их специфичность к FVIII.

Пулы пептидов FVIII, использованные для определения специфичности Т-клеточных гибридом: Пулы пептидов FVIII получали, используя способ SPOT-синтеза, как описано в статье Ay et al. (Biopolymers 88:64-75 (2007)). Вкратце, 15-мерные пептиды синтезировали на двух идентичных целлюлозных мембранах. Мембраны разрезали на вертикальные и горизонтальные полосы. Пептиды высвобождали с полос мембран и использовали в качестве пулов пептидов в тестах специфичности, как описано выше.

Пептиды растворяли в ДМСО (Hybrimax, Sigma Aldrich) и дополнительно разбавляли PBS.

Результаты

Был получен 181 FVIII-специфический клон гибридом. Указанные клоны подвергли скринингу, используя пептидную библиотеку, охватывающую весь FVIII человека. Использовали 15-мерные пептиды, смещенные на три аминокислоты. Используя этот подход, идентифицировали шесть различных областей FVIII, содержащих пептиды, связывающиеся с HLA-DRB1*1501. Авторы изобретения обнаружили два пептидных домена в домене A1, два пептида в домене A2, один в домене B, два в домене A3, и один пептидный домен в домене C1 FVIII человека. Пептид FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ не был описан ранее (Таблица 11). Пептиды FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, FVIII⁵⁴⁵⁻⁵⁵⁹, FVIII¹⁷⁸⁸⁻¹⁸⁰² и FVIII²¹⁶¹⁻²¹⁷⁵ уже были идентифицированы в заявке WO 09/071886, где использовали компьютерные программы для прогнозирования, а затем - технологию Т-клеточных гибридом. Пептид FVIII²⁰³⁰⁻²⁰⁴⁴ был раскрыт в WO 03/087161. Пептид FVIII²¹⁶¹⁻²¹⁸⁰ уже был опубликован в статье Jacquemin et al., Blood 101(4):1351-8 (2003).

Таблица 11

Области фактора VIII, включающие Т-клеточные эпитопы

Области, включающие Т- клеточные эпитопы	Аминокислотная последовательность	Раскрытия
FVIII ¹⁰²⁻¹²²	TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (SEQ ID NO:740)	FVIII ¹⁰⁷⁻¹²¹ раскрыт в WO 2003/087161 FVIII ¹⁰⁰⁻¹¹⁸ раскрыт в WO 2009/095646
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶	AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (SEQ ID NO:68)	FVIII ²⁵³⁻²⁶⁸ раскрыт в WO 2009/095646
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴	GEVGDTLLIIFKNQASRPYNI	FVIII ⁴⁷⁵⁻⁴⁹⁵

	(SEQ ID NO:159)	раскрыт в WO 2009/071886 FVIII ⁴⁷⁷⁻⁴⁹⁵ раскрыт в WO 2009/095646
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰	PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (SEQ ID NO:250)	FVIII ⁵⁴²⁻⁵⁶² раскрыт в WO 2009/071886 FVIII ⁵⁴⁵⁻⁵⁶⁹ раскрыт в WO 2009/095646
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT (SEQ ID NO:344)	Пептид по настоящему изобретению
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵	EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (SEQ ID NO:477)	FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ раскрыт в WO 2009/071886 FVIII ¹⁷⁸⁷⁻¹⁸⁰⁵ раскрыт в WO 2009/095646
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (SEQ ID NO:568)	FVIII ²⁰³⁰⁻²⁰⁴⁴ раскрыт в WO 2003/087161
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰	NPPIIARYIRLHPTHYSIRST (SEQ ID NO:659)	FVIII ²¹⁵⁸⁻²¹⁷⁸ раскрыт в WO 2009/071886 и FVIII ²¹⁶¹⁻²¹⁸⁰ Jacquemin et al., supra. FVIII ²¹⁶⁴⁻²¹⁸³ раскрыт в WO 2003/087161 FVIII ²¹⁶⁴⁻²¹⁸⁸ раскрыт в WO 2009/095646

Понятно, что примеры и варианты воплощения, описанные здесь, предназначены только для иллюстративных целей, и в их свете специалисты в данной области техники могут предложить различные модификации или изменения, которые должны быть включены в рамки настоящей заявки и прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые здесь, полностью включены в настоящий документ посредством ссылок для любых целей.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> BAXTER INTERNATIONAL INC.
BAXTER HEALTHCARE S.A.

<120> ПЕПТИДЫ ФАКТОРА VIII ДЛЯ ИНДУКЦИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ И
ИММУНОДИАГНОСТИКИ

<130> 008073-5030-US

<140>

<141>

<150> 61/502,476

<151> 2011-06-29

<150> 61/467,894

<151> 2011-03-25

<150> 61/407,402

<151> 2010-10-27

<160> 773

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met

1 5

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala

1 5 10

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser

1 5 10

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His

1 5 10

<210> 5
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 5
 Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
 1 5 10

<210> 6
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6
 Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
 1 5 10

<210> 7
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 7
 Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser
 1 5 10 15

<210> 8
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10 15

<210> 9
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9
 Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10 15

His

<210> 10
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10 15

His Ala

<210> 11
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala
 1 5

<210> 12
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser
 1 5 10

<210> 13
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 13
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His
 1 5 10

<210> 14
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
 1 5 10

<210> 15
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 15
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
 1 5 10

<210> 16
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 16
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser
 1 5 10

<210> 17
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 17
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10 15

<210> 18
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
 1 5 10 15

<210> 19
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 19
 Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
 1 5 10 15

Ala

<210> 20
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 20
 Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser
 1 5

<210> 21
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 21
 Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His
 1 5 10

<210> 22
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 22
 Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
 1 5 10

<210> 23
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 23
 Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
 1 5 10

<210> 24
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 24
 Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser
 1 5 10

<210> 25
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 25
 Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10

<210> 26
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 26
 Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
 1 5 10 15

<210> 27
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 27
 Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
 1 5 10 15

<210> 28
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 28
 Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His
 1 5

<210> 29
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 29
 Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
 1 5 10

<210> 30
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30
 Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
 1 5 10

<210> 31
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 31
 Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser
 1 5 10

<210> 32
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32
 Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10

<210> 33
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 33
 Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
 1 5 10

<210> 34
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 34
 Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
 1 5 10 15

<210> 35
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 35

Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
 1 5

<210> 36
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36
 Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
 1 5 10

<210> 37
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 37
 Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser
 1 5 10

<210> 38
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38
 Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10

<210> 39
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 39
 Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
 1 5 10

<210> 40
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 40
 Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
 1 5 10

<210> 41
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 41
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
 1 5

<210> 42
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 42
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser
 1 5 10

<210> 43
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 43
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10

<210> 44
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 44
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
 1 5 10

<210> 45
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 45
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
 1 5 10

<210> 46
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 46
 Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser
 1 5

<210> 47
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 47
 Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10

<210> 48
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 48

Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
1 5 10

<210> 49

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
1 5 10

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
1 5

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
1 5 10

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
1 5

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
1 5 10

<210> 55
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 55
 Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala
 1 5

<210> 56
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 56
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn
 1 5

<210> 57
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 57
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly
 1 5 10

<210> 58
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 58
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr
 1 5 10

<210> 59
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 59
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val
 1 5 10

<210> 60
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 60
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn
 1 5 10

<210> 61
 <211> 14

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 61
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
 1 5 10

<210> 62
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 62
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser
 1 5 10 15

<210> 63
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10 15

<210> 64
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 64
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10 15

Pro

<210> 65
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 65
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10 15

Pro Gly

<210> 66
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10 15

Pro Gly Leu

<210> 67
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 67
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10 15

Pro Gly Leu Ile
 20

<210> 68
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 68
 Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10 15

Pro Gly Leu Ile Gly
 20

<210> 69
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 69
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly
 1 5

<210> 70
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 70
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr
 1 5 10

<210> 71
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 71
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val
 1 5 10

<210> 72
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 72
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn
 1 5 10

<210> 73
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 73
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
 1 5 10

<210> 74
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 74
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser
 1 5 10

<210> 75
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 75
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10 15

<210> 76
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 76
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10 15

<210> 77
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 77
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10 15

Gly

<210> 78
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 78
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10 15

Gly Leu

<210> 79
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 79
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10 15

Gly Leu Ile

<210> 80
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 80
 Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10 15

Gly Leu Ile Gly
 20

<210> 81
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 81
 Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr
 1 5

<210> 82
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 82
 Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val
 1 5 10

<210> 83
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 83
 Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn
 1 5 10

<210> 84
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 84
 Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
 1 5 10

<210> 85
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 85
 Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser
 1 5 10

<210> 86
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 86
 Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10

<210> 87
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 87
 Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10 15

<210> 88
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 88
 Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
 1 5 10 15

<210> 89
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 89

Pro	Lys	Met	His	Thr	Val	Asn	Gly	Tyr	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	Pro	Gly
1				5					10					15	

Leu

<210> 90
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

Pro	Lys	Met	His	Thr	Val	Asn	Gly	Tyr	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	Pro	Gly
1				5					10					15	

Leu Ile

<210> 91
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

Pro	Lys	Met	His	Thr	Val	Asn	Gly	Tyr	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	Pro	Gly
1				5					10					15	

Leu Ile Gly

<210> 92
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

Lys	Met	His	Thr	Val	Asn	Gly	Tyr	Val
1				5				

<210> 93
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

Lys	Met	His	Thr	Val	Asn	Gly	Tyr	Val	Asn
1				5				10	

<210> 94
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

Lys	Met	His	Thr	Val	Asn	Gly	Tyr	Val	Asn	Arg
1				5				10		

<210> 95
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 95
 Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser
 1 5 10

<210> 96
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 96
 Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10

<210> 97
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 97
 Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10

<210> 98
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 98
 Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
 1 5 10 15

<210> 99
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 99
 Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
 1 5 10 15

<210> 100
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 100
 Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
 1 5 10 15

Ile

<210> 101
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 101
 Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
 1 5 10 15

Ile Gly

<210> 102
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 102
 Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn
 1 5

<210> 103
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 103
 Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
 1 5 10

<210> 104
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 104
 Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser
 1 5 10

<210> 105
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 105
 Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10

<210> 106
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 106
 Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10

<210> 107
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 107
 Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
 1 5 10

<210> 108
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 108
 Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
 1 5 10 15

<210> 109
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 109
 Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
 1 5 10 15

<210> 110
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 110
 Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
 1 5 10 15

Gly

<210> 111
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 111
 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
 1 5

<210> 112
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 112
 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser
 1 5 10

<210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 113
 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10

<210> 114
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 114
 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10

<210> 115
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 115
 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
 1 5 10

<210> 116
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 116
 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

<210> 117
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 117
 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
 1 5 10 15

<210> 118
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 118
 His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 1 5 10 15

<210> 119
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 119
 Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser
 1 5

<210> 120
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 120
 Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5 10

<210> 121
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 121
 Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10

<210> 122
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 122
 Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
 1 5 10

<210> 123
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 123
 Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

<210> 124
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 124
 Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
 1 5 10

<210> 125
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 125

Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 1 5 10 15

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu
 1 5

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5 10

<210> 128

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
 1 5 10

<210> 129

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

<210> 130

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
 1 5 10

<210> 131

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 1 5 10

<210> 132
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 132
 Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro
 1 5

<210> 133
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 133
 Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
 1 5 10

<210> 134
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 134
 Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
 1 5 10

<210> 135
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 135
 Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
 1 5 10

<210> 136
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 136
 Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 1 5 10

<210> 137
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 137
 Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly
 1 5

<210> 138
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 138

Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
1 5 10

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
1 5 10

<210> 140

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
1 5 10

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
1 5

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
1 5 10

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
1 5 10

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile
1 5

<210> 145
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 145
 Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 1 5 10

<210> 146
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 146
 Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly
 1 5

<210> 147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 147
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile
 1 5

<210> 148
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 148
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
 1 5 10

<210> 149
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 149
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe
 1 5 10

<210> 150
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 150
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys
 1 5 10

<210> 151
 <211> 13

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 151
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn
 1 5 10

<210> 152
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 152
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln
 1 5 10

<210> 153
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 153
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala
 1 5 10 15

<210> 154
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 154
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10 15

<210> 155
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 155
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10 15

Arg

<210> 156
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 156
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10 15

Arg Pro

<210> 157
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 157
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10 15

Arg Pro Tyr

<210> 158
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 158
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10 15

Arg Pro Tyr Asn
 20

<210> 159
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 159
 Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10 15

Arg Pro Tyr Asn Ile
 20

<210> 160
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 160
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
 1 5

<210> 161
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 161
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe
 1 5 10

<210> 162
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 162
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys
 1 5 10

<210> 163
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 163
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn
 1 5 10

<210> 164
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 164
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln
 1 5 10

<210> 165
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 165
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala
 1 5 10

<210> 166
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 166
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10 15

<210> 167
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 167
 Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

<210> 168
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 168

Glu	Val	Gly	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ile	Phe	Lys	Asn	Gln	Ala	Ser	Arg
1				5					10					15	

Pro

<210> 169

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Glu	Val	Gly	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ile	Phe	Lys	Asn	Gln	Ala	Ser	Arg
1				5					10					15	

Pro Tyr

<210> 170

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Glu	Val	Gly	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ile	Phe	Lys	Asn	Gln	Ala	Ser	Arg
1				5					10					15	

Pro Tyr Asn

<210> 171

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Glu	Val	Gly	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ile	Phe	Lys	Asn	Gln	Ala	Ser	Arg
1				5					10					15	

Pro Tyr Asn Ile
20

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Val	Gly	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ile	Phe
1				5				

<210> 173

<211> 10

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 173
 Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys
 1 5 10

<210> 174
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 174
 Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn
 1 5 10

<210> 175
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 175
 Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln
 1 5 10

<210> 176
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 176
 Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala
 1 5 10

<210> 177
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 177
 Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 178
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 178
 Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

<210> 179
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 179

Val	Gly	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ile	Phe	Lys	Asn	Gln	Ala	Ser	Arg	Pro
1				5					10					15	

<210> 180

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

Val	Gly	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ile	Phe	Lys	Asn	Gln	Ala	Ser	Arg	Pro
1				5					10					15	

Tyr

<210> 181

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Val	Gly	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ile	Phe	Lys	Asn	Gln	Ala	Ser	Arg	Pro
1				5					10					15	

Tyr Asn

<210> 182

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Val	Gly	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ile	Phe	Lys	Asn	Gln	Ala	Ser	Arg	Pro
1				5					10					15	

Tyr Asn Ile

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Gly	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ile	Phe	Lys
1			5					

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Gly	Asp	Thr	Leu	Leu	Ile	Ile	Phe	Lys	Asn
1			5					10	

<210> 185
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 185
 Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln
 1 5 10

<210> 186
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 186
 Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala
 1 5 10

<210> 187
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 187
 Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 188
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 188
 Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 189
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 189
 Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

<210> 190
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 190
 Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 191
 <211> 17

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 191
 Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

Asn

<210> 192
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 192
 Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

Asn Ile

<210> 193
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 193
 Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn
 1 5

<210> 194
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 194
 Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln
 1 5 10

<210> 195
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 195
 Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala
 1 5 10

<210> 196
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 196
 Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 197
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 197
 Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 198
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 198
 Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 199
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 199
 Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 200
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 200
 Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
 1 5 10 15

<210> 201
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 201
 Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
 1 5 10 15

Ile

<210> 202
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 202
 Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln
 1 5

<210> 203
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 203
 Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala
 1 5 10

<210> 204
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 204
 Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 205
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 205
 Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 206
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 206
 Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 207
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 207
 Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 208
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 208
 Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
 1 5 10 15

<210> 209
 <211> 16

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 209
 Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile
 1 5 10 15

<210> 210
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 210
 Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala
 1 5

<210> 211
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 211
 Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 212
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 212
 Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 213
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 213
 Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 214
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 214
 Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 215
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 215

Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
 1 5 10

<210> 216
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 216
 Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile
 1 5 10 15

<210> 217
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 217
 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
 1 5

<210> 218
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 218
 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 219
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 219
 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 220
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 220
 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 221
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 221
 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
 1 5 10

<210> 222
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 222
 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile
 1 5 10

<210> 223
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 223
 Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5

<210> 224
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 224
 Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 225
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 225
 Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 226
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 226
 Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
 1 5 10

<210> 227
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 227
 Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile
 1 5 10

<210> 228
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 228

Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro
1 5

<210> 229

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
1 5 10

<210> 230

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
1 5 10

<210> 231

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 231

Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile
1 5 10

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
1 5

<210> 233

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
1 5 10

<210> 234

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile
1 5 10

<210> 235
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 235
 Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn
 1 5

<210> 236
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 236
 Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile
 1 5 10

<210> 237
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 237
 Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile
 1 5

<210> 238
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 238
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu
 1 5

<210> 239
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 239
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr
 1 5 10

<210> 240
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 240
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg
 1 5 10

<210> 241
 <211> 12

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 241
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr
 1 5 10

<210> 242
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 242
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr
 1 5 10

<210> 243
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 243
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
 1 5 10

<210> 244
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 244
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 1 5 10 15

<210> 245
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 245
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10 15

<210> 246
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 246
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10 15

Val

<210> 247
 <211> 18

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 247
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10 15

Val Asn

<210> 248
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 248
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10 15

Val Asn Met

<210> 249
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 249
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10 15

Val Asn Met Glu
 20

<210> 250
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 250
 Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10 15

Val Asn Met Glu Arg
 20

<210> 251
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 251
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr
 1 5

<210> 252
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 252
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg
 1 5 10

<210> 253
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 253
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr
 1 5 10

<210> 254
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 254
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr
 1 5 10

<210> 255
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 255
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
 1 5 10

<210> 256
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 256
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 1 5 10

<210> 257
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 257
 Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10 15

<210> 258
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 258

Thr	Lys	Ser	Asp	Pro	Arg	Cys	Leu	Thr	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Phe	Val
1				5					10					15	

<210> 259

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Thr	Lys	Ser	Asp	Pro	Arg	Cys	Leu	Thr	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Phe	Val
1				5					10					15	

Asn

<210> 260

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

Thr	Lys	Ser	Asp	Pro	Arg	Cys	Leu	Thr	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Phe	Val
1				5					10					15	

Asn Met

<210> 261

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 261

Thr	Lys	Ser	Asp	Pro	Arg	Cys	Leu	Thr	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Phe	Val
1				5					10					15	

Asn Met Glu

<210> 262

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 262

Thr	Lys	Ser	Asp	Pro	Arg	Cys	Leu	Thr	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Phe	Val
1				5					10					15	

Asn Met Glu Arg
20

<210> 263

<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 263
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg
 1 5

<210> 264
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 264
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr
 1 5 10

<210> 265
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 265
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr
 1 5 10

<210> 266
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 266
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
 1 5 10

<210> 267
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 267
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 1 5 10

<210> 268
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 268
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 269
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 269

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10 15

<210> 270
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 270
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10 15

<210> 271
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 271
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10 15

Met

<210> 272
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 272
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10 15

Met Glu

<210> 273
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 273
 Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10 15

Met Glu Arg

<210> 274
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 274
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr
 1 5

<210> 275
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 275
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr
 1 5 10

<210> 276
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 276
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
 1 5 10

<210> 277
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 277
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 1 5 10

<210> 278
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 278
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 279
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 279
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10

<210> 280
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 280
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10 15

<210> 281
 <211> 16

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 281
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10 15

<210> 282
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 282
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10 15

Glu

<210> 283
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 283
 Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10 15

Glu Arg

<210> 284
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 284
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr
 1 5

<210> 285
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 285
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
 1 5 10

<210> 286
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 286
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 1 5 10

<210> 287
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 287
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 288
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 288
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10

<210> 289
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 289
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10

<210> 290
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 290
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10 15

<210> 291
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 291
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5 10 15

<210> 292
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 292
 Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5 10 15

Arg

<210> 293
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 293
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
 1 5

<210> 294
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 294
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 1 5 10

<210> 295
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 295
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 296
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 296
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10

<210> 297
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 297
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10

<210> 298
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 298
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10

<210> 299
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 299
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5 10 15

<210> 300
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 300
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 1 5 10 15

<210> 301
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 301
 Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser
 1 5

<210> 302
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 302
 Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 303
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 303
 Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10

<210> 304
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 304
 Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10

<210> 305
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 305

Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10

<210> 306

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5 10

<210> 307

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 1 5 10 15

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe
 1 5

<210> 309

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5 10

<210> 310

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 310

Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10

<210> 311

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 311

Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10

<210> 312
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 312
 Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5 10

<210> 313
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 313
 Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 1 5 10

<210> 314
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 314
 Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val
 1 5

<210> 315
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 315
 Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5 10

<210> 316
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 316
 Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10

<210> 317
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 317
 Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5 10

<210> 318
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 318
 Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 1 5 10

<210> 319
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 319
 Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn
 1 5

<210> 320
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 320
 Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5 10

<210> 321
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 321
 Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5 10

<210> 322
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 322
 Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 1 5 10

<210> 323
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 323
 Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met
 1 5

<210> 324
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 324
 Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5 10

<210> 325
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 325
 Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 1 5 10

<210> 326
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 326
 Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu
 1 5

<210> 327
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 327
 Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 1 5 10

<210> 328
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 328
 Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 1 5

<210> 329
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 329
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile
 1 5

<210> 330
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 330
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala
 1 5 10

<210> 331
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 331
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys
 1 5 10

<210> 332
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 332
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val
 1 5 10

<210> 333
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 333
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser
 1 5 10

<210> 334
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 334
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 335
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 335
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10 15

<210> 336
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 336
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

<210> 337
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 337

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser

<210> 338
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 338
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser Ile

<210> 339
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 339
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser Ile Arg

<210> 340
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 340
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro
 20

<210> 341
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 341
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro Ile
 20

<210> 342
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 342
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 20

<210> 343
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 343
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 20

<210> 344
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 344
 Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 20

<210> 345
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 345
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala
 1 5

<210> 346
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 346
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys
 1 5 10

<210> 347
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 347
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val
 1 5 10

<210> 348
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 348
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser
 1 5 10

<210> 349
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 349
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 350
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 350
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 351
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 351
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10 15

<210> 352
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 352
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

<210> 353
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 353

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile

<210> 354
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 354
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg

<210> 355
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 355
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Pro

<210> 356
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 356
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile
 20

<210> 357
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 357
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile Tyr
 20

<210> 358
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 358
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 20

<210> 359
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 359
 Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 20

<210> 360
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 360
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys
 1 5

<210> 361
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 361
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val
 1 5 10

<210> 362
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 362
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser
 1 5 10

<210> 363
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 363

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 364

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 364

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 365

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 365

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10

<210> 366

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 366

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10 15

<210> 367

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 367

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10 15

<210> 368

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 368

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10 15

Arg

<210> 369

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 369

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10 15

Arg Pro

<210> 370
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 370
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10 15

Arg Pro Ile

<210> 371
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 371
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10 15

Arg Pro Ile Tyr
 20

<210> 372
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 372
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10 15

Arg Pro Ile Tyr Leu
 20

<210> 373
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 373
 Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10 15

Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 20

<210> 374
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 374
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val
 1 5

<210> 375
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 375
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser
 1 5 10

<210> 376
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 376
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 377
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 377
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 378
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 378
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10

<210> 379
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 379
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10

<210> 380
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 380

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
1 5 10 15

<210> 381

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 381

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
1 5 10 15

<210> 382

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 382

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
1 5 10 15

Pro

<210> 383

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 383

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
1 5 10 15

Pro Ile

<210> 384

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
1 5 10 15

Pro Ile Tyr

<210> 385

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 385

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10 15

Pro Ile Tyr Leu
 20

<210> 386
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 386
 Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10 15

Pro Ile Tyr Leu Thr
 20

<210> 387
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 387
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser
 1 5

<210> 388
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 388
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 389
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 389
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 390
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 390
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10

<210> 391
 <211> 13

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 391
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10

<210> 392
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 392
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10

<210> 393
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 393
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10 15

<210> 394
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 394
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10 15

<210> 395
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 395
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10 15

Ile

<210> 396
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 396
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10 15

Ile Tyr

<210> 397
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 397
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10 15

Ile Tyr Leu

<210> 398
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 398
 Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10 15

Ile Tyr Leu Thr
 20

<210> 399
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 399
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser
 1 5

<210> 400
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 400
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 401
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 401
 Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10

<210> 402
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 402

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
1 5 10

<210> 403

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
1 5 10

<210> 404

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
1 5 10

<210> 405

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 405

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
1 5 10 15

<210> 406

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 406

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
1 5 10 15

<210> 407

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 407

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 408

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 408

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10 15

Tyr Leu

<210> 409

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 409

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10 15

Tyr Leu Thr

<210> 410

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe
 1 5

<210> 411

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 411

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5 10

<210> 412

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 412

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10

<210> 413

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10

<210> 414
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 414
 Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 415
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 415
 Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10

<210> 416
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 416
 Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10 15

<210> 417
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 417
 Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 418
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 418
 Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10 15

Leu

<210> 419
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 419
 Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10 15

Leu Thr

<210> 420
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 420
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro
 1 5

<210> 421
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 421
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5 10

<210> 422
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 422
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10

<210> 423
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 423
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 424
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 424
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10

<210> 425
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 425
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10

<210> 426
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 426
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 427
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 427
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5 10 15

<210> 428
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 428
 Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5 10 15

Thr

<210> 429
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 429
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
 1 5

<210> 430
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 430
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5 10

<210> 431
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 431
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 432
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 432
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10

<210> 433
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 433
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10

<210> 434
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 434
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10

<210> 435
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 435
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5 10 15

<210> 436
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 436
 Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 1 5 10 15

<210> 437
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 437
 Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile
 1 5

<210> 438
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 438

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
1 5 10

<210> 439

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 439

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
1 5 10

<210> 440

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 440

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
1 5 10

<210> 441

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 441

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
1 5 10

<210> 442

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 442

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
1 5 10

<210> 443

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
1 5 10 15

<210> 444

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 444

Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
1 5

<210> 445
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 445
 Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10

<210> 446
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 446
 Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10

<210> 447
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 447
 Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10

<210> 448
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 448
 Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5 10

<210> 449
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 449
 Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 1 5 10

<210> 450
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 450
 Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5

<210> 451
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 451
 Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10

<210> 452
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 452
 Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10

<210> 453
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 453
 Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5 10

<210> 454
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 454
 Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 1 5 10

<210> 455
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 455
 Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5

<210> 456
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 456
 Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5 10

<210> 457
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 457

Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5 10

<210> 458
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 458
 Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 1 5 10

<210> 459
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 459
 Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr
 1 5

<210> 460
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 460
 Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5 10

<210> 461
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 461
 Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 1 5 10

<210> 462
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 462
 Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu
 1 5

<210> 463
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 463
 Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 1 5 10

<210> 464
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 464
 Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 1 5

<210> 465
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 465
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr
 1 5

<210> 466
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 466
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe
 1 5 10

<210> 467
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 467
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg
 1 5 10

<210> 468
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 468
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn
 1 5 10

<210> 469
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 469
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln
 1 5 10

<210> 470
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 470

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
1 5 10

<210> 471

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 471

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
1 5 10 15

<210> 472

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 472

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
1 5 10 15

<210> 473

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 473

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
1 5 10 15

Pro

<210> 474

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 474

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
1 5 10 15

Pro Tyr

<210> 475

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 475

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
1 5 10 15

Pro Tyr Ser

<210> 476
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 476
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

Pro Tyr Ser Phe
 20

<210> 477
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 477
 Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

Pro Tyr Ser Phe Tyr
 20

<210> 478
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 478
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe
 1 5

<210> 479
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 479
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg
 1 5 10

<210> 480
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 480
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn
 1 5 10

<210> 481
 <211> 12

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 481
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln
 1 5 10

<210> 482
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 482
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
 1 5 10

<210> 483
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 483
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 484
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 484
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10 15

<210> 485
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 485
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

<210> 486
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 486
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

Tyr

<210> 487
 <211> 18

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 487
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 488
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 488
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

Tyr Ser Phe

<210> 489
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 489
 Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

Tyr Ser Phe Tyr
 20

<210> 490
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 490
 Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg
 1 5

<210> 491
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 491
 Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn
 1 5 10

<210> 492
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 492

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln
 1 5 10

<210> 493

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 493

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
 1 5 10

<210> 494

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 494

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 495

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 495

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 496

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 496

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10 15

<210> 497

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 497

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 498

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 498

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

Ser

<210> 499
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 499
 Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

Ser Phe

<210> 500
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 500
 Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

Ser Phe Tyr

<210> 501
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 501
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn
 1 5

<210> 502
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 502
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln
 1 5 10

<210> 503
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 503
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
 1 5 10

<210> 504
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 504
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 505
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 505
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 506
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 506
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 507
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 507
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10 15

<210> 508
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 508
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10 15

<210> 509
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 509
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10 15

Phe

<210> 510
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 510
 Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10 15

Phe Tyr

<210> 511
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 511
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln
 1 5

<210> 512
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 512
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
 1 5 10

<210> 513
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 513
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 514
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 514
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 515
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 515
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 516
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 516
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 517
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 517
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10 15

<210> 518
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 518
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10 15

<210> 519
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 519
 Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10 15

Tyr

<210> 520
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 520
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala
 1 5

<210> 521
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 521
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
 1 5 10

<210> 522
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 522
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5 10

<210> 523
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 523
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 524
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 524
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 525
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 525
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10

<210> 526
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 526
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10 15

<210> 527
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 527
 Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5 10 15

<210> 528
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 528

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser
1 5

<210> 529

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 529

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
1 5 10

<210> 530

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 530

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
1 5 10

<210> 531

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 531

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
1 5 10

<210> 532

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 532

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
1 5 10

<210> 533

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 533

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
1 5 10

<210> 534

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 534

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
1 5 10 15

<210> 535
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 535
 Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg
 1 5

<210> 536
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 536
 Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5 10

<210> 537
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 537
 Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 538
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 538
 Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10

<210> 539
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 539
 Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10

<210> 540
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 540
 Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5 10

<210> 541
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 541
 Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro
 1 5

<210> 542
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 542
 Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

<210> 543
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 543
 Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10

<210> 544
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 544
 Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10

<210> 545
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 545
 Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5 10

<210> 546
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 546
 Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5

<210> 547
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 547

Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5 10

<210> 548
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 548
 Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10

<210> 549
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 549
 Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5 10

<210> 550
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 550
 Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
 1 5

<210> 551
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 551
 Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5 10

<210> 552
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 552
 Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5 10

<210> 553
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 553
 Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
 1 5

<210> 554
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 554
 Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5 10

<210> 555
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 555
 Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
 1 5

<210> 556
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 556
 Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe
 1 5

<210> 557
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 557
 Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu
 1 5 10

<210> 558
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 558
 Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val
 1 5 10

<210> 559
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 559
 Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr
 1 5 10

<210> 560
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 560

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser
1 5 10

<210> 561

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 561

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn
1 5 10

<210> 562

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 562

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys
1 5 10 15

<210> 563

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 563

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1 5 10 15

<210> 564

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 564

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1 5 10 15

Gln

<210> 565

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 565

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1 5 10 15

Gln Thr

<210> 566
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 566
 Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
 1 5 10 15

Gln Thr Pro

<210> 567
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 567
 Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
 1 5 10 15

Gln Thr Pro Leu
 20

<210> 568
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 568
 Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
 1 5 10 15

Gln Thr Pro Leu Gly
 20

<210> 569
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 569
 His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu
 1 5

<210> 570
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 570
 His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val
 1 5 10

<210> 571
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 571
 His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr
 1 5 10

<210> 572
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 572
 His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser
 1 5 10

<210> 573
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 573
 His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn
 1 5 10

<210> 574
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 574
 His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys
 1 5 10

<210> 575
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 575
 His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
 1 5 10 15

<210> 576
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 576
 His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1 5 10 15

<210> 577
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 577

His	Ala	Gly	Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln
1				5					10					15	

Thr

<210> 578
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

His	Ala	Gly	Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln
1				5					10					15	

Thr Pro

<210> 579
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

His	Ala	Gly	Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln
1				5					10					15	

Thr Pro Leu

<210> 580
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

His	Ala	Gly	Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln
1				5					10					15	

Thr Pro Leu Gly
 20

<210> 581
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

Ala	Gly	Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val
1				5				

<210> 582
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 582

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr
1 5 10

<210> 583

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 583

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser
1 5 10

<210> 584

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 584

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn
1 5 10

<210> 585

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 585

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys
1 5 10

<210> 586

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 586

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1 5 10

<210> 587

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 587

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
1 5 10 15

<210> 588

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 588

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
1 5 10 15

<210> 589
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 589
 Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10 15

Pro

<210> 590
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 590
 Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10 15

Pro Leu

<210> 591
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 591
 Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10 15

Pro Leu Gly

<210> 592
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 592
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr
 1 5

<210> 593
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 593
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser
 1 5 10

<210> 594
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 594
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn
 1 5 10

<210> 595
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 595
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys
 1 5 10

<210> 596
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 596
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
 1 5 10

<210> 597
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 597
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1 5 10

<210> 598
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 598
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10 15

<210> 599
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 599
 Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
 1 5 10 15

<210> 600
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 600

Gly	Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro
1				5					10					15	

Leu

<210> 601

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 601

Gly	Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro
1				5					10					15	

Leu Gly

<210> 602

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 602

Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser
1			5					

<210> 603

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 603

Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn
1			5						10

<210> 604

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 604

Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys
1			5						10	

<210> 605

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 605

Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys
1			5						10		

<210> 606
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 606
 Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1 5 10

<210> 607
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 607
 Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10

<210> 608
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 608
 Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
 1 5 10 15

<210> 609
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 609
 Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5 10 15

<210> 610
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 610
 Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5 10 15

Gly

<210> 611
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 611
 Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn
 1 5

<210> 612
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 612
 Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys
 1 5 10

<210> 613
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 613
 Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
 1 5 10

<210> 614
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 614
 Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1 5 10

<210> 615
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 615
 Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10

<210> 616
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 616
 Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
 1 5 10

<210> 617
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 617
 Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5 10 15

<210> 618
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 618

Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro	Leu	Gly
1				5					10					15	

<210> 619

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 619

Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys
1				5				

<210> 620

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 620

Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys
1				5				10	

<210> 621

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 621

Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln
1				5				10		

<210> 622

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 622

Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln	Thr
1				5				10			

<210> 623

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 623

Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro
1				5				10				

<210> 624

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 624

Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro	Leu
1				5				10					

<210> 625
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 625
 Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5 10 15

<210> 626
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 626
 Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
 1 5

<210> 627
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 627
 Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1 5 10

<210> 628
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 628
 Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10

<210> 629
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 629
 Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
 1 5 10

<210> 630
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 630
 Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5 10

<210> 631
 <211> 14

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 631
 Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5 10

<210> 632
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 632
 Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
 1 5

<210> 633
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 633
 Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5 10

<210> 634
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 634
 Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
 1 5 10

<210> 635
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 635
 Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5 10

<210> 636
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 636
 Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5 10

<210> 637
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 637

Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr
 1 5

<210> 638
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 638
 Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
 1 5 10

<210> 639
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 639
 Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5 10

<210> 640
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 640
 Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5 10

<210> 641
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 641
 Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
 1 5

<210> 642
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 642
 Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5 10

<210> 643
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 643
 Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5 10

<210> 644
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 644
 Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu
 1 5

<210> 645
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 645
 Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5 10

<210> 646
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 646
 Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly
 1 5

<210> 647
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 647
 Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile
 1 5

<210> 648
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 648
 Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg
 1 5 10

<210> 649
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 649
 Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu
 1 5 10

<210> 650
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 650

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His
 1 5 10

<210> 651

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 651

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro
 1 5 10

<210> 652

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 652

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr
 1 5 10

<210> 653

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 653

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
 1 5 10 15

<210> 654

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 654

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10 15

<210> 655

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 655

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10 15

Ser

<210> 656

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 656

Asn	Pro	Pro	Ile	Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr
1				5					10					15	

Ser Ile

<210> 657

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 657

Asn	Pro	Pro	Ile	Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr
1				5					10					15	

Ser Ile Arg

<210> 658

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 658

Asn	Pro	Pro	Ile	Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr
1				5					10					15	

Ser	Ile	Arg	Ser
			20

<210> 659

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 659

Asn	Pro	Pro	Ile	Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr
1				5					10					15	

Ser	Ile	Arg	Ser	Thr
				20

<210> 660

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 660

Pro	Pro	Ile	Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg
1				5				

<210> 661

<211> 10

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 661
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu
 1 5 10

<210> 662
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 662
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His
 1 5 10

<210> 663
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 663
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro
 1 5 10

<210> 664
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 664
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr
 1 5 10

<210> 665
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 665
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
 1 5 10

<210> 666
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 666
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10 15

<210> 667
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 667

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

<210> 668
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 668
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

Ile

<210> 669
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 669
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

Ile Arg

<210> 670
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 670
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Ser

<210> 671
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 671
 Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

Ile Arg Ser Thr
 20

<210> 672
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 672

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu
 1 5

<210> 673

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 673

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His
 1 5 10

<210> 674

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 674

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro
 1 5 10

<210> 675

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 675

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr
 1 5 10

<210> 676

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 676

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
 1 5 10

<210> 677

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 677

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10

<210> 678

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 678

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10 15

<210> 679
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 679
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10 15

<210> 680
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 680
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10 15

Arg

<210> 681
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 681
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10 15

Arg Ser

<210> 682
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 682
 Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10 15

Arg Ser Thr

<210> 683
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 683
 Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His
 1 5

<210> 684
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 684
 Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro
 1 5 10

<210> 685
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 685
 Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr
 1 5 10

<210> 686
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 686
 Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
 1 5 10

<210> 687
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 687
 Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10

<210> 688
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 688
 Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10

<210> 689
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 689
 Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10 15

<210> 690
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 690

Ile	Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr	Ser	Ile	Arg
1				5					10					15	

<210> 691

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 691

Ile	Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr	Ser	Ile	Arg
1				5					10					15	

Ser

<210> 692

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 692

Ile	Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr	Ser	Ile	Arg
1				5					10					15	

Ser Thr

<210> 693

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 693

Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro
1				5				

<210> 694

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 694

Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr
1				5					10

<210> 695

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 695

Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His
1				5					10	

<210> 696
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 696
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10

<210> 697
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 697
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10

<210> 698
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 698
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10

<210> 699
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 699
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10 15

<210> 700
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 700
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10 15

<210> 701
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 701
 Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10 15

Thr

<210> 702
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 702
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr
 1 5

<210> 703
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 703
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
 1 5 10

<210> 704
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 704
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5 10

<210> 705
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 705
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10

<210> 706
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 706
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10

<210> 707
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 707
 Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 708
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 708

Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr	Ser	Ile	Arg	Ser
1				5					10				15	

<210> 709

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 709

Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr	Ser	Ile	Arg	Ser	Thr
1				5					10				15		

<210> 710

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 710

Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His
1				5				

<210> 711

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 711

Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr
1				5				10	

<210> 712

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 712

Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr	Ser
1				5				10		

<210> 713

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 713

Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr	Ser	Ile
1				5				10			

<210> 714

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 714

Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro	Thr	His	Tyr	Ser	Ile	Arg
1				5				10				

<210> 715
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 715
 Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10

<210> 716
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 716
 Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10 15

<210> 717
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 717
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
 1 5

<210> 718
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 718
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5 10

<210> 719
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 719
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10

<210> 720
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 720
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 721
 <211> 13

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 721
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10

<210> 722
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 722
 Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10

<210> 723
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 723
 Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser
 1 5

<210> 724
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 724
 Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5 10

<210> 725
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 725
 Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 726
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 726
 Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10

<210> 727
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 727

Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10

<210> 728
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 728
 Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile
 1 5

<210> 729
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 729
 Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5 10

<210> 730
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 730
 Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10

<210> 731
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 731
 Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10

<210> 732
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 732
 Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
 1 5

<210> 733
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 733
 Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5 10

<210> 734
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 734
 Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10

<210> 735
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 735
 His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
 1 5

<210> 736
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 736
 His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5 10

<210> 737
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 737
 Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
 1 5

<210> 738
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 738
 Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10 15

His Ala Val

<210> 739
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 739
 Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
 1 5 10 15

His Ala Val Gly
20

<210> 740
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 740
Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu
1 5 10 15

His Ala Val Gly Val
20

<210> 741
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 741
Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
1 5 10 15

Ala Val

<210> 742
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 742
Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
1 5 10 15

Ala Val Gly

<210> 743
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 743
Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His
1 5 10 15

Ala Val Gly Val
20

<210> 744
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 744

Val	Ile	Thr	Leu	Lys	Asn	Met	Ala	Ser	His	Pro	Val	Ser	Leu	His	Ala
1				5					10				15		

Val

<210> 745

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 745

Val	Ile	Thr	Leu	Lys	Asn	Met	Ala	Ser	His	Pro	Val	Ser	Leu	His	Ala
1				5					10				15		

Val Gly

<210> 746

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 746

Val	Ile	Thr	Leu	Lys	Asn	Met	Ala	Ser	His	Pro	Val	Ser	Leu	His	Ala
1				5					10				15		

Val Gly Val

<210> 747

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 747

Ile	Thr	Leu	Lys	Asn	Met	Ala	Ser	His	Pro	Val	Ser	Leu	His	Ala	Val
1				5					10				15		

<210> 748

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 748

Ile	Thr	Leu	Lys	Asn	Met	Ala	Ser	His	Pro	Val	Ser	Leu	His	Ala	Val
1				5					10				15		

Gly

<210> 749

<211> 18

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 749
 Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
 1 5 10 15

Gly Val

<210> 750
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 750
 Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
 1 5 10 15

<210> 751
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 751
 Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5 10 15

<210> 752
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 752
 Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5 10 15

Val

<210> 753
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 753
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
 1 5 10

<210> 754
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 754
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5 10 15

<210> 755
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 755
 Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10 15

<210> 756
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 756
 Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
 1 5 10

<210> 757
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 757
 Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5 10

<210> 758
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 758
 Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10 15

<210> 759
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 759
 Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
 1 5 10

<210> 760
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 760
 Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5 10

<210> 761
 <211> 14

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 761
 Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10

<210> 762
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 762
 Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
 1 5 10

<210> 763
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 763
 Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5 10

<210> 764
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 764
 Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10

<210> 765
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 765
 Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
 1 5 10

<210> 766
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 766
 Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5 10

<210> 767
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 767

Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10

<210> 768
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 768
 Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val
 1 5

<210> 769
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 769
 Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5 10

<210> 770
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 770
 Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10

<210> 771
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 771
 His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly
 1 5

<210> 772
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 772
 His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5 10

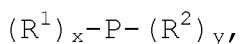
<210> 773
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 773
 Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val
 1 5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ индукции иммунной толерантности к FVIII у субъекта, нуждающегося в этом, включающий стадию:

введения субъекту терапевтически эффективного количества пептида, обладающего аминокислотной последовательностью, состоящей из:



где:

P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью, по меньшей мере, девяти смежным аминокислотам SEQ ID NO: 344;

R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот;

R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; и

каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице.

2. Способ по п.1, **отличающийся тем, что** P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:344.

3. Способ по п.1, **отличающийся тем, что** P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:344.

4. Способ по п.1, **отличающийся тем, что** P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:344.

5. Способ по п.1, **отличающийся тем, что** P является аминокислотной последовательностью, идентичной последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:344.

6. Способ по любому из п.п.1-5, **отличающийся тем, что** как x, так и y равны нулю.

7. Способ по любому из п.п.1-5, **отличающийся тем, что** x

равен единице, а у равен нулю.

8. Способ по любому из п.п.1-5, **отличающийся тем, что** х равен нулю, а у равен единице.

9. Способ по любому из п.п.1-5, **отличающийся тем, что** как х, так и у равны единице.

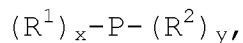
10. Способ по любому из п.п.1-5, **отличающийся тем, что** указанный пептид состоит из 9-100 аминокислот.

11. Способ по п.10, **отличающийся тем, что** указанный пептид состоит из 9-50 аминокислот.

12. Способ по п.10, **отличающийся тем, что** указанный пептид состоит из 9-25 аминокислот.

13. Способ по любому из п.п.1-12, **отличающийся тем, что** дополнительно включает стадию:

введения субъекту терапевтически эффективного количества второго пептида, обладающего аминокислотной последовательностью, состоящей из:



где:

Р является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности из, по меньшей мере, девяти смежным аминокислотам последовательности, выбранной из SEQ ID NO:10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 и 740;;

R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот;

R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; и

каждый из х и у независимо друг от друга равен нулю или единице.

14. Способ по любому из п.п.1-13, **отличающийся тем, что** введение фармацевтической композиции предотвращает образование антител против FVIII у субъекта.

15. Способ по любому из п.п.1-13, **отличающийся тем, что** введение фармацевтической композиции снижает количество антител против FVIII, присутствующих у субъекта.

16. Пептид, состоящий из аминокислотной

последовательности:

$$(R^1)_x - P - (R^2)_y,$$

где:

P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью, по меньшей мере, девяти смежным аминокислотам SEQ ID NO: 344;

R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот;

R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; и

каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице.

17. Пептид по п.16, **отличающийся тем, что** P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:344.

18. Пептид по п.16, **отличающийся тем, что** P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 90% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:344.

19. Пептид по п.16, **отличающийся тем, что** P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 95% идентичностью последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:344.

20. Пептид по п.16, **отличающийся тем, что** P, является аминокислотной последовательностью, идентичной последовательности, содержащей, по меньшей мере, девять смежных аминокислот SEQ ID NO:344.

21. Пептид по любому из п.п.16-20, **отличающийся тем, что** как x, так и y равны нулю.

22. Пептид по любому из п.п.16-20, **отличающийся тем, что** x равен единице, а y равен нулю.

23. Пептид по любому из п.п.16-20, **отличающийся тем, что** x равен нулю, а y равен единице.

24. Пептид по любому из п.п.16-20, **отличающийся тем, что** как x, так и y равны единице.

25. Пептид по любому из п.п.16-20, **отличающийся тем, что** указанный пептид состоит из 9-100 аминокислот.

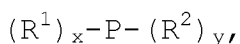
26. Пептид по п.25, **отличающийся тем, что** указанный пептид состоит из 9-50 аминокислот.

27. Пептид по п. 25, **отличающийся тем, что** указанный пептид состоит из 9-25 аминокислот.

28. Композиция, включающая пептид по любому из п.п.16-27.

29. Композиция по п.28, **отличающаяся тем, что** составлена для фармацевтического введения.

30. Композиция по п.28 или 29, **отличающаяся тем, что** дополнительно включает второй полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности:



где:

P является аминокислотной последовательностью, обладающей, по меньшей мере, 85% идентичностью, по меньшей мере, девяти смежным аминокислотам последовательности, выбранной из SEQ ID NO:10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 и 740;

R^1 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот;

R^2 является аминокислотной последовательностью, состоящей из 1-80 аминокислот; и

каждый из x и y независимо друг от друга равен нулю или единице.

31. Способ получения пептида FVIII, включающий стадии:

а) обеспечения культуры клеток, включающих полинуклеотид, кодирующий пептид FVIII по любому из п.п.16-27; и

б) экспрессии указанного пептида в указанной культуре клеток.

32. Способ идентификации Т-клетки, специфичной к пептиду FVIII, включающий:

а) объединение множества $CD4^+$ Т-клеток с пептидом, находящимся в комплексе с мультимером МНС II класса, причем пептид является пептидом FVIII по любому из п.п.16-27; и

б) идентификацию, по меньшей мере, одного из членов указанного множества $CD4^+$ Т-клеток, специфичного к пептиду,

находящемуся в комплексе с мультимером МНС II класса.

33. Способ по п.32, **отличающийся тем, что** указанный мультимер МНС II класса является тетрамером МНС II класса.

34. Способ по п.32 или 33, **отличающийся тем, что** пептид или мультимер МНС II класса дополнительно включают обнаруживаемую группу.

35. Способ по любому из п.п.32-34, **отличающийся тем, что** дополнительно включает выделение, по меньшей мере, одной $CD4^+$ Т-клетки, специфичной к указанному пептиду.

36. Способ по п.35, **отличающийся тем, что** $CD4^+$ Т-клетку выделяют, используя проточную цитометрию.

37. Слитый белок, включающий:

пептид фактора VIII по любому из п.п.16-27; и второй пептид.

38. Слитый белок по п.37, **отличающийся тем, что** указанный второй пептид является репортерным пептидом.

39. Слитый белок по п.37 или 38, **отличающийся тем, что** указанный слитый белок кодируется нуклеиновой кислотой.

40. Слитый белок по п.37 или 38, **отличающийся тем, что** пептид FVIII химически связан со вторым пептидом.

По доверенности